

Toxicología Clínica

Indalecio Morán Chorro
Jaume Baldirà Martínez de Irujo
Luís Marruecos - Sant
Santiago Nogué Xarau



TOXICOLOGÍA CLÍNICA

Autores

Varios © 2011

Editor

© Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A.

C/ Magallanes, 25, 3º

28015 Madrid

Tel. 91 426 17 84 - Fax 91 578 45 70

e-mail: info@difusionjuridica.com

Depósito Legal:

ISBN-13: 978-84-95545-52-7

Maquetación: Álvaro Enrique Ching Ortíz y Silvia Gutiérrez Caballero

Impresión: Publidisa

No está permitida la reproducción de esta obra, ni su transmisión en forma o medio alguno, sea electrónico, mecánico, fotocopia, o de cualquier otro tipo sin el permiso previo y por escrito del autor.

DIFUSIÓN JURÍDICA Y TEMAS DE ACTUALIDAD, S.A. no comparte necesariamente los criterios manifestados por los autores en los trabajos publicados. La información contenida en esta publicación constituye únicamente, y salvo error u omisión involuntarios, la opinión del autor con arreglo a su leal saber y entender, opinión que subordina tanto a los criterios que la jurisprudencia establezca, como a cualquier otro criterio mejor fundado. Ni el editor, ni el autor, pueden responsabilizarse de las consecuencias, favorables o desfavorables, de actuaciones basadas en las opiniones o informaciones contenidas en esta publicación.

TOXICOLOGÍA CLÍNICA

**Indalecio Morán Chorro
Jaume Baldirà Martínez de Irujo
Luís Marruecos - Sant
Santiago Nogué Xarau**



Grupo difusión

EDITORES

Indalecio Morán Chorro

Servicio de Medicina Intensiva,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Universitat Autònoma de Barcelona

Jaume Baldirà Martínez de Irujo

Servicio de Medicina Intensiva,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Universitat Autònoma de Barcelona

Luís Marruecos - Sant

Servicio de Medicina Intensiva,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Universitat Autònoma de Barcelona

Santiago Nogué Xarau

Sección de Toxicología, Servicio de Urgencias.
Hospital Clínic,
Universitat de Barcelona

COLABORADORES

Sergio Abanades

Unitat de Farmacologia, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) – Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona

José-Ramón Alonso

Toxicología Clínica, Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona

Montserrat Amigó

Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona

Ángel Bajo

Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Salamanca

Jaume Baldirà

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

Olivia Castillo

Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral, Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid

Emilia Civeira

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Zaragoza

Isabel Cremades

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia

Antonio Dueñas

Unidad Regional de Toxicología Clínica, Hospital Universitario Río Hortera. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España

José Luis Espinosa

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia

Magí Farré

Unitat de Farmacologia, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) – Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona

Rosa Farré

Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

Francisco Felices

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia

Edurne Fernández de Gamarra

Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Ana Ferrer

Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza

Silvia Garriga

Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona

María Dulce González

Servicio de Urgencias. Hospital de Yecla, Murcia

Jose María Inoriza

Unidad de Medicina Hiperbárica, Servicio de Urgencias, Hospital de Palamós, Serveis de Salut Integrats del Baix Empordà, Palafrugell

Josep Lloret

Unidad de Semicríticos, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

Meritxell Lluís

Sección de Toxicología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona

Beatriz López

Sección de Toxicología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona

Carmen López

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Torrecárdenas, Almería

M^a Antonia Mangues

Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

Luis Marruecos

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

Sergio Martínez

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Torrecárdenas, Almería

Fátima Martínez-Lozano

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia

José Carlos Martín-Rubí

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Torrecárdenas, Almería

M^a Cristina Martín-Sierra

Servicio de Medicina de Familia, Hospital de San Jorge, Huesca

Sebastián Menao

Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza

María Montero

Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona

Elisabet Montori

Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona

Indalecio Morán

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

José María Nicolás

Toxicología Clínica, Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona

Santiago Nogué

Sección de Toxicología, Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona

Joan Nolla

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona

Karla Núñez

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

Gemma Oliu

Unidad de Medicina Hiperbárica, Servicio de Urgencias, Hospital de Palamós, Serveis de Salut Integrats del Baix Empordà, Palafrugell

Lisa Ortín

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia

César Palazón

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia

Mercedes Palomar

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona

Josep Piqueras

Unidad de Hematimetría Automatizada, Laboratorio Clínico, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Universitat Autònoma de Barcelona

Mónica Ponsirenas

Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

Josep Maria Queraltó

Servicio de Bioquímica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

Miguel Rivas

Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Zaragoza

Juan Jose Rodríguez

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia

Raquel María Rodríguez

Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

Rocío Rodríguez

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Torrecárdenas, Almería

Elisabet Rovira

Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona

Román Royo

Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza

Daniel Sánchez

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Torrecárdenas, Almería

Pere Sanz-Gallén

Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona

Antonia Socias

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca

Jessica Souto

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Universitat Autònoma de Barcelona

Carmen María Susarte

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia

Francisco Vargas

Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral, Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid

Paula Vera

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

Martín Vigil

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia

Lluís Zapata

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

PRÓLOGO

La Toxicología Clínica es una especialidad de la medicina focalizada en el diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones. La era moderna de la Toxicología Clínica nació en los años 60 del pasado siglo y coincidió con un importante cambio epidemiológico de los productos tóxicos al eclosionar la industria farmacéutica y socializarse el consumo de drogas de abuso. Frente a estos fenómenos se perfeccionaron las técnicas analíticas, se introdujeron nuevos antídotos y técnicas depurativas, se mejoran los conocimientos tóxicocinéticos, se racionalizaron las descontaminaciones digestivas y, sobre todo, se desarrollaron las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) para poder atender los casos graves, consiguiendo con todo ello una drástica reducción de la mortalidad.

España, con un poco de retraso, se incorporó también a esta nueva era y una somera búsqueda bibliográfica demuestra que diversas UCIs y Servicios de Urgencias vienen liderando la Toxicología Clínica centrada, sobre todo, en la atención de las intoxicaciones agudas, ya que, una mejora en las medidas de seguridad e higiene en los trabajos redujo considerablemente la prevalencia de las intoxicaciones crónicas de origen laboral. La experiencia acumulada en todos estos años es la que se ha vertido en el presente libro, justificando así la presencia mayoritaria de especialistas provenientes de los campos ya citados.

Son muchas las personas que en nuestro medio han contribuido a expansionar la Toxicología Clínica y, algunas de ellas, no sólo han aportado su sabiduría científica sino que nos han contagiado su entusiasmo por esta patología. Entre ellas queremos hacer especial mención al Dr. Josep Lloret, que desarrolló su carrera profesional en el Hospital de Sant Pau de Barcelona y que aunque un día no muy lejano se ausentó, su huella permanece indeleble, sigue con nosotros y a él le dedicamos este libro.

Indalecio Morán
Jaume Baldirà
Lluís Marruecos
Santiago Nogué

PREFACIO

Para la *Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica*, SOCMIC, este libro supone una enorme satisfacción porque significa el resultado del esfuerzo continuado de un grupo de trabajo nacido al amparo de esta sociedad hace 30 años, el Grup Inter-UCI de Toxicología Aguda de Barcelona, GITAB. Este grupo ha servido de base y modelo para la creación del Grupo de Trabajo de Toxicología de la Sociedad Española de Medicina Intensiva (SEMICYUC), en la década de los 80, y de la Sección de Toxicología Clínica, dentro de la Sociedad Española de Toxicología (AET), una década después. Todos ellos se aúnan ahora en la redacción de este brillante texto.

Recientemente tuvimos la oportunidad de celebrar esos 30 años de trabajo ininterrumpido del GITAB, en una sesión de nuestra sociedad, pudiendo repasar la enorme actividad realizada en estos años y el vigor con el que afronta los retos de futuro. Como presidente de la SOCMIC, me congratulo por contar con profesionales de tal categoría en nuestra sociedad y les felicito por el trabajo que este libro sintetiza.

Francisco Baigorri
Presidente de la SOCMIC

Sumario

A) GENERALIDADES

- 1.- Perfil epidemiológico actual de las intoxicaciones agudas en urgencias 27**
Ferrer A, Nogué S , Dueñas A, Civeira E , Bajo A , Royo S , Menao S, Rivas M,
Vargas F, Castillo O y los miembros del Sistema de Toxicovigilancia
- 2.- Epidemiología de las intoxicaciones agudas que requieren ingreso en la UCI 39**
Palomar M, Socias A.
- 3.- El laboratorio de toxicología clínica 49**
Queraltó JM
- 4.- Diagnóstico general de las intoxicaciones 57**
Nogué S, Montori E, Lloret J.
- 5.- Conceptos fundamentales de Toxicocinética 67**
Farré R, Rodríguez RM, Mangues MA.
- 6.- Descontaminación digestiva de tóxicos. Técnicas e indicaciones 79**
Lloret J, Nogué S, Amigó M.
- 7.- Descontaminación cutánea 93**
Dueñas A.
- 8.- Depuración renal en el tratamiento de las intoxicaciones 101**
Nogué S, Marruecos LL, Lloret J.
- 9.- Indicaciones de la depuración extrarrenal en el tratamiento
de las intoxicaciones agudas 109**
Nogué S, Marruecos LL, Lloret J.
- 10.- Antídotos 121**
Farré R, Fernández E, Ponsirenas M.

B) INTOXICACIONES MEDICAMENTOSAS

11.- Intoxicacion aguda por salicilatos	151
Ferrer A.	
12.- Intoxicación aguda por paracetamol	159
Ferrer A.	
13.- Intoxicacion por benzodicepinas y barbitúricos	167
Nolla J.	
14.- Intoxicación medicamentosa por fármacos antidepresivos	177
Nogué S, Montero M.	
15.- Intoxicación aguda por neurolépticos	189
Palomar M, Souto J.	
16.- Intoxicación por litio	197
Palomar M, Socias A.	
17.- Corazón e intoxicaciones	207
Civeira E.	
18.- Intoxicaciones por colchicina, isoniacida, teofilina y cloroquina	231
Marruecos L, Morán I, Baldirà J, Núñez K.	
19.- Síndrome serotoninérgico	243
Palomar M, Socias A.	

C) INTOXICACIONES NO MEDICAMENTOSAS

20.- Intoxicaciones por insecticidas organoclorados y carbamatos	255
Martín-Rubí JC, Martínez S, López C, Sánchez D, Rodríguez R.	

21.- Intoxicaciones por insecticidas organofosforados	263
Martín-Rubí JC, Martínez S, López C, Sánchez D, Rodríguez R.	
22.- Intoxicaciones por herbicidas no biperidílicos	275
Espinosa JL, Palazón C, Felices F, Cremades I, Martínez-Lozano F, Ortín L, Vigil M, Susarte CM, Rodríguez JJ, González MD.	
23.- Intoxicación por paraquat	295
Souto J, Palomar M.	
24.- Intoxicación por humo de incendios	303
Dueñas A.	
25.- Intoxicación por monóxido de carbono	311
Oliu G, Inoriza JM.	
26.- Intoxicación por gases irritantes: cloro, sulfhídrico y gases nitrosos	323
Nolla J.	
27.- Síndromes por armas químicas	333
Dueñas A.	
28.- Intoxicaciones por plantas	247
Piqueras J.	
29.- Intoxicaciones por setas	365
Piqueras J.	
30.- Metahemoglobinemias de origen tóxico	381
Nolla J.	
31.- Intoxicaciones por metales	389
Sanz-Gallén P, Nogué S.	
32.- La acidosis metabólica en toxicología	399
Morán I, Marruecos LL, Zapata LL, Vera P.	

33.- Intoxicaciones por metanol y etilenglicol. Indicaciones del fomepizol ...	413
Marruecos Ll, Nogué S, Morán I.	
34.- Intoxicación por ingesta de productos caústicos	423
Nogué S, Rovira E.	
35.- Intoxicación aguda por raticidas	431
Nogué S, Garriga S.	
36.- Intoxicaciones por animales venenosos	437
Martín-Sierra MC, Nogué S.	

D) INTOXICACIONES POR DROGAS DE ABUSO

37.- Intoxicación por alcohol etílico	457
Alonso JR, Nicolás JM, Nogué S.	
38.- Intoxicación aguda por derivados del cannabis	463
Lloret J.	
39.- Intoxicación y sobredosis de cocaína	473
López B, Lluís M, Montori E, Nogué S.	
40.- Intoxicación por opiáceos y opioides	483
Nolla J.	
41.- Anfetaminas y drogas de síntesis	499
Farré M, Abanades-León S.	
42.- Intoxicación por ketamina, gammahidroxi-butilato y fenciclidina	513
Nogué S, Alonso JR.	
43.- Intoxicación aguda por inhalantes volátiles	521
Lloret J.	

44.- Intoxicación aguda por dietilamida del ácido lisérgico (LSD)	529
Lloret J.	
45.- Intoxicación aguda por bebidas energizantes (a base de taurina, inositol y cafeína)	535
Lloret J.	
46.- Intoxicación aguda por oxicodona	543
Lloret J.	
47.- Intoxicación aguda por carisoprodol y su síndrome de retirada	549
Lloret J.	

A) GENERALIDADES

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO ACTUAL DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS EN URGENCIAS

Ferrer A, Nogué S, Dueñas A, Civeira E, Bajo A, Royo S, Menao S, Rivas M, Vargas F, Castillo O y los miembros del Sistema de Toxicovigilancia (ver Apéndice).

1.- INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones agudas (IA) constituyen el objeto principal de atención de la Toxicología Clínica. El aumento de las IA en los Servicios de Urgencias fue aumentando a partir de los años 50 del siglo XX, llegando a hablarse de una auténtica epidemia. En la actualidad representan alrededor del 1% del total de las urgencias en nuestro país.

El conocimiento del perfil epidemiológico de las intoxicaciones agudas es imprescindible para su diagnóstico y para el desarrollo de las medidas necesarias para su prevención, diagnóstico y tratamiento.

La necesidad de disponer de una información fiable sobre la composición de los productos químicos, su riesgo y su mejor tratamiento dio lugar en todo el mundo, en la segunda mitad del siglo XX, al desarrollo de los Centros de Información Toxicológica. Estos constituyeron la primera fuente de datos sobre las IA. La mejor base de datos de que se dispone en estos momentos en el mundo es la norteamericana (TESS), que recoge hasta la fecha más de 35 millones de situaciones tóxicas^(1,2). Este sistema se

ha constituido reuniendo los casos de los principales Centros Antitóxicos norteamericanos que, a su vez, reciben principalmente llamadas de particulares y, también, de personal sanitario. Esto supone un sesgo que es imprescindible tener en cuenta, ya que un porcentaje importante de estos casos no son realmente intoxicaciones sino meras exposiciones o incluso simples consultas relacionadas con el riesgo de los productos químicos. La segunda fuente de datos tiene su origen en los Servicios de Urgencias hospitalarios, donde se atiende la mayoría de los cuadros clínicos de origen tóxico. Esta fuente refleja más fielmente el patrón de los casos tóxicos, pero su obtención es notablemente más difícil y depende del desarrollo de estudios o programas diseñados específicamente para ese fin.

En la segunda mitad del siglo XX se han publicado numerosas series de casos describiendo las características de las intoxicaciones agudas en los Servicios de Urgencias de distintos hospitales españoles⁽³⁻⁶⁾. En estas series muestran diferencias, sobre todo, en lo referente a los agentes causales. Estas diferencias ponen de manifiesto la necesidad de su control sistemático. Esto es especialmente interesante y difícil en las IA con baja incidencia, como son el conjunto de

intoxicaciones por productos químicos diferentes de las drogas de abuso y los medicamentos.

Seguidamente describimos el perfil actual de las IA que se atienden en los Servicios de Urgencias en España, señalando los aspectos más importantes demográficos, agente causal, tipo de intoxicación, clínica más frecuente y tratamiento. Para ello hemos utilizando los datos del Servicio de Urgencias del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza en el periodo comprendido entre los años 1999 y 2004. Así mismo se muestran los resultados del Sistema de Toxicovigilancia multicéntrico español para el control de casos producidos por sustancias químicas durante el mismo periodo ⁽⁷⁾.

2.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Se presentan casos de todas las edades pero predominan los comprendidos entre los 15 y los 45 años (Gráfico 1). Los hombres predominan so-

bre las mujeres (65% de las intoxicaciones) prácticamente en todos los grupos de edad, lo que está muy condicionado por el tipo de agente causal.

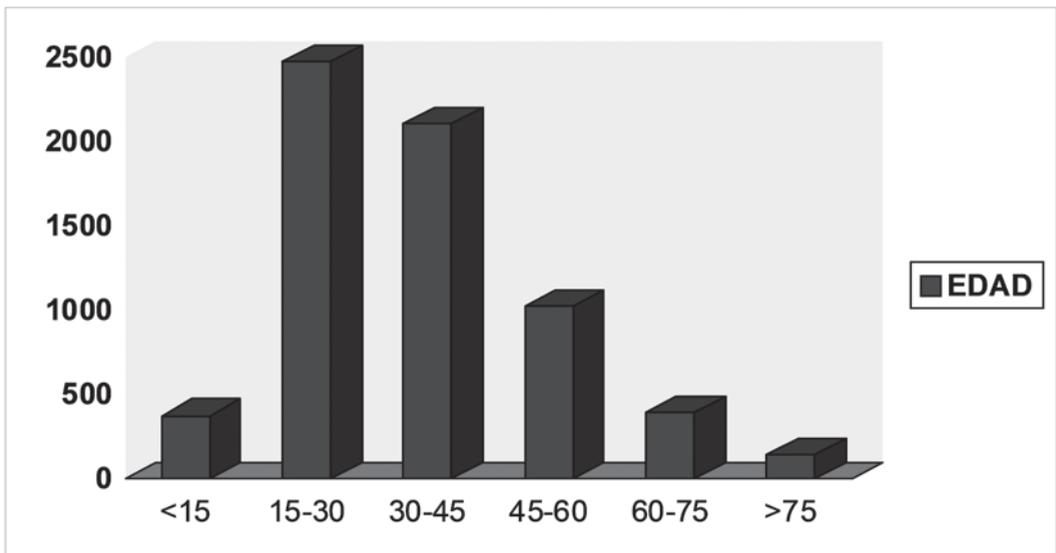
3.- TIPO DE INTOXICACIÓN

Aunque la terminología en la bibliografía resulta confusa, clasificamos las intoxicaciones en tres grupos;

1/ Denominamos sobredosis a los casos asociados al consumo de sustancias de abuso en un contexto recreativo.

2/ La intoxicación suicida será aquella producida por un gesto autoagresivo, independientemente de la verificación del ánimo de producirse la muerte.

3/ La intoxicación accidental serán aquellas producidas de forma involuntaria, predominante en los ambientes doméstico y laboral.



Gráfica 1.- Distribución de las intoxicaciones agudas por edad

En la actualidad, y desde hace varias décadas, predominan las IA por sobredosis (más del 50% de las IA atendidas en Urgencias), lo que necesariamente está asociado al agente causal. Los gestos suicidas suponen alrededor del 30% de los casos, en la mayoría de ellos se trata de gestos sin clara intencionalidad autolítica. Las intoxicaciones accidentales son actualmente menos frecuentes y se distinguen las domésticas (de predominio infantil) y las laborales. Los cuadros clínicos de ambos grupos son generalmente leves.

4.- AGENTES TÓXICOS

El predominio de un agente condiciona el pronóstico general del cuadro clínico. Se suelen clasificar de una forma funcional, por lo que se originan grupos heterogéneos en lo que a sus características químicas y su toxicidad se refiere.

4.1.- DROGAS DE ABUSO

Son sustancias psicotrópicas adictivas empleadas usualmente con fines recreativos (ver gráfico 2). La primera causa de intoxicación aguda en nuestro país es el abuso de bebidas alcohólicas, más frecuente en el fin de semana. Se produce en todos los grupos de edad pero presenta dos picos, uno en pacientes jóvenes con episodios únicos y otro en pacientes alcohólicos de edad media, con episodios múltiples. El resto de las drogas de abuso producen episodios con mucha menor frecuencia, pero entre ellas se han producido algunas variaciones de interés. Hasta finales de los años 90 la sustancia que ocupaba el segundo lugar después del alcohol era la heroína, con el consecuente peligro de muerte por sobredosis, dada la alta toxicidad de la sustancia y la peligrosidad de la vía de entrada endovenosa empleada. A finales de los años 90 comenzaron a descender las sobredosis de heroína, aumentando, proporcionalmente, los

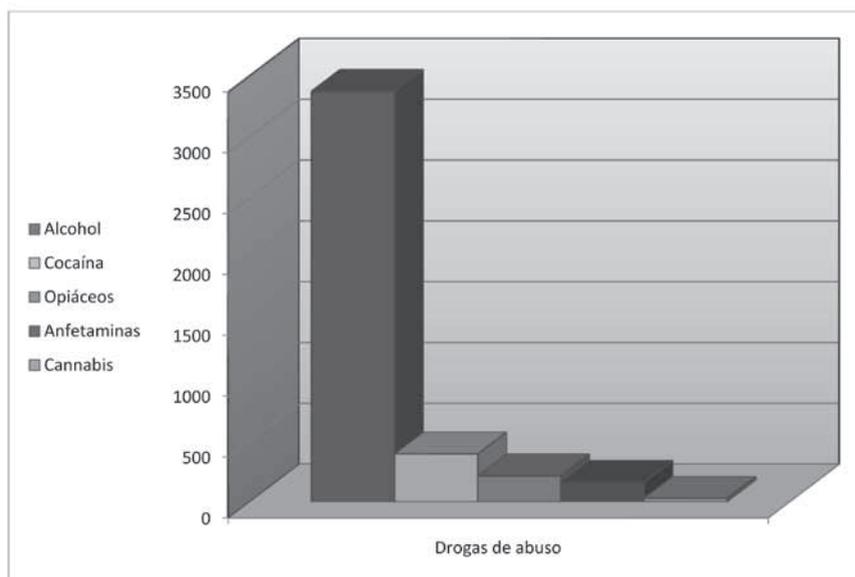


Gráfico 2. Distribución de las drogas de abuso

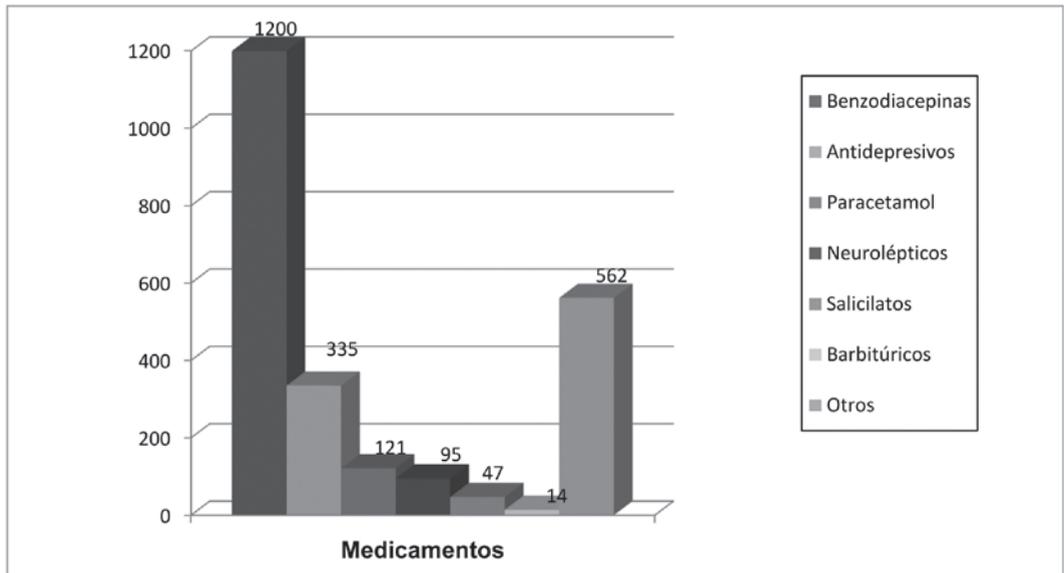


Gráfico 3. Distribución de los medicamentos

casos asociados al consumo de cocaína. Durante algunos años se observó el uso combinado de ambas sustancias. En la actualidad la cocaína ocupa claramente el segundo lugar de las IA por drogas de abuso. Otras sustancias de abuso frecuente, según las encuestas de consumo, como el cannabis o las anfetaminas producen pocas intoxicaciones agudas que lleguen a los servicios de urgencias. Aunque, con frecuencia se asocian entre sí y con casos de IA por alcohol o cocaína. En el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico de Barcelona han atendido un pico extraordinario de casos de IA por γ -hidroxibutirato (GHB o éxtasis líquido).

4.2.- MEDICAMENTOS

Cualquier sustancia comercializada con fines terapéuticos. En España las IA por medicamentos predominan en las tentativas de suicidios. De entre ellos

los más frecuentes son los fármacos psicotropos, predominando actualmente las benzodiacepinas que sobrepasaron en los años 70 a los barbitúricos y ahora constituyen el segundo tipo de agente tras el etanol (Gráfico 3). El segundo lugar lo ocupan los antidepresivos, en cuyo grupo los tricíclicos han disminuido con el aumento de la prescripción de los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS). Esto influye en el pronóstico de las IA medicamentosas y establece una notable diferencia con países como el Reino Unido donde predomina el paracetamol, con graves consecuencias en cuanto a la mortalidad. Hoy en día los barbitúricos prácticamente han desaparecido de la escena.

4.3.- OTROS

El resto de los agentes tóxicos producen entre un 10 y un 15 % de los casos (Gráfico 4)

e incluyen grupos de tóxicos muy diversos: un grupo misceláneo de productos domésticos (sobre todo agentes de limpieza) que incluye ácidos y bases cáusticas, disolventes, detergentes o cosméticos; gases tóxicos (de origen doméstico o industrial); alimentos tóxicos como las setas y picaduras de animales venenosos.

5.- CUADRO CLÍNICO

De los casos que llegan al servicio de urgencias con sospecha de IA, presentan algún tipo de clínica el 75%. Los cuadros más frecuentes se relacionan con la afectación del sistema nervioso central, destacando la embriaguez y la disminución del nivel de conciencia con comas que rara vez alcanzan una puntuación inferior a 10 en la escala de Glasgow. También se encuentran

cuadros de agitación, asociados sobre todo al etanol y a drogas estimulantes. Las convulsiones y la hipertermia central son mucho más raras. El segundo grupo de síntomas es de tipo digestivo, con náuseas y vómitos. En tercer lugar la sintomatología cardiovascular, con alteraciones menores del tipo de la taquicardia. Las arritmias graves son poco frecuentes. Poco frecuente también son las causticaciones digestivas ya que los accidentes domésticos que implican agentes cáusticos suelen producirse con el producto diluido empleado para la limpieza. Los casos graves de este tipo son suicidas y suelen asociarse al sulfamán. Los síntomas respiratorios se presentan en casos de inhalación de gases irritantes producidos por la mezcla de ácidos y bases fuertes, habitualmente domésticos. Consisten en disnea, tos y broncoespasmo. No suelen produ-

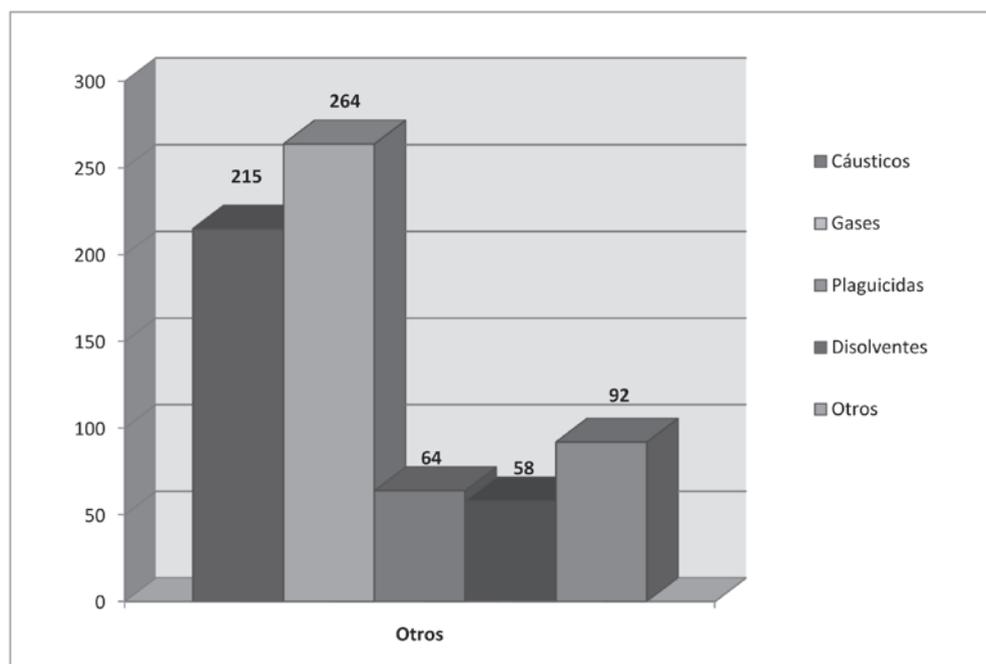


Gráfico 4. Distribución de otros tóxicos

cirse casos de edema de pulmón. La complicación respiratoria más frecuente de las IA es la broncoaspiración.

Las intoxicaciones más graves son las producidas por metanol, paraquat, ácido clorhídrico y sulfamán; su baja incidencia obliga a estudiarlas multicéntricamente como se comentará más adelante.

6.- TRATAMIENTO

La evolución del tratamiento toxicológico se ha desplazado gradualmente desde el énfasis en las medidas específicas de descontaminación digestiva y de intento de utilización de técnicas de promoción de la eliminación y de antídotos (en ocasiones agresivos y contraproducentes),

hacia procedimientos de soporte sintomático intensivo. Esto se relaciona, por un lado, con un aumento de la exigencia de fundamentar los tratamientos en evidencias científicas y bases fisiopatológicas; y por otro lado, con el aumento de la eficacia del tratamiento sintomático. Así, la mayoría de los pacientes son tratados con medidas sintomáticas. Se aplican medidas de descontaminación digestiva únicamente en el 17 % y antídotos en el 14 % de los pacientes.

Casi la mitad de los pacientes quedan ingresados en una sala de observación por un periodo inferior a 24 horas, requiriendo ingreso en una UCI menos de un 5%. La evolución es satisfactoria en la casi totalidad de los casos registrándose una mortalidad inferior al 0,2%.

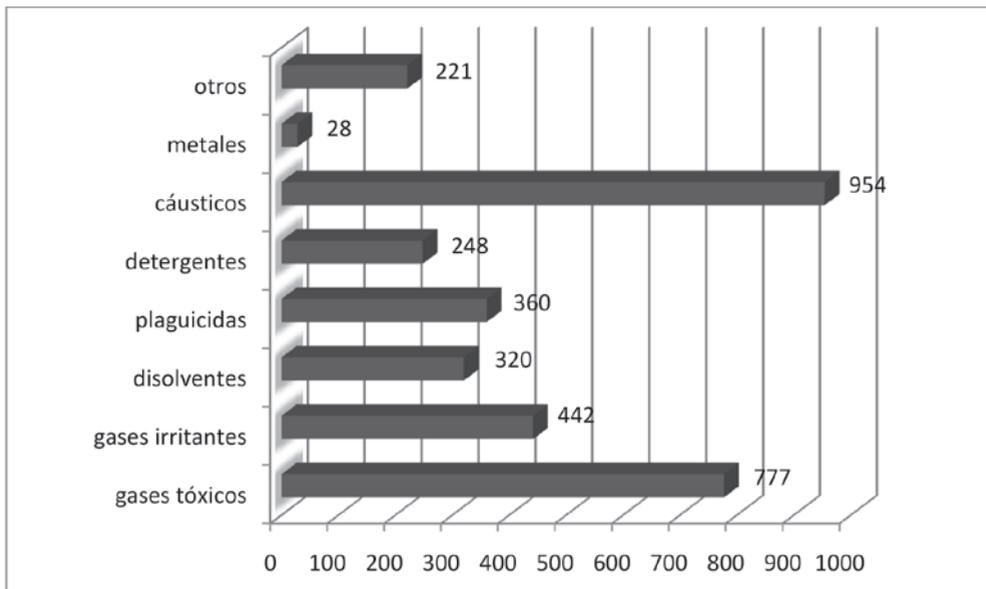


Gráfico 5. Agentes causales en las intoxicaciones por productos químicos

TABLA I

MORTALIDAD POR FAMILIAS DE PRODUCTOS Y AGENTES QUÍMICOS

	TOTAL CASOS	MUERTES	%
Gases Tóxicos	769	8	1,04
Gases Irritantes	439	0	0
Cáusticos	952	15	1,57
Plaguicidas	356	22	6,12
Disolventes	301	8	2,66
Detergentes	230	3	1,30
CO	738	8	1,08
Metanol	38	7	18,42
Paraquat	28	16	57,14
HCl	67	13	19,40

En este perfil general llama la atención el claro predominio de las intoxicaciones voluntarias, sea en forma de sobredosis o gestos autoagresivos. Se pone de manifiesto la baja frecuencia de intoxicaciones por agentes distintos de los medicamentos y las drogas de abuso. De ello se deduce el interés de realizar estudios multicéntricos para conocer con mayor precisión el perfil y características de las intoxicaciones por estos productos.

7.- IA POR PRODUCTOS QUÍMICOS (SISTEMA ESPAÑOL TOXICOVIGILANCIA)

El Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Subdirección General de Sanidad Ambiental, suscribió en 1999 un contrato con la Sección de Toxicología Clínica de la Asociación Española de Toxicología, al objeto de establecer un sistema de información que recogiera los casos de intoxicación por productos químicos

atendidos en los Servicios de Urgencias hospitalarios ⁽⁶⁾. Entre los años 1999 a 2004 se han recogido 3358 casos procedentes de 20 hospitales. Su orden por incidencia es: cáusticos, gases tóxicos o irritantes, plaguicidas, disolventes y detergentes (Gráfico 5).

Se observan notables diferencias entre este grupo y el resto de las IA. Así los casos se distribuyen por sexos casi al 50% con una edad media de 37 años, lo que resulta en una edad 5 años superior al conjunto de IA que se atienden en los servicios de Urgencias.

Predominan los casos de origen doméstico (aproximadamente el 66% del total), mientras que las intoxicaciones laborales suponen un 16,5% y las suicidas un 12,4%. La mortalidad global es baja pero superior al grupo general de IA.

La Tabla 1 muestra el total de casos y los fallecidos en cada una de las familias de produc-

tos. Su orden por mortalidad es: plaguicidas, disolventes, gases tóxicos, cáusticos y detergentes. No se ha registrado ningún caso de muerte por gases irritantes.

En cada una de las familias hay una sustancia que destaca, bien por su frecuencia o bien, por su mortalidad. Las cuatro más importantes se indican en la Tabla 1.

Entre los gases tóxicos el protagonista, casi exclusivo, es el monóxido de carbono. Su presencia en el ambiente doméstico se debe a la mala combustión o falta de ventilación de calderas de agua, calefacción y también, a ocasionales incendios domésticos. Con frecuencia produce intoxicaciones colectivas familiares. Su mortalidad es baja pero se trata del agente individual más frecuente, lo que resulta alarmante dada su potencial toxicidad.

Los agentes cáusticos se encuentran, principalmente, en forma de productos de limpieza domésticos, ácidos o bases fuertes (ácido clorhídrico, amoníaco, hipoclorito sódico e hidróxido sódico), que producen intoxicaciones accidentales o suicidas por ingestión, pero también dan lugar a la producción de gases irritantes al mezclarse indebidamente. Esto constituye un típico accidente doméstico por inhalación de cloro o cloramina, generalmente poco grave. Por el contrario la ingestión de ácido clorhídrico, presente en los domicilios como sulfumán o agua fuerte, con una concentración del 20 al 30% y etiquetado con el pictograma de irritante, aunque poco frecuente, tiene una mortalidad del 19%. La baja mortalidad del grupo general de cáusticos se debe a que, en la mayoría de los ca-

sos, se produce la ingesta del producto diluido en agua por lo que disminuye sus propiedades corrosivas.

También se encuentran en el ambiente doméstico los disolventes, entre los que destaca por su peligrosidad el metanol, comercializado como alcohol de quemar o quitamanchas. Este ha presentado una mortalidad del 18%.

La familia de tóxicos con mayor mortalidad es la de los plaguicidas. Entre ellos destaca el herbicida paraquat que es, con diferencia, la sustancia individual de mayor letalidad (cerca del 60%).

8.- CONCLUSIONES

El análisis de los datos obtenidos del seguimiento prospectivo de las intoxicaciones agudas en Urgencias en un Hospital general, muestra un perfil de intoxicaciones agudas que suponen el 1% del total de la patología atendida en el Servicio anualmente. Se trata de intoxicaciones mayoritariamente voluntarias, en una población relativamente joven de predominio masculino, producidas sobre todo por drogas de abuso y medicamentos, con buena evolución y con una mortalidad inferior al 0,2%. La baja frecuencia de intoxicaciones por productos químicos (que excluyendo los anteriores suponen un 10% de los casos), obliga para su estudio más preciso a la vigilancia multicéntrica. Esta, en España, se viene desarrollando desde el año 1999 gracias al impulso de la Subdirección General de Sanidad Ambiental del Ministerio de Sanidad. Su perfil presenta interesantes diferencias respecto al perfil general, ya que predominan claramente

las situaciones domesticas accidentales, en una población equilibrada en cuanto al sexo y de edad algo superior que el resto de las IA. Si bien, la mayoría de los casos tiene una buena evolución, la mortalidad es claramente más alta que en el grupo general con un 1,7 %; destacando de entre ellas, algunas substancias especialmente peligrosas como el paraquat, el metanol, el sulfumán y el monóxido de carbono.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watson WA, Litovitz T, Rubin C, Kilbourne E, Belson MG, Patel MM, Schier JG, Funk AB. Toxic Exposure Surveillance System (TESS):The American Association of Poison Control Centers. <http://www.syndromic.org/pdf/poster-watson01.pdf>
2. TESS reports 2003 AAPCCT. HTTP://www.aapcc.org/2002_report.html.- Munné P. Intoxicaciones agudas en España. Incidencia y gravedad. En: Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas. Barcelona: Monografías Dr. A. Esteve. Ed. Doyma, 1988; 9-15.
3. Nogué S, Munné P, Tellez J, Millá J. Urgencias toxicológicas. Med. Clin (Barc.) 1989; 93 (20): 799-800.
4. Pascual Catalán A, Fuentes Solsona F, Castellano Arroyo H, Ferrer Dufol A, López Lancis A. Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas en la población de Zaragoza. An. Med. Intern (Madrid) 1992; 9 (8): 381-385.
5. Dorado Pombo S, Martín Fernández J, Sabugal Rodelgo G, Caballero Vallés PJ. Epidemiología de la intoxicación aguda: estudio de 613 casos habidos en 1994 en el área sur de la Comunidad de Madrid. Rev. Clín. Esp. 1996; 196: 150-156.
6. Hermida I, Fernández P, Ferrer A, Bermejo AM, Taberner MJ. Estudio de 999 intoxicaciones agudas atendidas en el ámbito hospitalario, Revista de Toxicología 17 (2),2000,70-74.
7. Ferrer A, Nogué S, Vargas F, Castillo O. Toxicovigilancia: Una herramienta útil para la salud pública, Med. Clin (Barc.) 2000;115 (6): 238.

APÉNDICE : Miembros del Sistema de Toxicovigilancia

- Ana Ferrer Dufol. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza
- Santiago Nogué Xarau. Hospital Clínico. Barcelona
- Antonio Dueñas Laíta. Hospital del Rio Hortega. Valladolid
- Jesus Avilés Amat. Hospital Donostia. San Sebastián
- Angel Bajo Bajo. Hospital Clínico. Salamanca
- Myriam Berruete Cilveti. Hospital de Zumárraga. Guipúzcoa
- Guillermo Burillo Putzé. Hospital Universitario de Canarias. SC Tenerife
- Tomas Castanyer Puig. Hospital Son Dureta. Baleares
- Benjamín Climent Díaz. Hospital General. Valencia
- Alfonso García-Aranda. Hospital Miguel Servet. Zaragoza
- Marta Belén Gómez Moro. Hospital Central de Asturias
- Antonio Gras Borrell. Hospital La Fe. Valencia
- Luis Marruecos Sant. Hospital San Pablo. Barcelona
- Jose Carlos Martín Rubí. Hospital Torrecárdenas. Almería
- Miguel Angel Pinillos Echeverría. Hospital de Navarra. Pamplona
- Raimundo Seara Valero. Hospital Regional. Málaga
- Manuel Montañés Bernardos. Hospital S. Jorge. Huesca
- Concha Mora Marques. Hospital Ntra. Señora de Meritxell (Andorra)
- Miguel Ángel Pinillos. Hospital de Navarra. Pamplona
- Jordi Puiguriquer Ferrando. Hospital Son Dureta. Baleares
- Gabriel Redondo Torres. Hospital de San Agustín. Avilés

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS QUE REQUIEREN INGRESO EN UCI

Palomar M, Socías A.

1.- INTRODUCCIÓN

La intoxicación aguda es una patología que ha acompañado a la humanidad desde el inicio de los tiempos. Aunque los primeros casos se debieron, probablemente, al contacto accidental con animales o plantas venenosas, posteriormente se introdujo en las sociedades primitivas el uso, con fines mágicos o recreativos, de sustancias psicotrópicas. El contacto de los seres humanos con sustancias tóxicas ha ido aumentando a lo largo de los siglos, incrementándose exponencialmente a partir de la aparición de la química moderna a finales del siglo XVIII, continuando con la revolución industrial en el siglo XIX y finalmente con la explosión de productos químicos a partir de los años 50. Hoy en día, se ha generalizado la presencia de productos potencialmente tóxicos tanto en los hogares, como en el medio laboral y en el medio ambiente, en forma de productos de limpieza, medicamentos o combustibles. Este hecho ha aumentando la incidencia de intoxicaciones, algunas de las cuales son suficientemente graves para poner en peligro la vida de estos pacientes ⁽¹⁾. De hecho las intoxicaciones agudas pueden producir cuadros muy graves, con fracaso de

múltiples órganos. A pesar de la gravedad, estos cuadros son potencialmente reversibles y se benefician considerablemente de la aplicación de medidas de soporte. Así, desde la aparición de las primeras UCI a principios de los años 60 el manejo de los pacientes con intoxicaciones graves se realizó en estas unidades, aplicando el método escandinavo, lo que disminuyó de manera muy importante su mortalidad, tal como lo demuestran los trabajos de la época, como el de Clemmesen y Nilsson en intoxicaciones por barbitúricos ⁽²⁾.

La incidencia y características de las intoxicaciones agudas dependen de los rasgos socioeconómicos y culturales de la población estudiada. Los cambios experimentados en nuestro país en las últimas décadas se han visto reflejados en la epidemiología de la intoxicación aguda. La mejoría en el envasado de los productos industriales y domésticos o de los medicamentos, ha minimizado el número de las intoxicaciones infantiles; la ingesta de productos cáusticos y otras intoxicaciones domésticas son mucho menos frecuentes en la actualidad, mientras que asistimos a una multiplicación de la utilización de drogas de abuso.

2.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA INTOXICACION AGUDA EN ESPAÑA

No son frecuentes los trabajos que analizan la epidemiología de las intoxicaciones que requieran ingreso en Unidades de Medicina Intensiva. Estos datos habitualmente son heterogéneos, ya que los estudios existentes hacen referencia a ámbitos, poblaciones y épocas diferentes. Hay que tener en cuenta que las variaciones en incidencia o tipo de tóxico pueden ser notables incluso coincidiendo en el tiempo y lugar geográfico, como se puede observar en los distintos hospitales en una misma ciudad. Por todo ello nos centraremos en la casuística procedente de nuestro país.

La incidencia de las intoxicaciones agudas atendidas en servicios de urgencias sigue un curso fluctuante, con un ascenso a lo largo de los años 80, una estabilización en el periodo posterior a principios de los noventa y un nuevo ascenso en los últimos tiempos según se refleja en los trabajos publicados por el grupo del Hospital 12 de Octubre de Madrid ⁽³⁻⁶⁾.

Según los datos de dos publicaciones recientes, el estudio SEMESTOX y el trabajo de Bajo et al., las intoxicaciones suponen aproximadamente el 0,6% de los casos atendidos en los servicios de urgencias ^(7,8), con una tasa de ingreso en UCI que oscila entre el 2 y el 8% según las diferentes series ^(3, 7-10).

En un estudio llevado a cabo en un área de salud de la isla de La Palma y que incluía todos los enfermos intoxicados, atendidos tanto

a nivel hospitalario como extrahospitalario, la incidencia era de 22,2 intoxicaciones / 10⁶ habitantes / año ⁽¹¹⁾, aunque en otros medios como Madrid puede llegar a 170 intoxicaciones / 10⁵ habitantes / año ⁽³⁾ o incluso 225 intoxicaciones / 10⁵ habitantes / año si se incluyen las intoxicaciones etílicas ⁽¹²⁾.

Cuando se excluyen las intoxicaciones enólicas -que siguen siendo las intoxicaciones más habituales en urgencias, pero que raramente requieren ingreso en UCI- los medicamentos son los tóxicos más frecuentemente implicados, en concreto los psicofármacos, con predominio de las benzodiacepinas en la mayoría de trabajos, desde que estas sustituyeron a los barbitúricos en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio ^(3, 7, 11,13, 14).

Entre las drogas de abuso se ha producido una estabilización en el número de casos de sobredosis por heroína, con un claro auge de las intoxicaciones por cocaína, España es el segundo país en frecuencia de consumo de esta droga según el último informe del Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías, por detrás del Reino Unido. En dicho estudio se calcula que en el 10% de las muertes relacionadas con drogas, la cocaína tuvo un papel determinante ⁽¹⁵⁾.

Por lo que se refiere a la intencionalidad, la causa más frecuente de intoxicación aguda que requiere atención médica en nuestro medio es el intento de autolisis. La incidencia de las intoxicaciones por drogas de abuso es más difícil de conocer ya que algunos trabajos las incluyen entre las voluntarias y otros entre las accidentales, siendo pocos los que las tratan como una

categoría aparte. En el estudio VEIA 2000 las sobredosis por drogas de abuso suponían el 14% de las intoxicaciones atendidas en urgencias ⁽³⁾, mientras que en el SEMESTOX sólo un 6,3% ⁽⁷⁾. En este último trabajo las intoxicaciones accidentales supusieron el 15,2%. Los casos de intoxicación con intención homicida son anecdóticos o al menos así se detectan.

Las cifras de mortalidad varían notablemente en las diferentes series, oscilando entre el 0% y el 0,5% en las llevadas a cabo desde departamentos de urgencias y entre 5,6% y 8% en los estudios más recientes que analizan poblaciones ingresadas en Servicios de Medicina Intensiva ^(7-9,11,16). Probablemente esta divergencia se deba a la falta de homogeneidad de criterios a la hora de ingresar a estos enfermos en un Servicio de Medicina Intensiva y por tanto a distintos grados de gravedad.

3.- LA INTOXICACIÓN AGUDA QUE REQUIERE INGRESO EN UCI

Como ya hemos dicho, las características de los pacientes intoxicados atendidos a nivel hospitalario varían notablemente de un centro a otro. Esta variabilidad es mucho mayor cuando hablamos de los enfermos que requieren ingreso en UCI, ya que aquí entran en juego las diferentes políticas de ingreso, además de las características sociosanitarias, económicas y culturales de la población de referencia. Esto hace que cuando intentamos obtener una imagen global de los pacientes intoxicados que requieren ingreso en la UCI sea mejor hacer referencia a estudios multicéntricos, para in-

tentar minimizar el sesgo introducido por la variabilidad de cada centro.

Si el número de trabajos multicéntricos es bajo cuando hablamos de pacientes intoxicados atendidos en los Servicios de Urgencias, éste es aún menor cuando nuestra atención se centra en los que ingresan en Unidades de Medicina Intensiva. De hecho, en nuestro país los últimos datos publicados corresponden a la década de los 80. Para conocer cómo se encuentra la situación en estos momentos disponemos de los datos preliminares de un estudio multicéntrico iniciado en 2002 por el Grupo de Trabajo de Toxicología de la SEMICYUC y en el que a finales de 2005 habían participado siete hospitales del territorio nacional, con 300 pacientes incluidos ⁽¹⁷⁾.

El número de intoxicaciones que ingresan en la UCI tiende a descender a lo largo de los años. Comparando los propios datos del hospital Vall d'Hebron (Barcelona) observamos una caída en el número de intoxicaciones que ingresaron en la UCI. Mientras que entre 2002 y 2005 se han recogido 60 casos ⁽¹⁷⁾, en un estudio entre 1981 y 1990 en el mismo centro se recogieron 453 casos ⁽¹⁸⁾; con una incidencia que superaba los 60 casos anuales en los primeros 80, con un descenso posterior, siendo inferior a 20 a partir de 1989. Esto representaba aproximadamente el 7% de los pacientes ingresados en la unidad en el primer periodo y tan solo el 1% una década después, manteniéndose con cifras similares en la actualidad.

Se trata habitualmente de pacientes jóvenes, con una media de edad entre la tercera y la cuar-

ta décadas de la vida y una distribución homogénea entre hombres y mujeres. La proporción de pacientes con adicciones y patología psiquiátrica es muy elevada, situándose entorno al 30 y 60% respectivamente.

Esto supone un aumento en la prevalencia de antecedentes psiquiátricos a lo largo del tiempo, que se hallaban en el 23% a finales de los 70 y principios de los años 80 ⁽¹⁹⁾.

La mayoría de las intoxicaciones son voluntarias, con finalidad autolítica, seguidas por las sobredosis de drogas de abuso. La principal vía de entrada del tóxico es la digestiva, siendo la utilizada en dos tercios de los casos.

El grupo de tóxicos más frecuentemente implicado es el de los medicamentos, seguido por las drogas de abuso. En cuanto a los

tóxicos específicos en primer lugar se sitúan las benzodiazepinas, habitualmente asociadas a otras sustancias. El segundo tóxico en frecuencia es la cocaína, seguido de la heroína, reflejando el cambio en el patrón de consumo que se ha producido en nuestro medio.

Se puede apreciar un claro cambio en los tóxicos más comúnmente implicados a lo largo del tiempo. Vemos que mientras en 1975 el tóxico más frecuente eran los barbitúricos, desde finales de los años 80, estos han sido substituidos de forma progresiva por las benzodiazepinas. Llama la atención que a pesar de la existencia de un antídoto eficaz para este grupo farmacológico haya tantos intoxicados por benzodiazepinas que requieran ingreso en la UCI, probablemente la razón de este fenómeno sea el elevado número de poliintoxicacio-

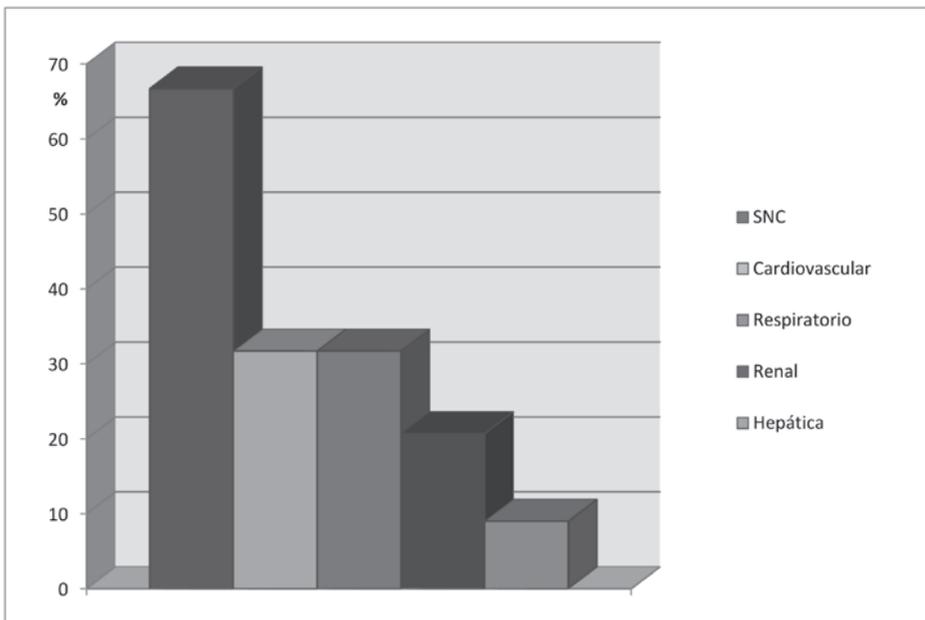


Figura 1. Afectación orgánica de las infecciones

nes y la presencia de insuficiencia respiratoria secundaria a broncoaspiración. Las intoxicaciones por antidepresivos tricíclicos alcanzaron su momento de máxima incidencia en los años 90, estando en estos momentos en descenso, debido a su sustitución por los inhibidores de la recaptación de neurotransmisores en el tratamiento de los pacientes con depresión ^(17, 20, 21). Existe también un cambio de uso en las drogas de abuso, con un importante aumento de las intoxicaciones por cocaína desde los años 80 y una estabilización en el número de intoxicaciones por heroína a partir de finales de los 90.

El motivo de ingreso en la UCI suele ser la afectación grave de algún órgano. El más frecuentemente implicado es el sistema nervioso central, seguido del sistema cardiovascular y el aparato respiratorio (Figura 1). Este tipo de afectación está asociado a un elevado uso de medidas de soporte, sobretodo de ventilación mecánica por disminución del nivel de consciencia. La duración de la ventilación mecánica suele ser corta, pudiendo ser retirada habitualmente en las primeras 48 horas.

La asistencia inicial de estos pacientes se lleva a cabo a nivel extrahospitalario, en la mayoría de los casos, aunque un porcentaje no despreciable recibe la primera atención en los servicios de urgencias.

En cuanto al tratamiento específico ^(17, 20, 21), predomina el uso de antídotos (sobretodo flumazenilo y naloxona) que se administran en más de la mitad de los casos a nivel extrahospitalario. Su amplia disponibilidad ha propi-

ciado un aumento en el uso de antídotos y un cambio en la lista de los más usados, ya que mientras en los años 80 el uso de antídotos era puntual y abarcaba un amplio abanico de sustancias ⁽²¹⁾, hoy en día estos dos fármacos suponen el 70% de los antídotos administrados. También es cierto que en muchas ocasiones se utilizan con una finalidad diagnóstica ante un paciente en coma supuestamente tóxico. Entre 2002 y 2005 más de un tercio de los pacientes que recibieron flumazenilo no habían tomado benzodiazepinas y en casi la mitad de los que recibieron naloxona no se halló evidencia de consumo de opiáceos ⁽¹⁷⁾.

Las técnicas de descontaminación digestiva son cada vez menos utilizadas, con un auge en la administración de carbón activado y un marcado descenso en la aplicación de lavado gástrico. A pesar de esto, su uso sigue siendo excesivo, ya que un número no despreciable de pacientes recibe lavado gástrico después de más de 6 horas de la ingesta, momento en el que la aplicación de esta técnica estaría poco justificada, si tenemos en cuenta que sólo en casos muy concretos se ha demostrado su utilidad más allá de la primera hora post-ingesta ⁽²²⁾.

La utilización de técnicas para aumentar la eliminación del tóxico ha caído de forma importante, sobretodo por el marcado descenso en el uso de diuresis forzada, probablemente secundario al descenso de las intoxicaciones por barbitúricos de vida media larga.

Aunque se trata de una patología con una baja mortalidad se observa un aumento de esta

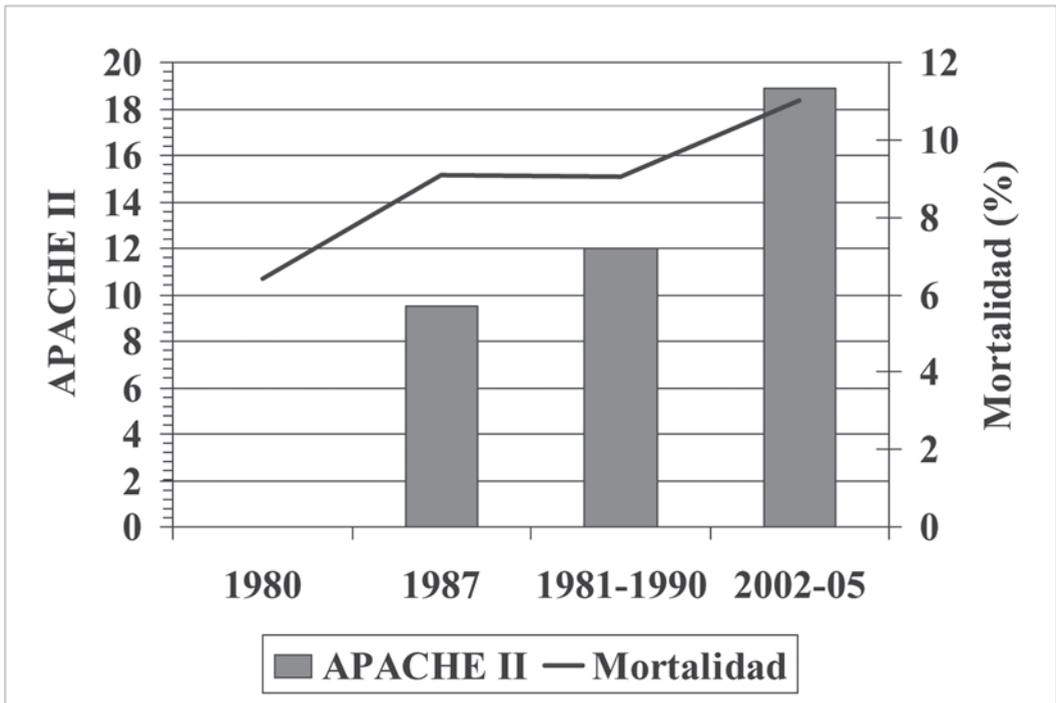


Figura 2.- Evolución de la mortalidad

a lo largo de los años (Figura 2). Esta mayor mortalidad se correlaciona con un aumento de la gravedad de estos pacientes, según la escala APACHE II ^(10, 17, 18, 20, 21). Esta tendencia, a pesar del aumento de los pacientes intoxicados que se atienden en Urgencias, junto con el descenso en el número de intoxicados que ingresan en la UCI hace pensar en una mayor selección de los pacientes graves que finalmente ingresan en UCI.

4.- FACTORES ASOCIADOS CON EL PRONÓSTICO

A pesar de que el APACHE II no se considera una escala adecuada para la valoración de la gravedad en los pacientes intoxicados, debido a la sobrevaloración de la depresión del nivel de

consciencia, existen varios trabajos que demuestran que existe una buena correlación entre la puntuación APACHE II en las primeras 24 horas y la mortalidad de estos pacientes ^(10, 17, 18, 23-25).

Además de la puntuación en la escala APACHE II hay otros factores que intervienen en el pronóstico de los intoxicados; uno de los principales es el tipo de tóxico. Las intoxicaciones medicamentosas son las que tienen mejor pronóstico, con mortalidades que oscilan entre el 2 y el 7% en las diferentes series. Les siguen de cerca las drogas de abuso, con una mortalidad entre 5 y 14%. Esta cifra se dispara cuando nos referimos a las intoxicaciones por productos domésticos, agrícolas o industriales en las que la mortalidad supera el 20% en todas las series ^(10, 17, 18, 21). Estas son habitualmente intoxicaciones

graves que suelen cursar con fracaso multiorgánico, como es el caso de las intoxicaciones por insecticidas organofosforados, paraquat, gases, metanol, etc. De forma similar, la intencionalidad se asocia con el pronóstico, hallándose una menor mortalidad en los intentos de autólisis y la mayor en las intoxicaciones accidentales. Esto se debe, probablemente, al tipo de tóxico más frecuentemente implicado en cada una de ellas. Así, los intentos de autólisis se producen predominantemente por fármacos, mientras que las intoxicaciones accidentales suelen ocurrir en el domicilio o en el lugar de trabajo por sustancias no farmacológicas.

Un factor menos claro es la implicación pronóstica del intervalo transcurrido desde la intoxicación hasta la primera asistencia, puesto que existen pocos trabajos que hayan revisado este aspecto y con resultados dispares. Vemos que, mientras en el estudio llevado a cabo en el H. Vall d'Hebron en la década de los 80 se halló una relación significativa entre la mortalidad y el tiempo de atención, en los multicéntricos del grupo de trabajo de Toxicología de la SEMICYUC de 1987 y de 2002-2005 esta relación no fue significativa, si bien es cierto que en este último existe una tendencia sin significación estadística entre los pacientes con atención inicial mayor a 6h y un aumento de mortalidad ^(10, 17, 18).

El último multicéntrico que recoge la repercusión sobre los diferentes órganos, muestra que las afectaciones respiratoria, cardiovascular y de la coagulación empeoran el pronóstico, existiendo una tendencia no significativa en los pacientes con insuficiencia renal. No se observan diferencias en la mortalidad cuando existe

depresión del sensorio, ya que suele ser de causa farmacológica y no por lesión estructural ⁽¹⁷⁾.

Aunque la intoxicación aguda es causa de parada cardiorrespiratoria potencialmente reversible, es obligado prolongar las maniobras de reanimación, su aparición ensombrece el pronóstico de estos pacientes. La parada cardiorrespiratoria recuperada se asocia a una elevada mortalidad y a una alta tasa de secuelas neurológicas graves, sobretodo si se produce a nivel extrahospitalario. Aún así, la supervivencia en este grupo, que se sitúa en torno al 40%, es mayor que en las paradas de otra etiología ^(16, 17).

La edad, como en muchas otras patologías, también actúa como factor pronóstico, apreciándose una menor supervivencia en los pacientes más mayores ^(10, 17).

Aunque la mayoría de trabajos no se hace referencia a la influencia del tratamiento aplicado en el pronóstico de estos pacientes, puesto que la eficacia de los tratamientos se debe demostrar para cada tipo de intoxicación, en el análisis de los datos de 2002 a 2005 se aprecia una mejoría de la supervivencia en los pacientes que recibieron antidotos, carbón activado y/o lavado gástrico. Esta mejoría se mantiene aún ajustando el análisis al tipo de tóxico implicado ⁽¹⁷⁾. Si bien la administración de técnicas de descontaminación digestiva puede mejorar el pronóstico de estos pacientes, empleadas adecuadamente, estas se convierten en fuente de yatrogenia si su aplicación es fútil o se lleva a cabo de forma incorrecta ⁽²⁰⁾.

La intoxicación aguda sigue siendo una patología poco frecuente en nuestras unidades,

con una mortalidad que se mantiene por debajo de la global de los servicios de críticos, pero que va creciendo a medida que aumenta la gravedad de los pacientes, de manera que su pronóstico depende del grado de afectación de los diferentes órganos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nogué S. Evolución histórica de la toxicología [CD-rom]. En: Alvar Net. Toxicología.net [Barcelona]. Mubimedia SL. 2001.
2. Clemmesen C, Nilsson E. Therapeutic trends in the treatment of barbiturate poisoning. The Scandinavian method. *Clin Pharmacol Ther.* 1961; 2: 220-9.
3. Caballero Vallés PJ, Dorado Pombo J, Jerez Basurco B et al. Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda en el Área Sur de la Comunidad de Madrid: Estudio VEIA 2000. *An Med Interna* 2004; 21(2): 62-8.
4. Caballero Vallés PJ, Dorado Pombo S, Brusint Olivares B et al. Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda 1997 (estudio de 1.140 casos del área sur de la Comunidad de Madrid). *Rev Clin Esp* 1999; 199: 424-30.
5. Dorado Pombo S, Martín Fernández J, Sabugal Rodelgo G et al. Epidemiología de la intoxicación aguda: estudio de 613 casos habidos en 1994 en el área sur de la Comunidad de Madrid. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 150-6.
6. Caballero Valles PJ, Dorado Pombo MS, Alonso Navas F. Acute poisoning: study of 673 cases. *Med Clin* 1981; 77: 139-45.
7. Burillo-Putze G, Munne P, Dueñas A et al. National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med* 2003; 10(2): 101-4.
8. Bajo A, Santos ME, Sanz F et al. Estudio epidemiológico sobre intoxicaciones agudas y dotación de botiquines de antídotos. *An Med Interna* 1999; 16(6): 285-9.
9. Nogué S, Marruecos L, Nolla J et al. The profile evolution of acute severe poisoning in Spain. *Toxicol Lett* 1992; 64-65: 725-7.
10. Estudio multicéntrico nacional de la intoxicación aguda grave. Grupo de Trabajo de Toxicología SEMIUC. *Medicina Intensiva* 1988; 12:513-42.
11. Riquelme A, Burillo-Putze G, Jiménez A. Epidemiología global de la intoxicación aguda en un área de salud. *Aten Primaria* 2001; 28(7): 506-9.
12. Pinillos MA, Grijalva A, Alfaro J. Situación de las intoxicaciones en Navarra. *Anales Sis San Navarra* 2003(Supl I): 7-19.
13. Barraca de Ramos R, Alonso Calo L, del Busto Prado F et al. Aproximación epidemiológica a las intoxicaciones agudas en Asturias. *Rev Sanid Hig Publica* 1991; 65(1): 53-60.
14. Pascual Catalán A, Fuentes Solsona F, Castellano Arroyo M et al. Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas en la población de Zaragoza. *An Med Interna* 1992; 9(8): 381-5.
15. Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías 2005. Informe anual 2005. El problema de la drogodependencia en Europa. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 2005.
16. Palazón Sánchez C, Segura Pérez J, Renedo Villaroya A et al. Intoxicaciones agudas graves en un servicio de medicina intensiva (. *Rev Esp Salud Publica* 2000; 74(1): 55-63.1986-1997).

17. Socías A, Palomar M, Nogué S et al. Epidemiología de las intoxicaciones agudas que ingresan en UCI: resultados de un estudio multicéntrico. XLI Congreso Nacional de la SEMICYUC. Pamplona 25-28 junio 2006.
18. Palomar M. Evolución del patrón clínico-asistencial en intoxicaciones agudas graves. Universidad Autónoma de Barcelona 1993. Tesis doctoral.
19. Milla J, Camp J, Borrás A et al. Epidemiology of the acute intoxication in Barcelona. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1977;41 Suppl 2:562-9.
20. Iturralde J, Izura F, Layaben C et al. Intoxicación aguda en UCI: nuestra experiencia en el periodo 1975-1985. *Med Intensiva* 1986; 10: 228-33.
21. Marruecos L, Nolla J, Nogué S et al. El intoxicado agudo en la Unidad de Cuidados Intensivos. A propósito de 202 observaciones. *Med Intensiva* 1983; 7: 57-64.
22. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position Paper: Gastric Lavage. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004; 42: 933-43.
23. Sungurtekin H, Gurses E, Balci C. Evaluation of several clinical scoring tools in organophosphate poisoned patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44: 121-6.
24. Huang NC, Hung YM, Lin SL et al. Further evidence of the usefulness of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system in acute paraquat poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44: 99-102.
25. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med*. 2003; 31: 299-305.
26. Amigó M, Nogué S, Sanjurjo E et al. Eficacia y seguridad de la descontaminación digestiva en la intoxicación medicamentosa aguda. *Med. Clin (Barc)*. 2004; 122: 487-92.

EL LABORATORIO DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA

Queraltó JM.

1.- INTRODUCCIÓN

El Laboratorio de Toxicología Clínica tiene como finalidad contribuir al diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes y a la mejora de la comprensión de los procesos patológicos relacionados con las intoxicaciones. Para ello desarrolla e implementa procedimientos de análisis químico de sustancias (“biomarcadores”) endógenas y exógenas (xenobióticos) relacionadas con las intoxicaciones. Estos biomarcadores pueden ser “de exposición”, “de efectos” o de “susceptibilidad”. La actividad del Laboratorio de Toxicología Clínica consta de tres fases sucesivas a las que se suele referir como “ciclo analítico”; y son: preanalítica (obtención, transporte y almacenamiento de los especímenes antes de ser analizados); analítica (preparación del espécimen antes de ser procesado por el instrumento analítico y validación técnica del resultado) y postanalítica (almacenamiento, conservación y destrucción de muestras ya procesadas, retención de la documentación e interpretación y entrega de resultados). (Figura 1)

2.- FASE PREANALÍTICA

Conviene disponer de una formulación clara, inequívoca y no ambigua de la cuestión

clínica a la que se busca respuesta los exámenes de laboratorio, como ¿cuál es la sustancia a la que se ha expuesto el paciente? ¿Cuál es la cantidad de sustancia ingerida? ¿Cuánto tiempo ha transcurrido desde que se produjo la exposición?, etc.

Son ilimitadas las sustancias que pueden producir intoxicaciones y la determinación de todas o muchas de ellas superaría los limitados recursos de los laboratorios, por lo que es imperativo restringir el repertorio a las determinaciones útiles y técnicamente factibles. La selección se hará atendiendo a la epidemiología de consumo local. La mayor parte de los laboratorios proporciona alguna de las siguientes determinaciones de amfetamina, metamfetamina y éxtasis (MDMA), barbituratos, benzodiazepinas, benzoilecgonina (metabolito de la cocaína), cannabinoides, etanol, metadona y opiáceos, litio, paracetamol, salicilatos, antiepilépticos, psicofármacos (antidepresivos y neurolépticos), digoxina y algunos antiarrítmicos, metotrexato, antibióticos, inmunodepresores, solventes (etanol, metanol, etilenglicol, benceno), etc. Ocasionalmente también buprenorfina, fenciclidina, LSD, *gamma-hidroxibutirato*, ketamina, pesticidas, alcaloides de la amanita, talio, arsénico, plomo y mercurio.

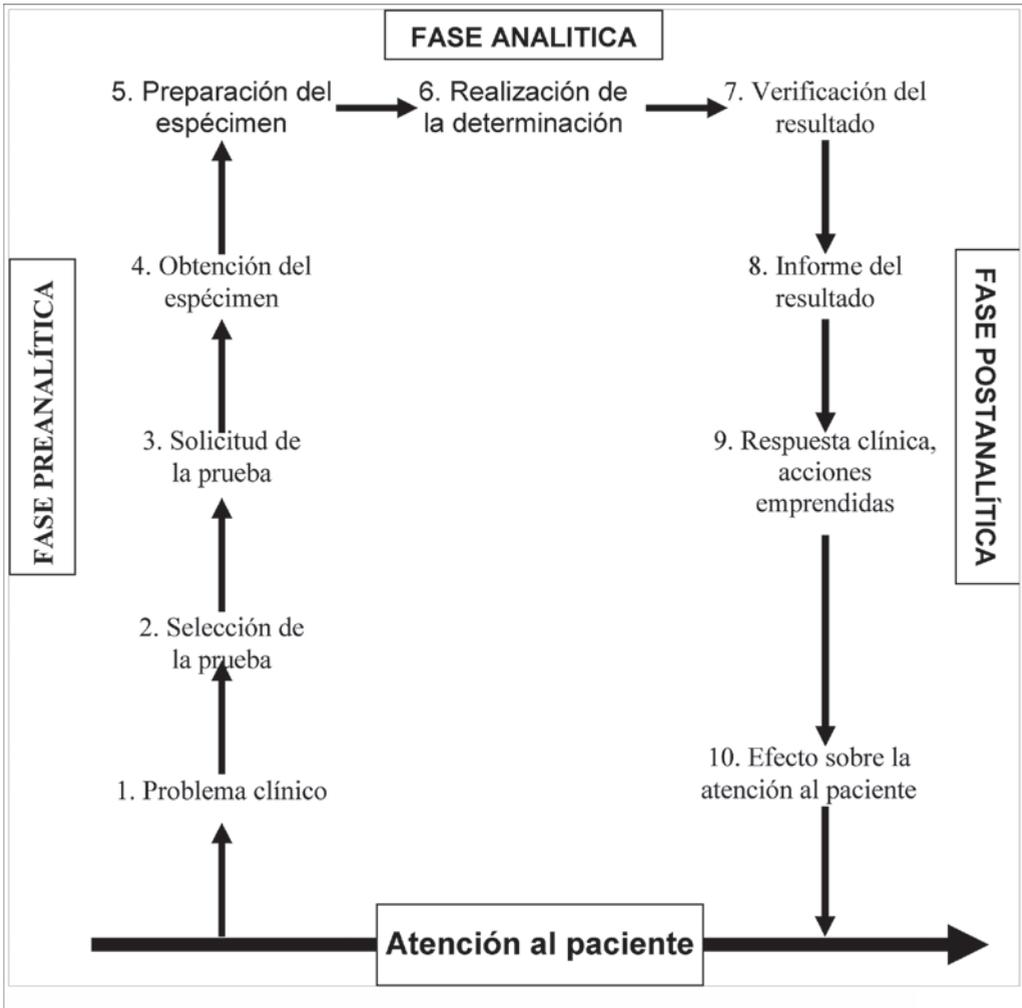


Figura 1. Ciclo analítico, modificado de Barr JT, Schumacher GE. The total testing process applied to therapeutic drug monitoring. En: Schumacher GE, editor: Therapeutic drug monitoring. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1995. p. 47-82

Es crítica una cuidadosa obtención y un adecuado almacenamiento de las muestras para obtener resultados útiles. Es conveniente conocer la toxicocinética de las sustancias para establecer el compuesto a medir, el espécimen y momento adecuados de obtención. En la Tabla 1 se presenta una serie de problemas y algunas precauciones elementales en la recogida y transporte del espécimen.

La orina es el espécimen más usado en el cribado y el más efectivo para monitorizar el consumo de drogas de abuso o la exposición a tóxicos industriales o ambientales (o sus metabolitos). Su eficacia depende básicamente de la perfusión sanguínea del riñón. La recogida de orina es un proceso fácil, no invasivo, que proporciona cantidades apreciables de muestra; del que se dispone de amplia experiencia

TABLA I
PROBLEMAS Y PRECAUCIONES ELEMENTALES EN LA RECOGIDA Y TRANSPORTE

PROBLEMAS	PRECAUCIONES
Deterioro químico	Refrigeración, congelación
Precipitación	Acidificación
Evaporación	Llenado de contenedores, refrigeración
Adsorción por las superficies	Acidificación
Contaminación (en elementos traza)	Uso de material específico
Contaminación (en pacientes)	
Material (incluyendo el de extracción)	

y para el que se dispone de numerosas técnicas comerciales para el cribado. Pero tiene el inconveniente de presentar poca correspondencia con la concentración en sangre y aún menos con la concentración en los lugares de acción y, por tanto, con los efectos de la exposición al tóxico, además de poder ser manipulada para conseguir resultados falsos. Por el contrario, sangre completa, plasma o suero, son especímenes con alto valor interpretativo por que los resultados analíticos tienen mejor correspondencia con los efectos tóxicos, miden exposiciones recientes y permiten determinar metabolitos y otros constituyentes bioquímicos y celulares afectados por la exposición. Posee un interés máximo en toxicocinética. Además, es potencialmente poco manipulable. Pero se trata un espécimen invasivo, de volumen limitado, que requiere personal experto y utilizar material específico para la extracción, la preparación en ocasiones complicada y laboriosa que puede afectar a la rapidez de emisión del resultado.

Otros especímenes son: cabello ^(2, 3), aire espirado, la saliva y líquido bucal ⁽⁴⁾, sudor ⁽⁵⁻

⁷⁾, contenido gástrico, leche, líquido seminal y otros líquidos o tejidos corporales.

Hay que tener presente que los especímenes destinados al análisis de drogas de abuso pueden ser objeto de adulteración o impostura, lo que obliga a implantar procedimientos de seguridad adicionales ^(8, 9).

3.- FASE ANALÍTICA

El objetivo de la determinación es el cribado de las sustancias más frecuentes que causan intoxicaciones o la confirmación de una sospecha clínica o de cribado previo.

El análisis de cribado requiere una alta sensibilidad diagnóstica, rapidez, sencillez y capacidad de procesar gran número de especímenes. Los inmunoanálisis satisfacen estos requisitos utilizando anticuerpos que reaccionan específicamente con un compuesto, por ejemplo de la benzoilecgonina ⁽¹⁾, o con grupos de sustancias, por ejemplo benzodiazepinas. Para identificar exactamente la sustancia consumida es preciso entonces realizar exámenes de confirmación.

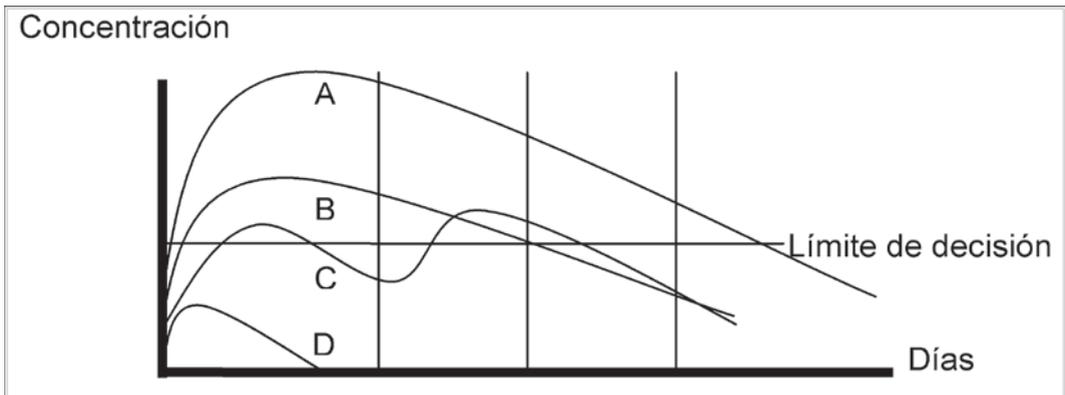


Figura 2.- Detección de diferentes modelos de exposición

Con respecto al procedimiento de cribado, la AAFS (Asociación Americana de Ciencias Forenses) y la SOFT (Sociedad de Toxicólogos Forenses), recomiendan que el análisis confirmatorio cumpla los siguientes requisitos; a) se base en principios físicos o químicos diferentes y siempre que sea posible, espectroscopia de masas; b) presente una especificidad analítica superior; y c) tenga un límite de detección igual o inferior. Además, si es posible, se utilice un espécimen diferente del usado en el procedimiento de cribado. Los métodos cromatográficos son los más utilizados con finalidad de confirmación.

No siempre es posible disponer de resultados analíticos de forma inmediata ya que la complejidad técnica y las limitaciones económicas reducen el número de técnicas capaces de facilitar resultados rápidos en la mayoría de laboratorios.

4.- FASE POSTANALÍTICA

Los resultados del cribado se informan tradicionalmente como “negativos” o “positivos” cuando el resultado está por debajo o

por encima de un valor discriminante prefijado (Figura 2) e indican la ausencia o presencia de sustancia en el espécimen analizado en el momento de ser obtenido. Pero no miden el grado de toxicidad, forma o vía de consumo, cantidad ni tiempo transcurrido desde la exposición. El que un resultado sea “positivo” o “negativo” depende del límite de detección del procedimiento analítico “detectabilidad” (ocasional y erróneamente se designa esta propiedad como “sensibilidad analítica”); la magnitud de la exposición; el tiempo transcurrido hasta la obtención del espécimen; y el tiempo de exposición (Figura 2). En la Tabla 2 se presentan los límites de decisión recomendados para el cribado.

Existen procedimientos analíticos para cribado de grupos de sustancias (opiáceos, benzodiazepinas, cannabinoides, etc.) que utilizan anticuerpos con una deliberada inespecificidad que reconocen a muchos miembros de una de estas familias de sustancias, aunque con diferente eficacia. Esta característica es la “reactividad cruzada” del anticuerpo. En la Tabla 3 se presentan algunas

TABLA II

LÍMITES DE DECISIÓN PROPUESTOS PARA EL CRIBADO DE ALGUNAS SUSTANCIAS O GRUPOS DE SUSTANCIAS EN ORINA

	CRIBADO			CONFIRMACIÓN			
	DoD	DHHS	EUROPA	DOT 1992	DHHS	EUROPA	SAMHSA
Amfetaminas		1000 µg/L	300 µg/L				1000 µg/L
amfetamina	500 µg/L			500 µg/L	500 µg/L	200 µg/L	
metamfetamina	500 µg/L			500 µg/L	500 µg/L		
MDMA						200 µg/L	
MDA						200 µg/L	
MDEA						200 µg/L	
Barbitúricos							
secobarbital	200 µg/L	n.i.		200 µg/L	n.i.		
butalbital				200 µg/L	n.i.		
amobarbital				200 µg/L	n.i.		
pentobarbital				200 µg/L	n.i.		
Cannabinoides	50 µg/L	50 µg/L	20 µg/L				20 µg/L
THC-COOH				15 µg/L	15 µg/L	15 µg/L	
Cocaína							
benzoilecgonina	150 µg/L	300 µg/L	300 µg/L	100 µg/L	150 µg/L	150 µg/L	300 µg/L
Fenciclidina	25 µg/L	25 µg/L		25 µg/L	25 µg/L		
LSD	0,5 µg/L	n.i.		0,2 µg/L	n.i.		
Opiáceos	300 µg/L	300 µg/L	300 µg/L				300 µg/L
6-acetil morfina				10 µg/L	n.i.		
codeína				2000 µg/L	300 µg/L		
morfina				4000 µg/L	300 µg/L	300 µg/L	

DoD: Departamento de Defensa de los EEUU. DHHS: Departamento de Sanidad y Bienestar de los EEUU. Europa: Consenso de expertos europeos (de la Torre R, Segura J, de Zeeuw R, Williams J. Recommendations for the reliable detection of illicit drugs in urine in the European Union, with special attention to the workplace. EU Toxicology Experts working Group. Ann Clin Biochem. 1997;34(Pt 4):339-44). SAMHSA: Administración Federal de los EEUU de sustancias de abuso y salud mental.

TABLA III
 REACTIVIDAD CRUZADA TÍPICA DE ANTICUERPO CONTRA ANTIDEPRESIVOS
 TRICÍCLICOS

FÁRMACO	RESULTADO POSITIVO	FÁRMACO	RESULTADO NEGATIVO
Amitriptilina	200 µg/L	Acetaminofen	1500 mg/L
Ciclobenzaprina	> 200 µg/L (terapéutica)	Amfetamina	500 mg/L
Ciproheptadina	> 420 µg/L (terapéutica)	Amoxapina	20 mg/L
Clorimipramina	500 µg/L	Carbamazepina	100 mg/L
Clorpromazina	200 µg/L (tóxica)	Dextrometorfano	1000 mg/L
Desimipramina	200 µg/L	Diazepam	500 mg/L
Doxepina	500 µg/L	Etclorovinol	500 mg/L
Dotiepina	500 µg/L	Fenciclidina	1000 mg/L
2-hidroxi-desipramina	1250 µg/L	Fenitoína	100 mg/L
2-hidroxi-imipramina	750 µg/L	Maprotilina	2000 mg/L
Imipramina	200 µg/L	Metacualona	100 mg/L
Nortriptilina	300 µg/L	Morfina	100 mg/L
Protriptilina	500 µg/L	Perfenazina	350 mg/L
Trans-10-hidroxi-amitriptilina	1250 µg/L	Prometazina	500 mg/L
Trans-10-hidroxi-nortriptilina	1750 µg/L	Propoxifeno	500 mg/L
Trimipramina	600 µg/L	Secobarbital	500 mg/L
Difenhidramina	>12000 µg/L (tóxica)		
Orfenadrina	6000 µg/L (tóxica)		
Tioridazina	1500 µg/L (terapéutica)		

de las reactividades cruzadas proporcionadas por fabricantes de reactivos de inmunoanálisis para antidepresivos cíclicos. Si la sustancia presente en la muestra fuera única y no una mezcla de metabolitos con diferente respuesta para el anticuerpo, mantendría una relación directa con el resultado analítico. Pero siendo variable la proporción de metabolitos y la afinidad del anticuerpo, es arriesgado aceptar

esta “concentración aparente” como la real de una sustancia. (Tabla 3)

En los métodos “cuantitativos” (generalmente en plasma, suero o sangre completa), por ejemplo cromatografía, además de identificar la presencia de una sustancia, determinan la concentración en la muestra mediante un proceso analítico que puede ser largo

y costoso. Estas determinaciones pretenden relacionar los efectos con la concentración o establecer las variables cinéticas de la sustancia. Por tanto, se interpretan desde el punto de vista farmacodinámico o farmacocinético, como cualquier otro producto, incluyendo consideraciones sobre las posibles interacciones farmacológicas (potenciación, antagonismo, etc.), tolerancia, idiosincrasia y estado clínico del paciente.

y eficiente prevención y solución de conflictos puntuales y la fiabilidad y consistencia de la cadena de custodia.

5.- CONCLUSIÓN: RESPUESTA A LA CUESTIÓN CLÍNICA Y EFECTO SOBRE LA ATENCIÓN AL PACIENTE

El último paso del ciclo analítico es valorar si el informe responde a la cuestión clínica planteada y, por tanto, si la exploración aporta valor a la atención al paciente. Si el resultado analítico es indiferente para el diagnóstico, pronóstico, tratamiento o seguimiento del paciente, debe plantearse seriamente la continuidad de tal exploración en esta situación clínica.

La producción “masiva” de resultados de laboratorio, aunque permite producir una gran cantidad de información con niveles de calidad deseables y a costes razonables, no debe aislarse de su fundamento y de su aplicación, los pacientes. De las relaciones fluidas entre los Servicios Clínicos y el Laboratorio dependen la actualización del repertorio analítico, el establecimiento de tiempos útiles de retorno de los resultados, la forma y estilo de proporcionar los resultados, la rápida, eficaz

BIBLIOGRAFÍA

1. Baugh LD, Allen EE, Liu RH, Langner JG, Fentress JC, Chadha SC, et al. Evaluation of immunoassay methods for the screening of cocaine metabolites in urine. *J Forensic Sci.* 1991;36(1):79-85.
2. Segura J, Stramesi C, Redon A, Ventura M, Sanchez CJ, Gonzalez G, et al. Immunological screening of drugs of abuse and gas chromatographic-mass spectrometric confirmation of opiates and cocaine in hair. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999;724(1):9-21.
3. Goldberger BA, Darraj AG, Caplan YH, Cone EJ. Detection of methadone, methadone metabolites, and other illicit drugs of abuse in hair of methadone-treatment subjects. *J Anal Toxicol* 1998;22(6):526-30.
4. Bermejo AM, Lucas AC, Tabernero MJ. Saliva/plasma ratio of methadone and EDDP. *J Anal Toxicol* 2000;24(1):70-2.
5. Cone EJ, Hillsgrove MJ, Jenkins AJ, Keenan RM, Darwin WD. Sweat testing for heroin, cocaine, and metabolites. *J Anal Toxicol* 1994;18(6):298-305.
6. Huestis MA, Cone EJ, Wong CJ, Umbricht A, Preston KL. Monitoring opiate use in substance abuse treatment patients with sweat and urine drug testing. *J Anal Toxicol* 2000;24(7):509-21.
7. Pacifici R, Farre M, Pinchini S, Ortuno J, Roset PN, Zuccaro P, et al. Sweat testing of MDMA with the Drugwipe analytical device: a controlled study with two volunteers. *J Anal Toxicol* 2001;25(2):144-6.
8. Cody JT, Valtier S, Kuhlman J. Analysis of morphine and codeine in samples adulterated with Stealth. *J Anal Toxicol* 2001;25(7):572-5.
9. Cone EJ, Lange R, Darwin WD. In vivo adulteration: excess fluid ingestion causes false-negative marijuana and cocaine urine test results. *J Anal Toxicol* 1998;22(6):460-73.

DIAGNÓSTICO GENERAL DE LAS INTOXICACIONES

Nogué S, Montori E, Lloret J.

1.- INTRODUCCIÓN

El diagnóstico etiológico en toxicología se fundamenta en los mismos pilares que el de otras especialidades médicas: la anamnesis, la exploración física y las exploraciones complementarias ^(1,2).

1.1.- ANAMNESIS

La anamnesis es la base del diagnóstico en el 95% de las intoxicaciones. La mayoría de los pacientes que sufren una intoxicación están conscientes y, cuando son atendidos, revelan la historia de su contacto con el producto tóxico. Cuando el intoxicado está inconsciente, la anamnesis debe realizarse con los familiares, amigos o compañeros de trabajo, en particular con quienes compartieron con el paciente las últimas horas de aparente normalidad. Si no se obtuviese suficiente información, debe investigarse el lugar de residencia habitual y/o dónde ha sido hallado el paciente; en busca de fármacos, drogas de abuso u otras sustancias potencialmente tóxicas.

1.2.- EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física permite apoyar o establecer una hipótesis diagnóstica y, en cualquier

caso, ayuda a valorar la gravedad de la intoxicación (Figuras 1 - 5).

1.3.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Entre las exploraciones complementarias de importancia diagnóstica, pronóstica o terapéutica que se pueden practicar a un intoxicado destacan la analítica general, la toxicológica, la radiología y el ECG.

En relación con la primera, el hematócrito, la glucemia, la creatinina, el ionograma y el equilibrio ácido base constituyen los cinco parámetros de los que se debe disponer para evaluar y tratar cualquier intoxicación clínicamente grave; a ellos deben añadirse otros (gasometría arterial, calcemia, protrombina, osmolaridad, hueco aniónico, etc.) en función de la sospecha diagnóstica.

La analítica toxicológica urgente debe solicitarse sólo en casos graves, como por ejemplo cuando se sospecha la etiología tóxica ante un coma o trastornos del medio interno de origen desconocido, o cuando el conocimiento de la concentración en sangre de un tóxico puede tener interés terapéutico (paracetamol, litio,

metanol, etilenglicol) o implicaciones médico-legales (algunos casos de intoxicación etílica). Del mismo modo, no está justificado el análisis cuantitativo de algunos tóxicos, por ejemplo, de benzodiazepinas, a un paciente en el que existe sospecha fundada de la ingesta de dicho fármaco, que presenta un cuadro clínico leve y en el que el tratamiento no variará aunque se conozca este dato. Los resultados obtenidos por el laboratorio deben ser siempre interpretados con cautela, debido a la diferente susceptibilidad de los individuos a las sustancias tóxicas y a la posibilidad de que el enfermo tenga un fenómeno de tolerancia por consumo crónico.

La radiografía de tórax tiene interés en los pacientes expuestos a gases y vapores irritantes, en los que presentan signos o síntomas de in-

suficiencia respiratoria, además de en todos los casos de intoxicaciones graves, porque es en el aparato respiratorio el que presenta el mayor número de complicaciones (Figuras 6 - 8). La radiografía de abdomen tiene un interés más limitado, excepto en la ingesta de cáusticos. Permite confirmar la ingesta de sustancias radio opacas (hierro, bismuto, bario, arsénico, mercurio) y descubrir la presencia de drogas ilegales ocultas en el tubo digestivo o la vagina (Figuras 9 - 11).

El ECG tiene interés en los casos graves (el hallazgo de trastornos del ritmo, de la conducción o de la repolarización puede contribuir a orientar el diagnóstico) y en las intoxicaciones en las que participan sustancias cardiotóxicas (Figuras 12 - 15).



Figura 1.- Epidermiólisis en fase inicial, en forma de eritema en la cara interna del pie izquierdo, en paciente de 25 años hallado en coma profundo tras una ingesta de difenhidramina con ánimo suicida.

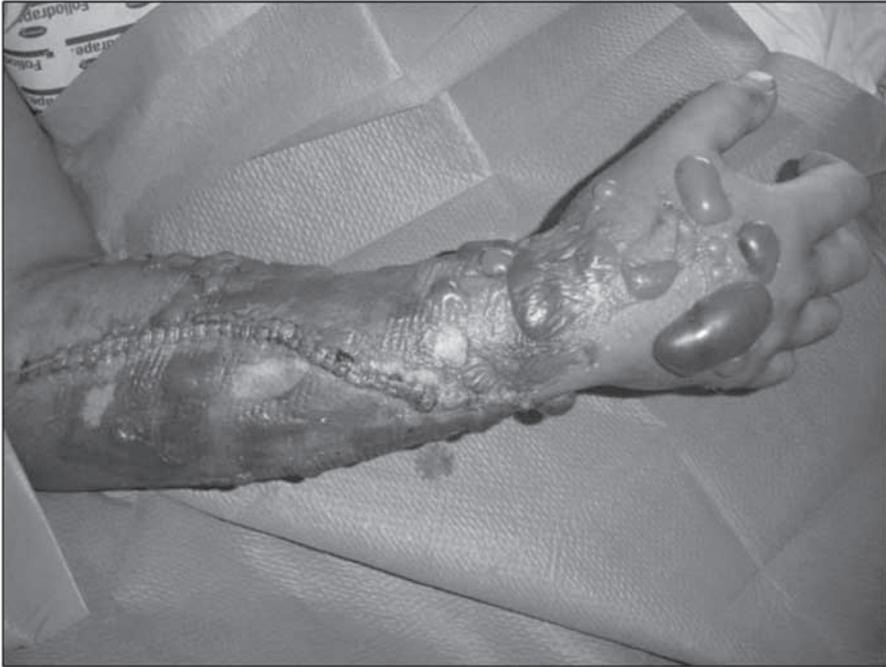


Figura 2.- Síndrome compartimental en la extremidad superior derecha aparecido tras consumo de cocaína (postfasciotomía).



Figura 3.- Signos de venopunción reiterada en la extremidad superior izquierda, en adicto a heroína.

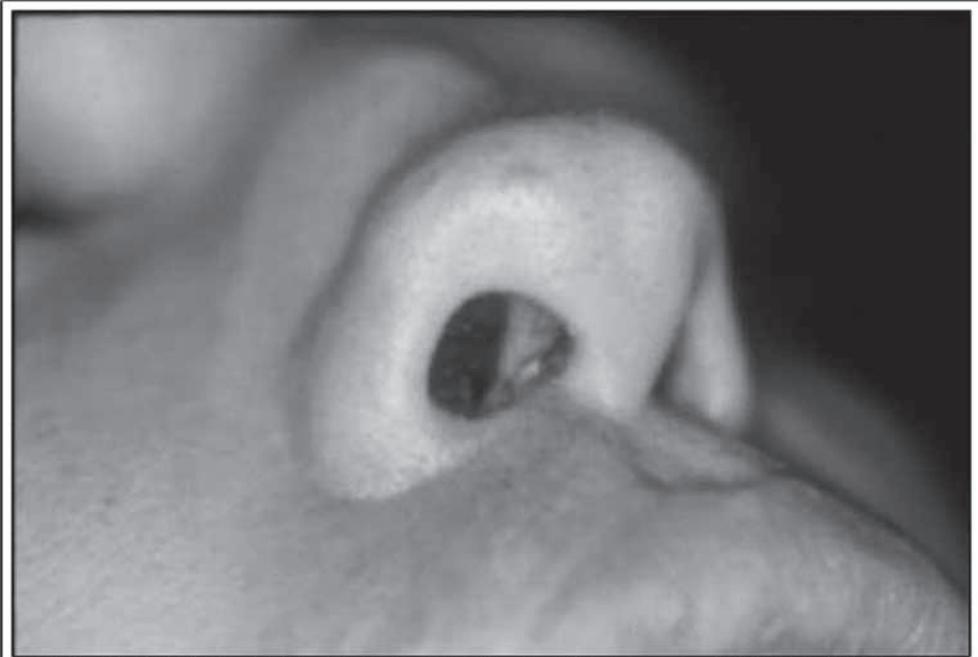


Figura 4.- Varón de 30 años, consumidor regular de cocaína por vía nasal, que desarrolla perforación de tabique nasal por vasoespasma reiterado.



Figura 5.- Lesiones caústicas de grado III en la cara, por exposición a ácido fluorhídrico con ánimo criminal.

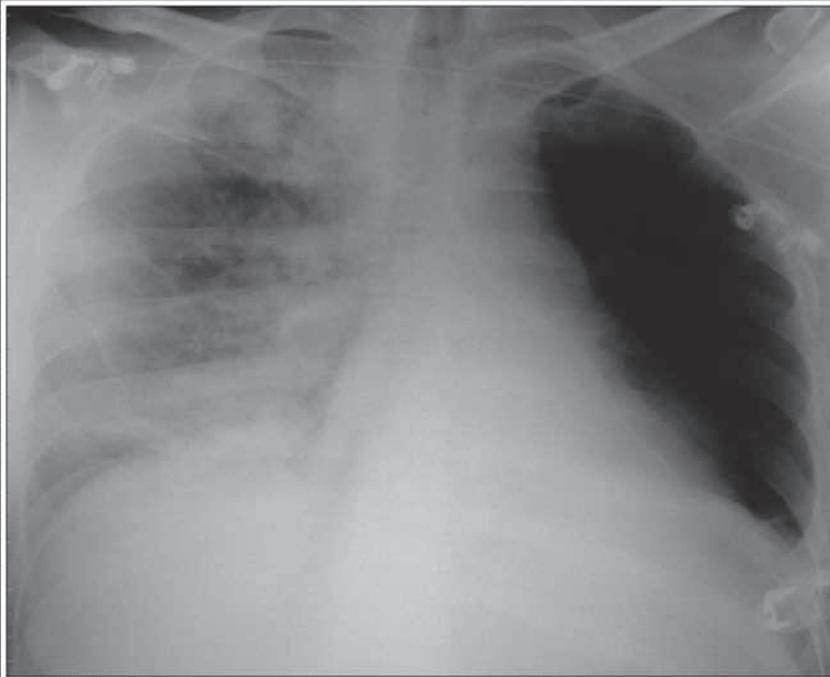


Figura 6.- Radiografía de tórax de paciente hallado en coma y con restos de vómitos, tras tentativa de suicidio con psicofármacos

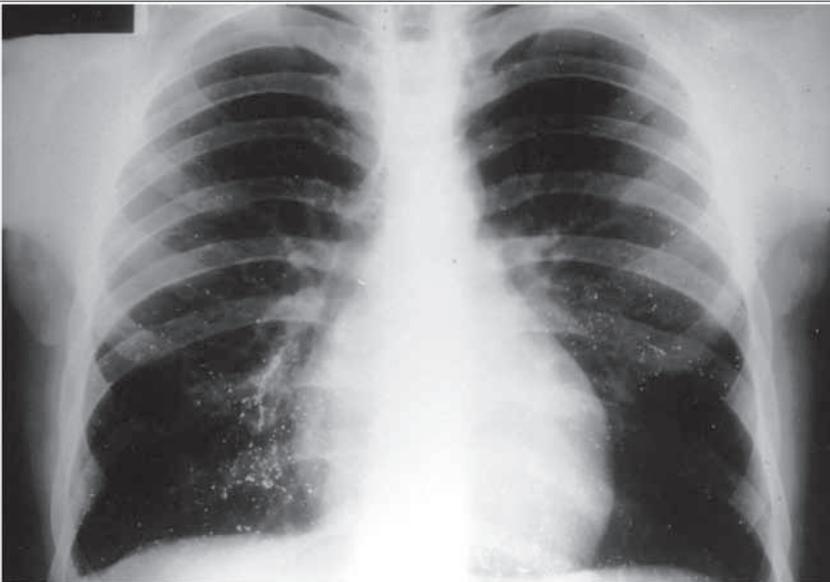


Figura 7. Radiografía de tórax de paciente consumidor de drogas por vía parental, tras haberse inyectado mercurio metálico por vía intravenosa.

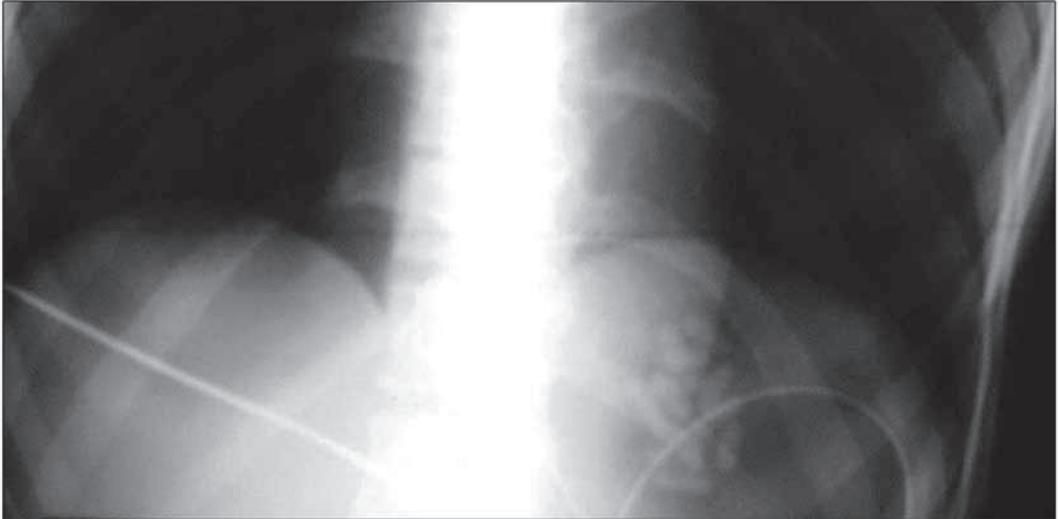


Figura 8.- Radiografía de tórax de paciente remitido a Urgencias tras sobredosis voluntaria de clomipramina. Se observan pastillas en la cámara gástrica.



Figura 9.- Radiografía simple de abdomen en bipedestación, tras la ingesta voluntaria de ácido clorhídrico (salfumán). Se observa dilatación aguda de estómago.



Figura 10.- Radiografía simple de abdomen, doce horas después de la ingesta de mercurio metálico en un intento de suicidio.



Figura 11.- Radiografía simple de abdomen de un transportador intracorporeal de bolsas de cocaína (body-packer).



Figura 12.- Electrocardiograma con bradicardia sinusal tras la ingesta voluntaria de un herbicida a base de glufosinato.

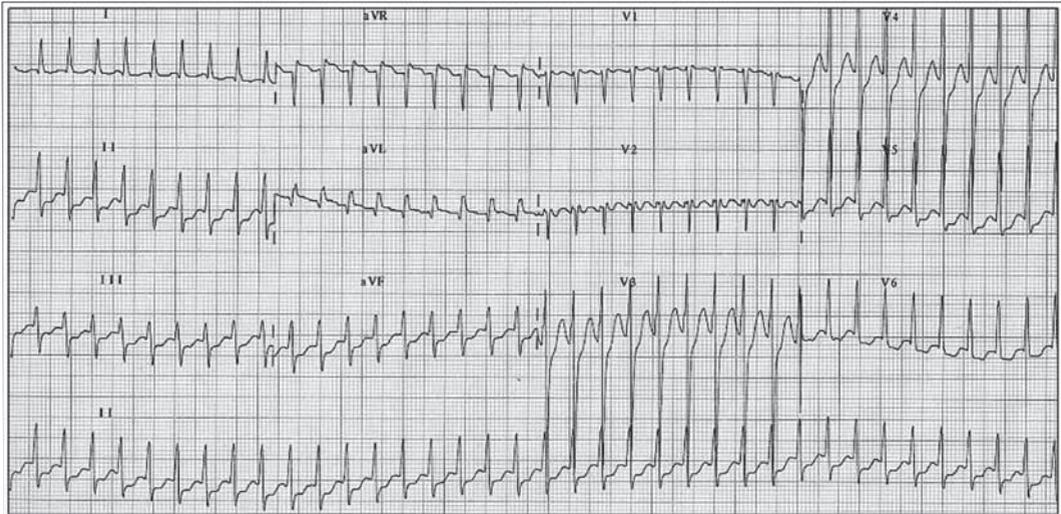


Figura 13.- Electrocardiograma con taquicardia supraventricular tras una sobredosis de cocaína.



Figura 14.- Electrocardiograma con Torcida de puntas tras consumo masivo de cocaína.



Figura 15.- Electrocardiograma con ensanchamiento del QRS y prolongación del QT, tras la ingesta de un antidepresivo tetracíclico (maprotilina).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rozman C. Tratado de Medicina Interna “Farreras Rozman”, 15ª edición. Editorial Harcourt, Madrid, 2004.
2. Sanz P, Nogué S. Atlas de Toxicología Clínica y Laboral. Edita Universidad politécnica de Cataluña, Barcelona, 2001.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES DE TOXICOCINÉTICA

Farré R, Rodríguez RM, Mangués MA.

1.- INTRODUCCIÓN

La farmacocinética estudia el curso temporal de las concentraciones de los fármacos en el organismo ⁽¹⁾ y construye modelos para interpretar estos datos. Su conocimiento proporciona información importante para valorar o predecir la acción terapéutica o tóxica de un fármaco.

La concentración de un fármaco en el lugar de acción es consecuencia de 5 procesos; Liberación de la forma farmacéutica, Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción (“LADME”).

El crecimiento humano no es un proceso lineal, los cambios asociados a la edad en la composición corporal y la función de los órganos son muy dinámicos y son especialmente cambiantes durante la primera década de vida. Los procesos “LADME” pueden verse influenciados por los cambios corporales que se producen en función de la edad (ej.: agua corporal, cantidad y composición de las proteínas plasmáticas, maduración de los sistemas enzimáticos del hígado, maduración renal) ⁽²⁾.

La toxicocinética deriva de la farmacocinética y sus características principales son ⁽³⁾:

- Estudia los procesos “LADME” en situación de intoxicación.
- Aporta las bases para seleccionar las intervenciones terapéuticas más apropiadas acordes con los cambios en los procesos LADME en el tratamiento de intoxicaciones.
- Permite anticipar el inicio y duración de los efectos tóxicos y monitorizar la eficacia de las medidas terapéuticas utilizadas y del uso de antidotos.

Las características farmacocinéticas de los medicamentos tomados en sobredosis pueden diferir de las que se observan con dosis terapéuticas. Estas diferencias son debidas a cambios dependientes de la dosis en la absorción, distribución, metabolismo o eliminación, a efectos farmacológicos del medicamento o a consecuencias fisiopatológicas de la sobredosis ⁽⁴⁾. La Tabla 1 recoge algunos de los cambios que se presentan para determinados medicamentos en situación de intoxicación ⁽⁴⁾.

Por otra parte, los procesos farmacocinéticos también varían en los individuos dependiendo de la edad, función renal, función hepática y patologías asociadas.

TABLA I

CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS EN LAS INTOXICACIONES POR FÁRMACOS

EFECTO DE LA SOBREDOSIS	FÁRMACOS
Disminución de la absorción	Aspirina, litio, fenitoína, teofilina de liberación sostenida Nortriptilina Procainamida
Disminución de la unión a proteínas plasmáticas	Lidocaína, salicilatos, ácido valproico
Incremento en el volumen de distribución	Salicilatos
Disminución en la eliminación	Etanol, fenitoína, salicilatos, teofilina, propranolol
Toxicidad prolongada por la formación de metabolitos activos	Carbamazepina, dapsona, glutetimida, meperidina

2.- ABSORCIÓN

La absorción se define como la cantidad y velocidad con la que una sustancia pasa al compartimento intravascular. La vía de administración de la sustancia (oral, intravenosa, cutánea, subcutánea, intramuscular, rectal...) es el principal determinante de la fracción de sustancia que alcanza la circulación sistémica y de la velocidad de absorción ⁽⁵⁾.

La biodisponibilidad ⁽³⁾ es la fracción (F) o porcentaje de la dosis de fármaco administrada que alcanza inalterado la circulación sistémica. En el caso de la administración intravenosa la biodisponibilidad es del 100 % (F=1).

Existen diversos factores que pueden enlentecer significativamente el proceso de absorción oral en situaciones de intoxicación:

- Ingesta de grandes cantidades de compuestos sólidos
- Formas farmacéuticas con cubierta entérica
- Formas farmacéuticas de liberación sostenida
- Baja hidrosolubilidad (fenitoína, carbamazepina,...)
- Acción anticolinérgica (antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, fenotiazinas,...)
- Hipotensión o hipotermia (antagonistas de los canales de calcio, narcóticos)
- Insuficiencia cardiaca congestiva

El efecto de primer paso ⁽³⁾ es el metabolismo masivo de algunos medicamentos en el tramo que va desde el intestino a la circulación sistémica, fundamentalmente en el hígado. Reduce significativamente la biodisponibilidad oral de

TABLA II
 MEDICAMENTOS CON IMPORTANTE EFECTO DE PRIMER PASO

ANALGÉSICOS	
Aspirina	
Morfina	
Paracetamol	
Pentazocina	
Petidina	
MEDICAMENTOS ACTIVOS EN SNC	
Clorpromacina	
Imipramina	
Levodopa	
Nortriptilina	
Clometiazol	
MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES	
Dinitrato de isosorbide	Isoprenalina
Labetalol	Lidocaína
Metoprolol	Nifedipino
Prazosin	Propranolol
Trinitrato de glicerilo	Verapamilo
BRONCODILADORES	
Salbutamol	
Terbutalina	
ANTICONCEPTIVOS ORALES	

los medicamentos afectados (Tabla 2). La vía intravenosa y sublingual están exentas de efecto de primer paso. En el curso de una intoxicación este proceso puede saturarse, disminuye su potencial efecto protector debido a que aumenta la biodisponibilidad de la sustancia.

La capacidad de predecir la magnitud y velocidad del proceso de absorción mediante el conocimiento toxicocinético de una sustancia, permitirá seleccionar de manera más eficiente

las medidas de descontaminación gastrointestinal ⁽³⁾. En los casos que la absorción oral esta enlentecida, la emesis, el lavado gástrico, la irrigación intestinal o la catarsis están indicados durante un tiempo más prolongado. La administración de carbón activado puede ser efectiva hasta 12 h postingesta (p.ej. fármacos con acción anticolinérgica).

En caso de controlar los niveles plasmáticos éstos deben seguirse, como mínimo, hasta su es-

tabilización o inicio de disminución. Por ejemplo, la extracción de muestras de sangre para la determinación plasmática de paracetamol debe realizarse transcurridas 4 horas desde la ingesta, si se ha alcanzado la concentración máxima del paracetamol. Si la concentración plasmática se determina antes de pasadas 4 horas desde la ingesta, no puede interpretarse y debe realizarse una segunda determinación pasadas 4 horas tras la ingesta.

No son necesarias determinaciones seriadas de concentraciones plasmáticas, salvo que haya alguna evidencia de motilidad gastrointestinal enlentecida por otros fármacos ingeridos o si la sustancia implicada es de liberación prolongada ⁽⁴⁾.

Los síntomas de intoxicaciones por fármacos con efecto de primer paso pueden ser mayores de los esperados para la dosis ingerida (por saturación del metabolismo, que implica un incremento del paso de tóxico a circulación sistémica).

3.- DISTRIBUCIÓN

La distribución de muchos medicamentos en el organismo puede explicarse considerando que éste se divide en dos compartimentos (modelo bicompartimental): el compartimento central (sangre y órganos muy perfundidos: riñón, hígado, pulmones) produciéndose una distribución inmediata en él; y el compartimento periférico (músculo, tejido adiposo, hueso) siendo el acceso del fármaco a este com-

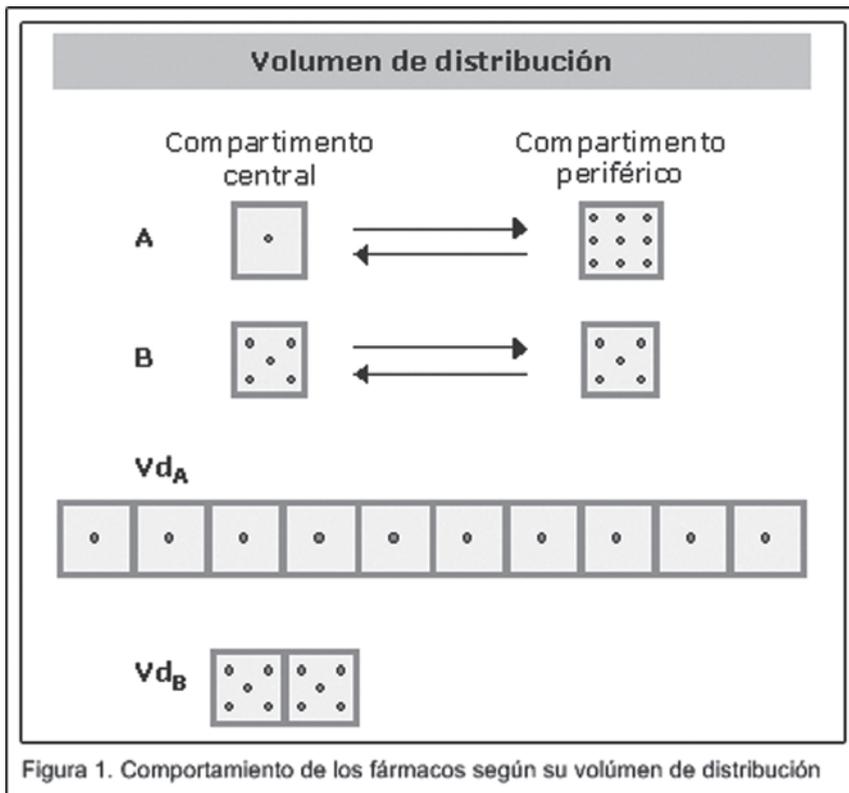


TABLA III
VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS

MEDICAMENTO	VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN (L/KG)
Nortriptilina	20
Digoxina	7
Propranolol	4
Lidocaína	1.5
Fenitoína	0.65
Teofilina	0.5
Gentamicina	0.23
Aspirina	0.14

partimento lento. Entre ambos compartimentos se establece, transcurrido un tiempo desde la administración del fármaco, una situación de equilibrio ⁽³⁾.

La curva de niveles plasmáticos del modelo bi-compartimental se produce en dos fases. La fase alfa que es la inicial o fase de distribución, con caída muy acusada en los niveles plasmáticos y la fase beta, fase terminal o fase de eliminación en la que la caída de los niveles plasmáticos es menos pronunciada. Las pendientes y la duración de estas fases son características propias de cada fármaco o tóxico.

La Unión a proteínas plasmáticas (albúmina, alfa1-glicoproteína, globulinas) en sangre establece un equilibrio entre dos formas distintas del fármaco; la forma unida (queda retenida en plasma, por su tamaño no puede atravesar las membranas biológicas) y la forma libre (difunde a los tejidos y se une a los receptores y es responsable de la acción farmacológica o tóxica).

En general, cuando se cuantifican los niveles plasmáticos de fármaco se determina la concen-

tración total (forma libre + forma unida), aunque sólo la forma libre es la responsable de la acción tóxica.

El Volumen aparente de distribución (Vd) es el volumen en que debería distribuirse la cantidad de medicamento administrada para alcanzar la misma concentración que en la sangre (Figura 1). Debe tenerse en cuenta que las muestras para cuantificar niveles de medicamento, se obtienen del compartimento central.

Un Vd elevado (> 1 L/Kg) indica que la cantidad de fármaco en sangre representa sólo una pequeña fracción de la cantidad total en el organismo. El Vd relaciona la cantidad de fármaco presente en el organismo (Q) con la concentración plasmática del mismo (C), después de finalizada la fase de distribución:

$$Q = Vd \times C \quad (\text{Ecuación 1})$$

El Vd medio de algunos medicamentos se detalla en la Tabla 3 ⁽³⁾.

TABLA IV
VÍAS DE ELIMINACIÓN DE DISTINTOS FÁRMACOS

<i>Metabolismo hepático</i>		<i>Excreción renal</i>	
Acenocumarol	Ibuprofeno	AINes	Famotidina
Alprazolam	Imipramina	Aminoglucósidos	Lisinopril
Amitriptilina	Lidocaína	Atenolol	Litio
Barbitúricos	Meperidina	Captopril	Mercurio
Carbamazepina	Propranolol	Clonidina	Nadolol
Ciclosporina	Quinidina	Digoxina	Plomo
Clordiazepóxido	Teofilina	Disopiramida	Procainamida
Diazepam	Tolbutamina	Diuréticos	Ranitidina
Fenitoína		Enalapril	

Las implicaciones prácticas de la toxicocinética en el proceso de distribución⁽³⁾ pasan por el control de niveles plasmáticos. Estos niveles determinados antes de finalizar la fase de distribución no se correlacionan con los niveles en el compartimento periférico, donde muchos fármacos ejercen su acción. Un caso extremo es el litio, que requiere 8-10 días para su distribución⁽⁵⁾. Otra implicación práctica es la realización de cálculos farmacocinéticos a partir del Vd de un fármaco y de la concentración plasmática (después de finalizada la fase de distribución) para estimar la cantidad de fármaco o tóxico presente en el organismo. Conocido el Vd de un fármaco y la dosis ingerida es posible estimar la concentración plasmática máxima que se obtendrá una vez finalizada la fase de distribución. En ambos

casos, se ha de ser cuidadoso en la elección de las unidades en que se expresa cada parámetro.

Se pueden producir cambios en el Vd en los casos que exista patología asociada (insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión o colapso circulatorio). La distribución estará enlentecida y/o reducida si por la propia intoxicación se producen cambios en el pH sanguíneo (modifica el Vd de los ácidos y bases débiles). Por ejemplo: incremento en Vd (L/Kg) al incrementar la dosis, en intoxicación por salicilatos⁽⁶⁾. Con dosis <50 o >300 mg/Kg el Vd será de 0,16 o 0,34 L/Kg respectivamente; puesto que la acidosis incrementa la fracción no ionizada de los salicilatos y favorece la distribución del fármaco.

En intoxicación crónica por fármacos con Vd relativamente pequeño (p.ej. teofilina, salicilatos, litio) aumenta el Vd de forma que pueden producirse síntomas graves de intoxicación a concentraciones plasmáticas más bajas que en los casos de intoxicación aguda.

Algunos antídotos pueden modificar el Vd de los fármacos; la acción de los anticuerpos Fab antidigoxina disminuyen el Vd de la digoxina ⁽⁵⁾.

Las medidas de depuración extrarrenal presentarán una efectividad limitada en el tratamiento de intoxicaciones con fármacos cuyo Vd sea elevado.

Los pacientes con hipoproteinemias son más susceptibles a las intoxicaciones con fármacos que se unen en alta proporción a las proteínas plasmáticas.

4.- ELIMINACIÓN

Los dos principales órganos de eliminación de fármacos son el hígado y el riñón. En el paciente intoxicado lo es también el tracto gastrointestinal. Ejemplos de medicamentos y tóxicos eliminados por metabolismo hepático o por excreción renal se muestran en la Tabla 4 ⁽³⁾.

El metabolismo hepático presenta reacciones de Fase I y II (Figura 2). En las reacciones de Fase

I se añaden o modifican grupos funcionales. Son reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis. En algunos casos producen metabolitos activos, que son excretados por vía biliar y reabsorbidos en el tracto gastrointestinal (circulación entero-hepática) como con los antidepresivos tricíclicos, diazepam, flurazepam, glutetimida, meperidina, propoxifeno. En las reacciones Fase II se produce conjugación (glucuronidación, acilación, metilación, conjugación con glutation, sulfato, ribósidos y ribósido-fosfatos). Estas reacciones incrementan la polaridad de los metabolitos, lo que conduce a un aumento de la eliminación urinaria o biliar ⁽⁵⁾.

Tres procesos conducen a la excreción renal de los fármacos ⁽⁷⁾;

- Filtración glomerular: Se excreta la fracción de fármaco libre en función de su peso molecular. Es difícil influir sobre este proceso.
- Reabsorción tubular pasiva: Habitualmente es un proceso de difusión pasiva a favor de gradiente (algunos fármacos como el litio se reabsorben también por mecanismos activos). Los compuestos más lipófilos o apolares experimentan mayor reabsorción, mientras que los más hidrófilos, polares o ionizados no experimentan reabsorción y son excretados en la orina. Los fármacos son habitualmente ácidos o bases débiles y su reabsorción depende

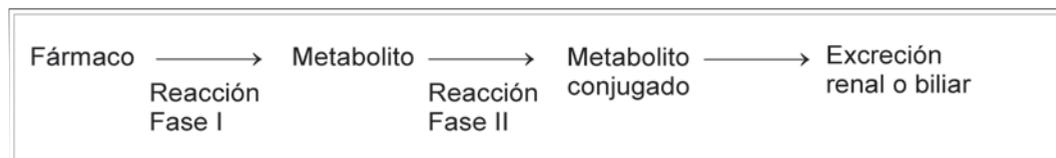


Figura 2. Fases del metabolismo hepático

del pH de la orina (condiciona su grado de ionización). Por tanto, es posible modificar la reabsorción de estos fármacos modificando el pH de la orina con alcalinizantes (bicarbonato sódico, acetazolamida) o acidificantes urinarios (cloruro de amonio), modificando así su grado de ionización (a mayor grado de ionización, menor reabsorción y mayor excreción del fármaco). La modificación del pH urinario puede resultar útil en el tratamiento de intoxicaciones medicamentosas (Tabla 5).

- La secreción tubular es un proceso activo y por tanto saturable. Afecta tanto a la fracción de medicamento libre como a la unida a las proteínas plasmáticas. La glicoproteína P parece estar implicada en los procesos de secreción tubular de diversos fármacos a través de riñón (digoxina, vincristina, vinblastina, colchicina).

Aclaramiento plasmático (Cl) es el volumen de sangre o plasma que queda totalmente libre de fármaco o tóxico, por unidad de tiempo ⁽³⁾.

La mayoría de medicamentos siguen una cinética lineal (orden 1). El valor de Cl es constante, siendo la velocidad de eliminación proporcional en cada instante a la cantidad de fármaco o tóxico disponible para ser eliminado ⁽³⁾. En los casos en se se presente cinética no lineal (Cinética de Michaelis-Menten o de orden 0) el valor de Cl no es constante y la velocidad de eliminación es constante, independiente de la cantidad de fármaco o tóxico disponible para ser eliminado. Se produce como consecuencia de la saturación en el metabolismo hepático. En esta situación, pequeños incrementos en la dosis pueden pro-

ducir incrementos muy marcados en los niveles plasmáticos (Ej.: Fenitoína). (Figura 3).

La Semivida de eliminación (T1/2) es el tiempo necesario para que la concentración de un fármaco en sangre pase a la mitad, una vez finalizada la absorción y distribución. T1/2 es constante para los fármacos con cinética lineal. Su valor depende del Cl y del Vd:

$$T1/2 = 0.693 \text{ Vd} / \text{Cl} \quad (\text{Ecuación 2})$$

Condiciona el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio estacionario, la duración de la acción farmacológica y el intervalo de dosificación. Puede calcularse gráficamente a través de la representación semilogarítmica de los niveles del fármaco o tóxico, frente al tiempo (Figura 4). El estado de equilibrio estacionario se produce cuando la cantidad de medicamento que se administra durante un intervalo de tiempo es igual a la que se elimina, manteniéndose constantes los niveles plasmáticos del medicamento. Durante un régimen de dosificación continuado se requieren unas 5 semividas de eliminación para llegar al estado de equilibrio ⁽³⁾.

Para los cálculos toxicocinéticos en el proceso de eliminación, el aclaramiento es el parámetro farmacocinético más importante para evaluar la capacidad de eliminación de una sustancia en el paciente intoxicado.

$$\text{Cl total} = \text{Cl renal} + \text{Cl hepático} \\ + \text{Cl intervenciones terapéuticas}$$

T1/2 permite estimar el tiempo requerido para eliminar el fármaco del organismo. Si el aclaramiento es constante, transcurridas:

TABLA V

MODIFICACIÓN DEL PH URINARIO EN TRATAMIENTO DE INTOXICACIONES MEDICAMENTOSAS

<i>Alcalinización de la orina (fármacos ácidos)</i>	<i>Acidificación de la orina (fármacos básicos)</i>
<p>Aumenta la eliminación</p> <p>Ácido salicílico</p> <p>Barbitúricos</p> <p>Metotrexate</p> <p>Sulfamidas</p>	<p>Aumenta la eliminación</p> <p>Anfetaminas</p> <p>Antidepresivos tricíclicos</p> <p>Atenolol</p> <p>Codeína</p> <p>Efedrina</p> <p>Flecainida</p> <p>Metadona</p> <p>Morfina</p> <p>Petidina</p> <p>Quinina</p>

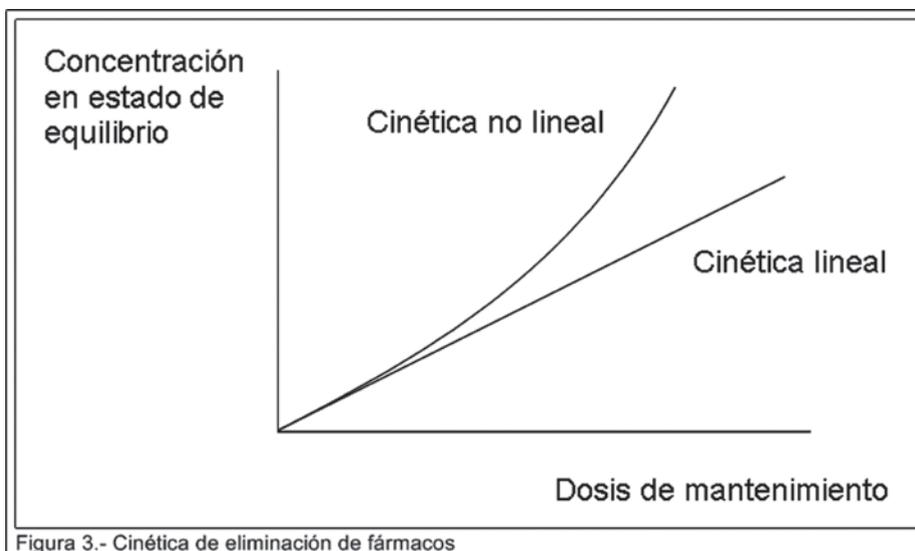


Figura 3.- Cinética de eliminación de fármacos

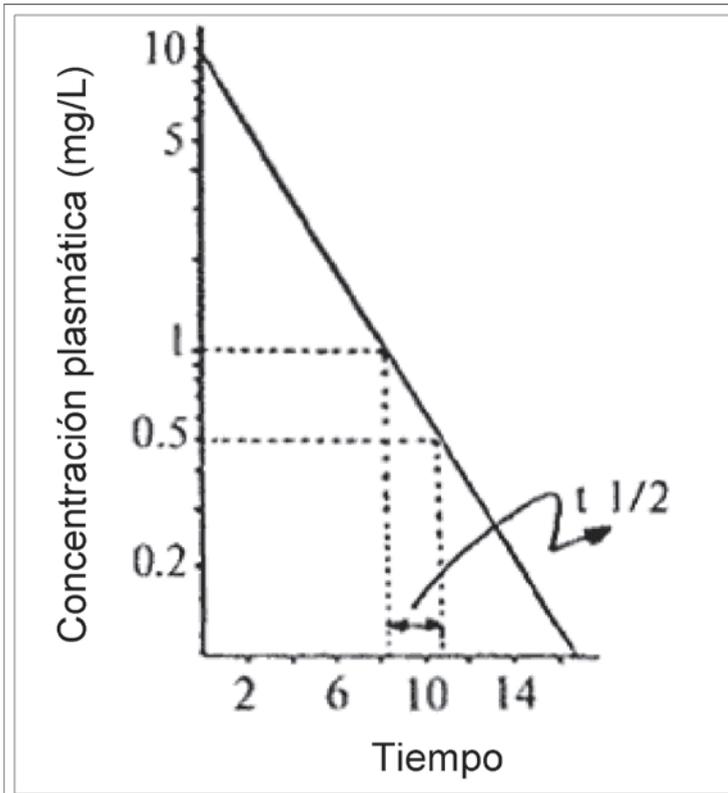


Figura 4. Representación semilogarítmica de los niveles del fármaco o tóxico según tiempo.

1 $T_{1/2}$ - Queda el 50% de la concentración plasmática inicial

2 $T_{1/2}$ - Queda el 25% de la concentración plasmática inicial

3 $T_{1/2}$ - Queda el 12,5% de la concentración plasmática inicial

4 $T_{1/2}$ - Queda el 6,2% de la concentración plasmática inicial

5 $T_{1/2}$ - Queda el 3,1% de la concentración plasmática inicial

De entre los agentes eliminados por metabolismo hepático los principales cambios toxicocinéticos observados son; la aparición de cinética no lineal (fenitoína, salicilatos, teofilina), la mayor contribución de las vías de eliminación no hepáticas y permite utilizar intervenciones que favorecen la eliminación renal en fármacos que, a dosis terapéuticas, se eliminan en alta proporción por metabolismo hepático (diuresis forzada para la aspirina, anfetaminas, fenobarbital y la alcalinización de la orina para el fenobarbital y los salicilatos).

La administración de carbón activado puede romper el circuito de la recirculación en-

terohepática, favoreciendo la eliminación de algunos fármacos: Antidepresivos tricíclicos, diazepam, flurazepam, glutetimida, meperidina, propoxifeno.

Los fármacos metabolizados por reacciones Fase I ven más reducida su eliminación en caso de insuficiencia hepática que los de Fase II.

La eliminación de los fármacos, tóxicos y antidotos eliminados mayoritariamente por vía renal es proporcional al aclaramiento de creatinina. Los antidotos eliminados mayoritariamente por vía renal son el ácido dimercaptosuccínico, la D-penicilamina, el edetato cálcico, la deferoxamina y los fragmentos Fab-digoxina.

En caso de insuficiencia renal e intoxicación con fármacos eliminados mayoritariamente por riñón, puede ser necesario recurrir a la depuración extrarrenal.

Los agentes que propiamente son nefro y hepatotóxicos pueden provocar insuficiencia renal o hepática, comprometiendo su propia eliminación:

- Nefrotóxicos: Aminoglucósidos, Anfoterina B, Arsénico, Ciclosporina, Cisplatino, Etilenglicol, Hidrocarburos halogenados, Litio, Mercurio, Plomo
- Hepatotóxicos: Arsénico, Hierro, Metotrexate, Paracetamol, Tetracloruro de carbono

El Carbón activado puede aumentar la eliminación de algunos fármacos, favoreciendo su difusión desde la circulación mesentérica a la luz intestinal (“diálisis gástrica”). Ejemplos de fár-

macos cuya eliminación puede verse incrementada con la administración de carbón activado: Amitriptilina, carbamazepina, digitoxina, fenobarbital, fenilbutazona, metotrexate, nadolol, nortriptilina, propoxifeno, salicilatos, teofilina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Plá Delfina JM. Biofarmacia y Farmacocinética. Farmacocinética. Vol.1. Madrid: Editorial Síntesis; 1997.
2. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology – Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157-67.
3. Manges Bafalluy MA. Toxicocinética y farmacocinética. En: Net Castel A, Marruecos Sant L, Nogué Xarau S, Nolla Salas J. Editores. Toxicologia.net CD-Rom. Barcelona: Multimedia; 2003.
4. Chyka PA. Clinical toxicology. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Editores. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 5th ed. USA: McGraw-Hill; 2002. p. 99-191.
5. Weisman RS, Smith C, Goldfrank LR. Toxicokinetics. Applying pharmacokinetic principles to the poisoned patient. In: Hoffman RS, Goldfrank LR. Editores. *Contemporary management in critical care. Critical Care Toxicology*. Vol. 1. New York: Churchill Livingstone; 1991. p. 21-42.
6. Young-Jin S, Shannon M. Pharmacokinetics of Drugs in Overdose. *Clinical Pharmacokinetics* 1992; 23 (2): 93-105.
7. Martínez Lanao J, González López F. Excreción renal. En: Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Plá Delfina JM. Biofarmacia y Farmacocinética. Biofarmacia. Vol. 2. Madrid: Editorial Síntesis; 1998. p. 553-76.

DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA DE TÓXICOS. TÉCNICAS E INDICACIONES

Lloret J, Nogué S y Amigó M

1.- INTRODUCCIÓN

Cuando un tóxico ha sido ingerido por vía oral, los aspectos de la descontaminación digestiva a considerar son ⁽¹⁻¹⁶⁾:

- Indicaciones de la descontaminación digestiva.
- Contraindicaciones.
- Medidas de precaución.
- Inicio de la descontaminación.
- Métodos de descontaminación.
- Algoritmo de toma de decisiones.

2.- INDICACIONES DE LA DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA

- Tóxico conocido con elevada peligrosidad intrínseca a dosis tóxica o desconocida: cianuro, paraquat, digoxina, cloroquina, estricnina, hexafluorosilicato, metanol, etilenglicol...
- Tóxico ingerido a una dosis potencialmente muy tóxica o con riesgo de secuelas, aunque su capacidad tóxica intrínseca no sea muy importante: psicofármacos, potasio, sales de hierro, nitritos, sustancias de abuso, antago-

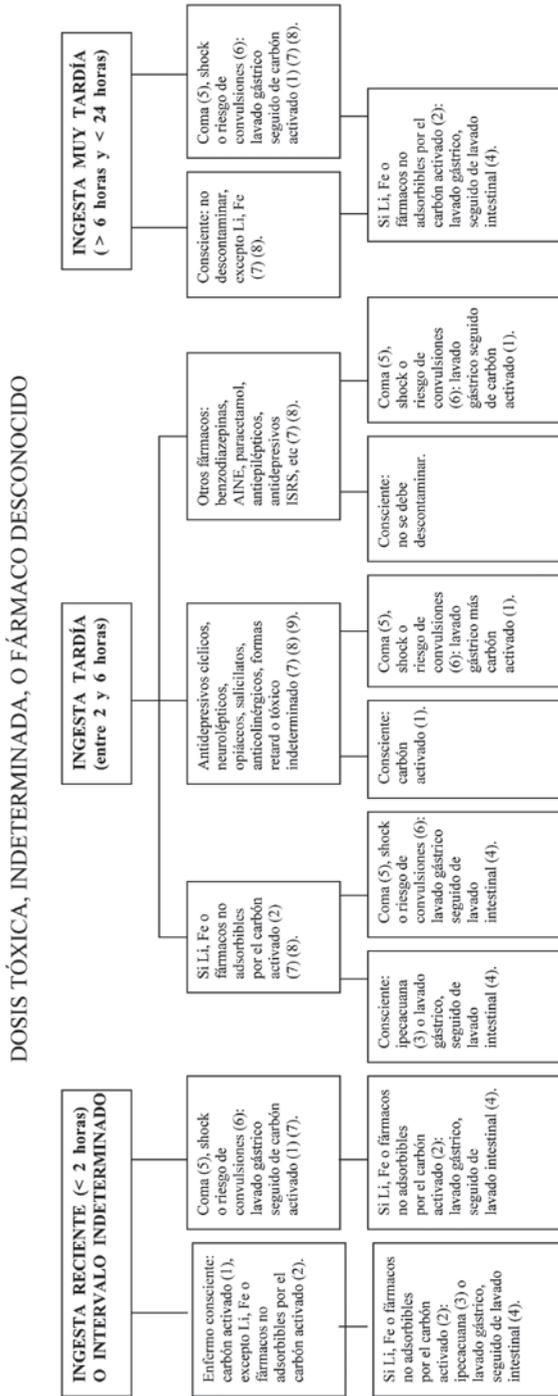
nistas del calcio, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, antihipertensivos...

- Tóxico desconocido, dosis desconocida o intervalo de tiempo desconocido entre ingesta y atención. En el caso de tóxico desconocido si hay sospecha de elevada peligrosidad intrínseca, dosis importantes o si existe sintomatología de alarma: inestabilidad hemodinámica, depresión respiratoria, arritmias cardíacas de riesgo, alteraciones neurológicas o cualquier otra que implique riesgo, si se sospecha razonablemente que la fase de absorción digestiva no se ha completado.
- Cuando el paciente haya ingerido diversos tóxicos, el de mayor riesgo determinará la actitud a seguir.

3.- CONTRAINDICACIONES DE LA DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA

- Ingesta de cáusticos, ácidos o alcalinos, y de sustancias corrosivas en general.
- Existencia de un cuadro clínico sugestivo de abdomen agudo.
- Intoxicación leve en la que el riesgo de la descontaminación digestiva sea superior al riesgo potencial del tóxico.

Figura 1. Descontaminación digestiva en la ingesta medicamentosa aguda.



(1) La dosis inicial de carbón activado en adultos es de 25-50 g VO. Por sonda gástrica sólo si hay trastornos de conciencia, problemas de deglución o negativa del paciente. En intoxicaciones potencialmente graves se puede administrar una nueva dosis de 25 g a los 60 minutos. En caso de vómito, esperar 30 minutos y nueva dosis.

En intoxicados graves por sustancias de liberación retardada, fenobarbital, carbamazepina, teofilina y dapsona, nuevas dosis de 25 g cada 3 horas mientras persista la gravedad clínica; en esta situación, sulfato sódico VO; una única dosis de 30 gramos.

(2) Hierro, litio, yodo y potasio.

(3) La dosis inicial de jarabe de ipecacuana en adultos es de 30 mL. Si a los 20 minutos el paciente no ha vomitado, se puede repetir una segunda y última dosis idéntica.

(4) Con polietilenglicol de cadena larga: en adultos, 20 gramos en 250 mL cada 15 minutos durante 2-3 horas. Via oral o por sonda gástrica.

(5) Con Glasgow de 9 o inferior, o pérdida del reflejo faríngeo, es obligada la protección de la vía aérea mediante intubación endotraqueal antes de iniciar el lavado gástrico por el riesgo de broncoaspiración.

(6) Tienen riesgo importante de convulsiones la intoxicación por isoniazida, antipalúdicos, teofilina, y los pacientes que previamente hayan convulsionado.

(7) La ingesta de diversos fármacos o durante diversos intervalos obliga a escoger la opción que más beneficia al paciente.

(8) La ingesta de dosis potencialmente mortales obliga SIEMPRE a practicar descontaminación digestiva en el intervalo de las primeras 24 horas.

(9) Los antidepresivos cíclicos incluyen tricíclicos y también tetracíclicos (maprotilina, mianserina, etc).

- Atención del paciente cuando la fase de absorción ya ha sido completada.

La Figura 1 muestra diversos intervalos y su relación con la naturaleza del tóxico, la dosis y la sintomatología clínica que presenta el paciente. Esta figura se limita a la intoxicación aguda medicamentosa y no contempla otros tipos de tóxicos.

4.- MEDIDAS DE PRECAUCIÓN

Es necesario proteger la vía respiratoria (intubación endotraqueal) y asegurar una ventilación adecuada antes de proceder a la descontaminación digestiva cuando:

- Existe una disminución significativa del nivel de conciencia. En todos los casos con una puntuación en la escala de coma de Glasgow igual o inferior a 9, excepto si es previsible una recuperación rápida: gamma-hidroxi-butilato...
- En presencia de otras alteraciones neurológicas, de la esfera ORL o de cualquier otro tipo que favorezcan el riesgo de broncoaspiración.
- Cuando el estado clínico (agitación psicomotriz o agresividad) obligue a una intervención farmacológica para proceder a la sedación antes de iniciar los procedimientos de descontaminación digestiva.
- Esta protección respiratoria tiene que ser valorada en presencia de determinadas intoxicaciones de derivados del petróleo:

hidrocarburos, disolventes orgánicos, gasolina, barnices, trementina, etc, con elevado riesgo de broncoaspiración e inhalación de los vapores que se originan en ellos.

5.- INICIO DE LA DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA

El inicio de la descontaminación digestiva será lo más precoz posible en caso de estar indicada. Previamente se valorará el potencial tóxico intrínseco, la cantidad ingerida, el intervalo de tiempo transcurrido desde la última ingesta y el estado clínico del paciente. Estos factores individualizarán la técnica descontaminante más adecuada (Figura 1).

Se puede afirmar que, en la mayoría de casos, transcurridas las dos primeras horas desde la ingesta hasta la descontaminación digestiva, la eficacia de ésta es muy baja dado que la mayor parte del tóxico se encuentra más allá del estómago, por lo que la descontaminación digestiva puede ocasionar más inconvenientes que ventajas. Pero algunas circunstancias, según se muestra en la Figura 1, como el tipo de tóxico, retraso del vaciado gástrico, formulaciones farmacéuticas tipo retard con protección entérica, coma o shock, pueden modificar este hecho.

6.- MÉTODOS DE DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA

Hay que considerar las siguientes posibilidades, algunas de las cuales han caído en desuso, mientras otras han cobrado mayor importancia a lo largo del tiempo.

6.1. La apomorfina ⁽¹⁷⁾

Ha sido utilizada de forma muy esporádica como emetizante y hoy día prácticamente no se usa. Ofrece menos seguridad que la ipecacuana con una eficacia parecida y provoca efectos adversos potencialmente importantes: disminución de la conciencia, depresión respiratoria e hipotensión arterial. Su indicación queda limitada a la ingesta oral de tóxicos potencialmente mortales (por ejemplo, paraquat) cuando el paciente no acepta ningún otro método de descontaminación gástrica. La dosis es de 0,1 mg/kg por vía subcutánea.

6.2. El jarabe de ipecacuana

(1-16;18;19)

Es el fármaco de elección cuando está indicada la inducción del vómito. Su papel en la descontaminación digestiva en caso de intoxicación medicamentosa aguda queda reflejado en la Figura 1. Sus recomendaciones y contraindicaciones son:

6.2.1.- Recomendaciones:

- El paciente debe estar consciente y hemodinámicamente estable.
- Debe permanecer sentado o en posición de Fowler.
- En adultos la dosis es de 30 mL disueltos en un vaso con 250 mL de agua tibia.
- En niños las dosis son:

Edad de 6 a 8 meses: 5 mL en 50 mL de agua tibia.

De 9 a 18 meses: 10 mL en 100 mL de agua tibia.

De 19 meses a 12 años: 15 mL en 150 mL de agua tibia.

A partir de los 12 años de edad: 30 mL en 250 mL de agua tibia.

- Se puede administrar una segunda y última dosis idéntica a la primera si a los 20-30 minutos el paciente no ha vomitado.
- Es preciso observar el contenido del vómito por si se visualizan restos de las sustancias tóxicas ingeridas o se desea su análisis.
- Vigilar la aparición de epigastralgia, vómitos persistentes, broncoaspiración o diarrea.
- No se debe utilizar jarabe de ipecacuana si se piensa administrar carbón activado, dado que los vómitos inducidos por la ipecacuana impedirán la acción del carbón activado, y en el mejor de los casos retrasarán considerablemente su acción adsorptiva y disminuirán la eficacia. En la duda entre jarabe de ipecacuana y carbón activado, si el tóxico es adsorbible por éste siempre es preferible la opción del carbón activado.
- Pasados unos 90-120 minutos desde la ingesta del tóxico, excepto en algunos muy concretos, la indicación del jarabe de ipecacuana es muy cuestionable debido a su pérdida de eficacia.

6.2.2.- *Contraindicaciones:*

- Intoxicaciones leves.
- Niños de edad inferior a los 6 meses.
- Embarazo.
- Ingesta de sustancias con efecto potencialmente proconvulsivante: cocaína, anfetaminas, antidepresivos tricíclicos, cloroquina.
- Cianuro y otras sustancias de acción inmediata.
- Ingesta de cáusticos y sustancias corrosivas en general.
- Situación de shock, con independencia de su etiología.
- Ingesta de cuerpos sólidos.
- Hidrocarburos.
- Estenosis esofágica.

6.3. El aspirado y lavado gástrico ^(1-16;20;21)

Antaño fue muy utilizado, pero actualmente se prodiga mucho menos. En la mayor parte de las intoxicaciones por vía oral ha demostrado ser menos eficaz que la simple administración de carbón activado, y la combinación de ambos no supone una ventaja adicional en la evolución de los pacientes; al contrario, comporta un cierto riesgo que no suele estar justificado. Su papel en la descontaminación digestiva en caso de intoxicación medicamentosa aguda queda reflejado en la Figura 1. Las

recomendaciones y contraindicaciones de esta técnica son:

6.3.1.- *Recomendaciones:*

- Puede realizarse en pacientes conscientes, o con disminución del nivel de conciencia si se toman las medidas oportunas de aislamiento y protección de la vía aérea.
- Utilizar de preferencia sonda orogástrica tipo Faucher o Rush, de calibre 36-40 F o Ch en adultos, y de 24-28 F o Ch en niños. Cuando no se dispone de una sonda orogástrica adecuada, se puede utilizar una sonda nasogástrica tipo Levin con un diámetro de su luz lo mayor posible, de 18 Ch en adultos y de 12-14 Ch en niños.
- En las situaciones de riesgo de broncoaspiración, el lavado y aspirado será precedido por medidas de protección de la vía aérea mediante intubación endotraqueal asegurando una ventilación correcta.
- Lubricar la sonda con productos siliconados o sustancias hidrosolubles, evitar la vaselina.
- Aspirar el contenido gástrico antes de iniciar el lavado propiamente dicho.
- Los lavados deben realizarse con agua potable o suero fisiológico, masaje epigástrico y postura adecuada del paciente (decúbito lateral izquierdo y Trendelenburg). Dejarán de hacerse cuando el líquido de retorno sea claro, y raramente se alcanzará un total de volumen de lavado superior a los 3 litros. Hay que considerar el contenido en sodio del suero fisiológico (154 mmol/L) en algu-

TABLA I
SUSTANCIAS ADSORBIBLES POR EL CARBÓN ACTIVADO

Acetona	Doxepina	Nicotina
Ácido mefenámico	Estricnina	Nortriptilina
Aconitina	Fenciclidina	Opiáceos y derivados
Aflatoxina	Fenilbutazona	Organoclorados
Amanitinas	Fenilpropanolamina	Organofosforados
Anfetaminas	Fenitoína	Paracetamol
Amiodarona	Fenobarbital	Paraquat
Amitriptilina	Flecainida	Pentobarbital
Amlodipino	Fluoxetina	Piroxicam
Anilinas	Furosemida	Porfirinas
Aspirina	Glipizida	Propanteline
Astemizol	Glutetimida	Propoxifeno
Atropina	Hexaclorofeno	Queroseno
Barbital	Hidralazina	Quinidina
Benceno	Ibuprofeno	Salicilamida
Benzodiazepinas	Imipramina	Salicilato sódico
Bilirrubina	Ipecacuana	Secobarbital
Bupropión (*)	Isoniazida	Sulfametoxazol
Carbamazepina	Isopropanol	Sulfonilureas
Cianuro (†)	L-tiroxina	Teofilina
Ciclosporina	Malation	Tetraciclinas
Dapsona	Meprobamato	Tolbutamida
Dietilcarbamazina	Metilsalicilato	Toxina botulínica
Difenhidramina	Metotrexate	Valproato sódico
Digitoxina	Mitomicina	Vancomicina (*)
Digoxina y alcaloides derivados	Moclobemida	Verapamilo (*)
Diltiazem (*)	N-acetilcisteína	Yohimbina
	Nadolol	

(*) Efecto de adsorción controvertido.

(†) Es poco adsorbible por el carbón activado: 1 gramo de carbón activado puede adsorber unos 35 mg de cianuro. Pero dado que dosis tan bajas como 200 mg de cianuro pueden ser letales, se puede indicar junto a otras medidas complementarias: aspirado y lavado gástrico, antídotos, medidas de apoyo, etc.

TABLA II
SUSTANCIAS QUE NO SON ADSORBIBLES POR EL CARBÓN ACTIVADO

Ácidos	Cesio	Metales pesados (Ni, Co, Zn,
Álcalis	Etanol, metanol y otros	Pb, Hg)
Arsénico	alcoholes	Petróleo y algunos derivados
Bromo	Etilenglicol y otros glicoles	(gasolina)
Cáusticos	Hierro	Potasio
	Litio	Yodo

nos pacientes con determinadas patologías: cardiopatías, cirrosis hepática, hipernatremia, etc. En estos casos es mejor utilizar agua potable. Por el contrario en niños es más recomendable el lavado con suero fisiológico.

- Al terminar los lavados debe ser retirada la sonda orogástrica pinzada mientras que la nasogástrica puede ser dejada en declive, si no se decide continuar con carbón activado o polietilenglicol de cadena larga.
- Debe prestarse especial vigilancia al riesgo de posible broncoaspiración.

6.3.2.- *Contraindicaciones:*

- Intoxicaciones leves.
- Ingesta de cáusticos y sustancias corrosivas en general.
- Estenosis esofágica.

6.4.- CARBÓN ACTIVADO

Su papel en la descontaminación digestiva ha ido adquiriendo una mayor importancia y actualmente en la gran mayoría de intoxicaciones por vía oral se ha establecido su indica-

ción, siempre que el intervalo transcurrido no es excesivo y no existen contraindicaciones. Su papel en la descontaminación digestiva en caso de intoxicación medicamentosa aguda queda reflejado en la Figura 1. Su capacidad adsorptiva ha hecho innecesaria en la mayor parte de los casos la provocación del vómito y también el lavado- aspirado gástrico, estos tratamientos no comportan ningún beneficio clínico en relación a la administración aislada de carbón activado (1-16;19;20;22-27).

La Tabla 1 muestra una lista de sustancias adsorbibles por el carbón activado. La Tabla 2 expone las sustancias que no son adsorbibles por el carbón activado, por lo que no está indicado para su descontaminación digestiva.

Existen otras sustancias potencialmente tóxicas ingeridas por vía digestiva de las que se desconoce su posible adsorción por parte del carbón activado. En estos casos se debe considerar que si el intervalo de tiempo transcurrido desde la última ingesta no es excesivo, y si además no existen contraindicaciones, el beneficio global puede ser superior a los posibles inconvenientes escasos y leves que habitualmente conlleva el carbón activado.

6.4.1.- Recomendaciones:

- El tóxico debe ser adsorbible por el carbón activado (ver Tabla 1).
- La vía oral es la de preferencia (mejor que por sonda gástrica) si el paciente está consciente. La administración por sonda gástrica es la alternativa cuando existe un bajo nivel de conciencia (escala de coma de Glasgow ≤ 12), si hay problemas de deglución o cuando el paciente rechaza la vía oral.

Por vía oral:

- El paciente debe estar consciente y hemodinámicamente estable.
- El enfermo debe estar sentado o en posición de Fowler.
- La dosis mínima en el adulto es de 25 gramos y puede alcanzar los 50 gramos, disueltos en 250-300 mL de agua. La solución debe ser homogénea e ingerida en 2-3 minutos.
- Una dosis complementaria de 25 gramos en el adulto puede ser administrada en casos potencialmente graves.
- En los niños la dosis es de 1 gramo por kg de peso corporal.
- Mientras el paciente ingiere el carbón es necesario remover el contenido del vaso con el fin de evitar que se deposite en el fondo.
- Debe vigilarse la aparición de vómitos: 6%-7% de los casos. Cuando sobrevienen, deben esperarse unos 30 minutos e intentar una nueva dosis de 25 gramos.

- En intoxicados graves por sustancias de liberación retardada, y en intoxicados por fenobarbital, carbamazepina⁽²⁸⁾, teofilina, quinina y dapsona, nuevas dosis de 25 gramos cada 3 horas mientras persista la gravedad.
- En todo momento debe tenerse en cuenta el riesgo de broncoaspiración, por lo que se deben tomar las medidas de precaución correspondientes.
- Hay que avisar al paciente de que las próximas deposiciones serán de color negro.

Por sonda gástrica:

- La forma de preparación, dosis y tiempo de administración del carbón activado no cambian en relación al apartado anterior. Asimismo la vigilancia de posibles complicaciones debe ser idéntica.
- Una vez administrado el carbón, debe ser retirada la sonda pinzada cuando ha sido utilizada una orogástrica. Si ha sido colocada una sonda nasogástrica puede dejarse colocada, pero debe mantenerse pinzada durante unas dos horas.

6.4.2.- Contraindicaciones:

- Intoxicaciones muy leves.
- Sustancias no adsorbibles por el carbón activado (Tabla 2).
- Ingesta de cáusticos y sustancias corrosivas en general.
- Si existen pruebas o sospecha diagnóstica de abdomen agudo.

- Si existe sospecha de posible perforación del tracto digestivo.
- Obstrucción conocida del tracto digestivo: neoplasias, etc.
- Habitualmente se administra en dosis única, y sólo de forma excepcional se repetirán nuevas dosis, de las que no existen pruebas que mejoren el pronóstico del paciente.

6.5.- CATÁRTICOS

Actualmente están en desuso, y sólo se considera su posible indicación cuando se prescriben dosis repetidas de carbón activado. La utilidad principal de los catárticos es la prevención de la impactación por carbón activado, más que disminuir el tiempo de exposición intestinal del tóxico. Pero incluso esta indicación es discutible y no todos los expertos la comparten ^(1-16;29). Su papel en la descontaminación digestiva en caso de intoxicación medicamentosa aguda queda reflejado en la Figura 1.

6.5.1.- Recomendaciones:

- El sulfato sódico presenta una buena relación entre su eficacia clínica y los potenciales efectos adversos que puede causar. La dosis es de 30 gramos en 100 mL de agua por vía oral o por sonda gástrica en adultos. En niños y en adultos de más de 80 años administrar la mitad de esta dosis. Está contraindicado en niños menores de un año de edad.
- Otros catárticos de acción más rápida e intensa comportan mayores riesgos: diarrea profusa, diselectrolitemias, deshidratación, cambios en el pH sanguíneo, etc. El sulfato sódico puede ser sustituido por otro catártico análogo (por ejemplo, sulfato magnésico, hidróxido magnésico).
- Deben evitarse los catárticos que contienen magnesio en aquellas situaciones clínicas en las que pueda existir hipermagnesemia como la insuficiencia renal, etc. y en el bloqueo cardíaco.
- Es necesario vigilar atentamente la posibilidad de broncoaspiración.

6.5.2.- Contraindicaciones:

- Intoxicaciones leves.
- Intoxicaciones en las que no se utiliza carbón activado.
- Intoxicaciones en las que se administra una dosis única de carbón activado.
- Ingesta de cáusticos y sustancias corrosivas en general.
- Sospecha de abdomen agudo o de posible perforación del tracto digestivo.
- Obstrucción conocida del tracto digestivo: neoplasias, etc.
- Existencia de diarrea por el efecto del tóxico (p.e; algunas setas), u otra causa.
- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
- Diselectrolitemias u otras alteraciones

del medio interno empeorables con los catárticos.

6.6.- LAVADO INTESTINAL CON POLIETILENGLICOL DE CADENA LARGA

Su indicación en toxicología queda reducida a los casos de intoxicaciones por sustancias no adsorbibles por el carbón activado y que conviene eliminar de la luz intestinal con la mayor rapidez posible por su toxicidad potencial. Cuando un tóxico es adsorbible por el carbón activado, éste tiene mayor eficacia para evitar su absorción intestinal que el polietilenglicol de cadena larga. Ambos métodos de descontaminación no deben ser utilizados de forma simultánea como tratamiento para un mismo tóxico, porque el polietilenglicol reduce sustancialmente la capacidad adsorptiva del carbón activado ^(1-16;30-35). La Figura 1 detalla sus indicaciones.

6.6.1.- Recomendaciones:

- Los productos y sustancias tóxicas en los que existe experiencia son: sales de litio, hierro, body packers, metales pesados, pilas eléctricas y sustancias de liberación retardada.
- La dosis habitual en un adulto es de 20 gramos disueltos en 250 mL cada 15 minutos, con un total de 2 a 3 litros a pasar en 2-3 horas. En niños de 6 a 12 años, la mitad de esta dosis, y en niños de 9 meses a 6 años, una cuarta parte de esta dosis. La vía de administración puede ser oral o por sonda gástrica. Dosis superiores a 4 litros en adultos no incrementan la eficacia clínica, son incómodas y aumentan el riesgo de broncoaspiración.

- Es necesario controlar el contenido de las deposiciones y observar la salida de los productos potencialmente tóxicos: pilas eléctricas, bolsas en body packers, etc.

- Hay que vigilar la posibilidad de broncoaspiración.

- En niños se ha descrito hipoglicemia en casos de tratamiento prolongado.

- Muy esporádicamente se han observado situaciones de alteraciones leves del medio interno, sin repercusión clínica.

6.6.2.- Contraindicaciones:

- Intoxicaciones leves.
- Sustancias que son adsorbibles por el carbón activado.
- Ingesta de cáusticos y sustancias corrosivas en general.
- Si existen pruebas o sospecha diagnóstica de abdomen agudo.
- Si existe sospecha de posible perforación del tracto digestivo.
- Obstrucción conocida del tracto digestivo: neoplasias...
- Íleo intestinal.
- Megacolon tóxico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS (eds). Toxicologic emergencies. 7th ed. McGraw-Hill. New York, 2002.
2. Ellenhorn MJ (ed). Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, 2003.
3. American Academy of Clinical Toxicology & European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (AACT & EAPCCT). Position statements on gastrointestinal decontamination. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35(7): 695-762.
4. Nogué S, Munné P, Nicolás JM, Sanz P, Amigó M (eds). Intoxicaciones agudas. Protocolos de tratamiento. Morales i Torres, editores. Barcelona, 2003.
5. Lloret J, Nogué S, Jiménez-Fàbrega X y Grupo de Trabajo de la Corporació Sanitària de Barcelona. Protocols, codis d'activació i circuits d'atenció urgent a Barcelona ciutat: malalt amb intoxicació aguda greu. Consorci Sanitari de Barcelona. Barcelona, 2005. <http://www.csbcn.org/botss>
6. Nogué S. Recomendaciones 2005 de la EAPCCT/AACT para la descontaminación digestiva en las intoxicaciones agudas por vía oral. Mesa Redonda al XVI Congreso Español de Toxicología, Cáceres, septiembre 2005. Resumen en *Revista de Toxicología* 2005;22(2):82-4.
7. Dart RC (ed). Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott William & Wilkins. Baltimore, 2004.
8. Leikin JB, Paloucek FP (eds). Poisoning & Toxicology handbook. Lexi-Comp Inc. 3rd ed. Hudson (Cleveland), 2003.
9. Dueñas A (ed). Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos. Ed. Masson. Barcelona, 1999.
10. Martos García, Raúl. Urgencias por intoxicaciones: atención sanitaria. Asociación para la Formación Continuada en Ciencias de la Salud y Educación Alcalá. Granada, 2001.
11. Mencías E, Mayero LM (eds.). Manual de toxicología básica. Ed. Díaz de Santos. Madrid, 2000.
12. Lloret J, Muñoz J, Artigas V, Allende LH, Vázquez G (eds). Protocolos terapéuticos de urgencias. 4ª ed. Ed. Masson. Barcelona, 2004.
13. Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos. SAMIUC. <http://tratado.uninet.edu/c1001i.html>
14. Amigó M, Nogué S, Sanjurjo S, Faro E, Ferro I, Miró Ò. Eficacia y seguridad de la descontaminación digestiva en la intoxicación medicamentosa aguda. *Med Clin (Barc)* 2004;122:487-92.
15. Amigó M, Nogué S. Descontaminación digestiva en la intoxicación medicamentosa aguda. *Jano* 2005; núm. 1.584 (4-10 de noviembre):77-80.
16. Àlvar Net, Luis Marruecos-Sant (eds). Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica. Barcelona, 2006.
17. Cuesta MT. Nuevos principios activos: revisión 2001 (1ª parte). *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002;26:9-25.
18. Saincher A, Sitar DS, Tenenbein M. Efficacy of ipecac during the first hour after drug ingestion in human volunteers. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(6):609-15.

19. Amigó M, Faro J, Ambrós A, et al. Jarabe de ipecacuana versus carbón activado en las intoxicaciones medicamentosas. *Metas de Enfermería* 2002;46(6):6-11.
20. Bond GR. The role of activated charcoal and gastric emptying in gastrointestinal decontamination: a state-of-the-art review. *Ann Emerg Med* 2002;39:273-86.
21. Eddleston M, Juszczak E, Buckley N. Does gastric lavage really push poisons beyond the pylorus? A systematic review of the evidence. *Ann Emerg Med* 2003;42:359-64.
22. Pérez Civantos DV, López Rodríguez A, Zaherí M, Juliá Narváez JA. Síndrome de distrés respiratorio del adulto por aspiración de carbón activado. *Emergencias* 1997;9:253-4.
23. Atta-Politou J, Kolioliou M, Havarriotou M, Koutselinis A, Koupparis MA. An in vitro evaluation of fluoxetine adsorption by activated charcoal and desorption upon addition of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:117-24.
24. American Academy of Clinical Toxicology & European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *Clin Toxicology* 1999;37:731-51.
25. Merigian KS, Blaho KE. Single-dose activated charcoal in the treatment of the self poisoned patient: a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Ther* 2002;9:301-8.
26. Dorrington CL, Johnson DW, Brant R; Multiple Dose Activated Charcoal Complication Study Group. The frequency of complications associated with the use of multiple-dose activated charcoal. *Ann Emerg Med* 2003;41:370-7.
27. Amigó M, Nogué S. Efectos adversos asociados a la administración de carbón activado en pacientes con intoxicación medicamentosa aguda. *Enferm Cientif* 2004;272-273:45-53.
28. Brahmi N, Kouraihi N, Thabet H, Amamou M. Influence of activated charcoal on the pharmacokinetics and the clinical features of carbamazepine poisoning. *Am J Emerg Med* 2006;24:440-3.
29. Snyder BK, Clark RF. Effect of magnesium hydroxide administration on iron absorption after a supratherapeutic dose of ferrous sulfate in human volunteers: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 1999;33:400-5.
30. Marshall HU. Life-threatening complications of nasogastric administration of polyethylene glycol-electrolyte solutions (Golytely) for bowel cleansing. *Gastrointest Endosc* 1999;49:818.
31. Van Gossum A, Adler M. Complications of bowel cleansing with polyethylene glycol-el
32. Olmedo R, Nelson L, Chu J, Hoffman RS. Is surgical decontamination definitive treatment of "body packers"? *Am J Emerg* 2001;19:593-6.
33. Narsinghani U, Chadha M, Farrar HC, Anand KS. Life-threatening respiratory failure following accidental infusion of polyethylene glycol electrolyte solution into the lung. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:105-7.
34. Tormey WP. Hyponatremia after colonoscopy. *Lancet* 2001;357:1621-2.
35. Traub SJ, Hoffman RS, Nelson LS. Body packing: the internal concealment of illicit drugs. *N Engl J Med* 2003;349:2519-26.

36. Arroyave C, Salvadó E, Nogué S, Munné P. Intoxicación por sales de hierro en una embarazada. *Revista Toxicología* 2005;22:41-3.

DESCONTAMINACIÓN CUTÁNEA

Dueñas A.

1.- DEFINICIONES

La descontaminación cutánea es el procedimiento mediante el cual se disminuye o retira totalmente una sustancia química de las ropas, piel o heridas de una víctima, así como del personal de salvamento y de los materiales contaminados en un accidente en la industria o durante el transporte de mercancías peligrosas.

Se entiende como accidente mayor en la industria a cualquier emisión, fuga, vertido, incendio o explosión que suponga una situación de riesgo, catástrofe o calamidad pública en el interior o en el exterior de las instalaciones. Se llaman mercancías peligrosas a aquellas sustancias inflamables, explosivas o tóxicas de cuyo transporte, si surge un accidente, pudieran derivarse situaciones de grave riesgo colectivo.

2.- ACTIVACIÓN DE RECURSOS Y VALORACIÓN INICIAL

La descontaminación cutánea forma parte del proceso general de atención a incidentes químicos. Para dicha atención se va a requerir de la movilización de los recursos sanitarios, o no sanitarios, disponibles a tal efecto. Se activarán por tanto los servicios de bomberos, policía, protección civil, sanitarios extrahospitalarios,

centros de información toxicológica, servicios de urgencia hospitalarios, etc. Dicha activación será secuencial, en función del volumen y gravedad del accidente. Parte de los mencionados recursos, estarán especialmente entrenados y equipados para incidentes químicos y en la técnica de descontaminación cutánea. En el momento actual, en el ámbito civil, tanto los bomberos, como el Cuerpo Nacional de Policía, Guardia Civil y determinados servicios sanitarios extrahospitalarios y hospitalarios, cuentan con unidades y/o utillaje de protección química (Figura 1). Entre ellos deberá existir una adecuada coordinación y actuación de acuerdo con un plan de emergencia química previamente establecido ⁽¹⁾.

Inicialmente, el único personal autorizado para entrar en la zona contaminada de un accidente químico (zona caliente) serán los bomberos, con trajes de protección de nivel A o tipo III (ver más adelante). Estos intervinientes no sanitarios deberán realizar una valoración inicial básica de la situación general y el triage en el interior de la zona caliente, de forma que prioricen que víctimas han de ser evacuadas en primer lugar. En la valoración inicial de la escena, los bomberos deberán determinar la naturaleza y magnitud de la emergencia, el número de víctimas y la situación de las mismas, los riesgos para la población cercana, las necesidades de recursos adicionales que deben ser enviadas al lugar del suceso, etc. Una buena evaluación inicial,



Figura 1.- Maniobra de movilización de víctimas a zona templada para descontaminación cutánea realizada por los Bomberos de Madrid equipados con protección química.

permitirá predecir o decidir sobre medidas de protección para la población no afectada, necesidades estimadas de descontaminación, potenciales antidotos a utilizar, etc.

3.- USO DE EQUIPOS DE PROTECCIÓN INDIVIDUAL (EPI)

En los accidentes con sustancias peligrosas, cualquier interviniente deberá utilizar equipos de protección individual (EPI), con la finalidad de evitar su propia contaminación secundaria por inhalación o absorción cutánea del tóxico. En esta situación, a diferencia de otros accidentes, el aisla-

miento mediante EPI de la vía aérea, piel y ojos, es un componente esencial de la respuesta. El tipo de protección variará en función del nivel de contaminación de la zona donde vayan a trabajar. Los EPI tienen el inconveniente de limitar en parte los movimientos y aparejan un riesgo de deshidratación, hipertermia o claustrofobia, por lo que el entrenamiento en el uso y mantenimiento de este material deberá realizarse en todo servicio sanitario de emergencias que pueda ser llamado para intervenir en siniestros químicos.

La US Environmental Protection Agency de los EE.UU ha definido cuatro niveles de protección para trabajar en incidentes químicos.



Figura 2.- Miembro de Protección Civil de Castilla y León utilizando Equipo de Protección Individual tipo A o tipo III.

- El “nivel A” (en España denominado tipo III) es el de máxima protección frente a agresivos químicos (Figura 2) y habitualmente sólo lo utilizan bomberos que trabajan en la zona de mayor contaminación (zona caliente). Es un traje resistente a sustancias químicas, totalmente cerrado y sellado, con equipo autónomo de respiración, guantes de protección química con doble capa y calzado con idénticas características.
- El “nivel B” (en España tipo II) se utiliza cuando se precisa protección respiratoria, pero el riesgo de agresión a la superficie cutánea es inferior. Lleva equipo de respiración autónomo, aunque la resistencia del traje, guantes y calzado es inferior.
- El “nivel C” (tipo I en España) se puede utilizar cuando las concentraciones del tóxico son bajas y existe poco riesgo de exposición cutánea de los intervinientes. Este nivel de protección lleva una máscara de pantalla, con filtro para gases, que cubre toda la cara y un traje de menor protección con guantes y calzas.
- El “nivel D” se utiliza cuando no hay riesgo químico y no lleva protección respiratoria. En general, los intervinientes deberán llevar el nivel de protección que requiera



Figura 3.- Enfermera del Hospital Universitario Río Hortega utilizando Equipo de Protección Individual tipo C o tipo I en la puerta del Servicio de Urgencias.

su lugar de actuación; los sanitarios que manipulen este tipo de pacientes deberán utilizar un equipo de protección de nivel C (Figura 3)⁽²⁾.

4.- DELIMITACIÓN DE ZONAS PARA DESCONTAMINACIÓN CUTÁNEA

En cualquier accidente con sustancias peligrosas, una de las prioridades es delimitar la zona contaminada (Figura 4) por los gases o vapores tóxicos; a ésta se le llama zona caliente (hot). El perímetro circular de la zona contaminada, deberá estar señalizado por barreras cla-

ramente visibles. El radio de dicho círculo será variable, en función de la intensidad del suceso, dirección del viento, presencia de barreras naturales, etc.; Además, deberá tener un único punto de entrada y un único punto de salida. Tras la zona caliente, se establecerá una zona templada (warm) o de descontaminación cutánea de víctimas, también con un único punto de entrada y de salida. Finalmente, la zona mas alejada sería la zona fría (cold), que es una zona limpia y a ella accederían únicamente víctimas o intervinientes previamente descontaminados; en ella, es donde se establecería por parte de los sanitarios extrahospitalarios, el puesto médico avanzado (PMA) y desde aquí se haría la evacuación

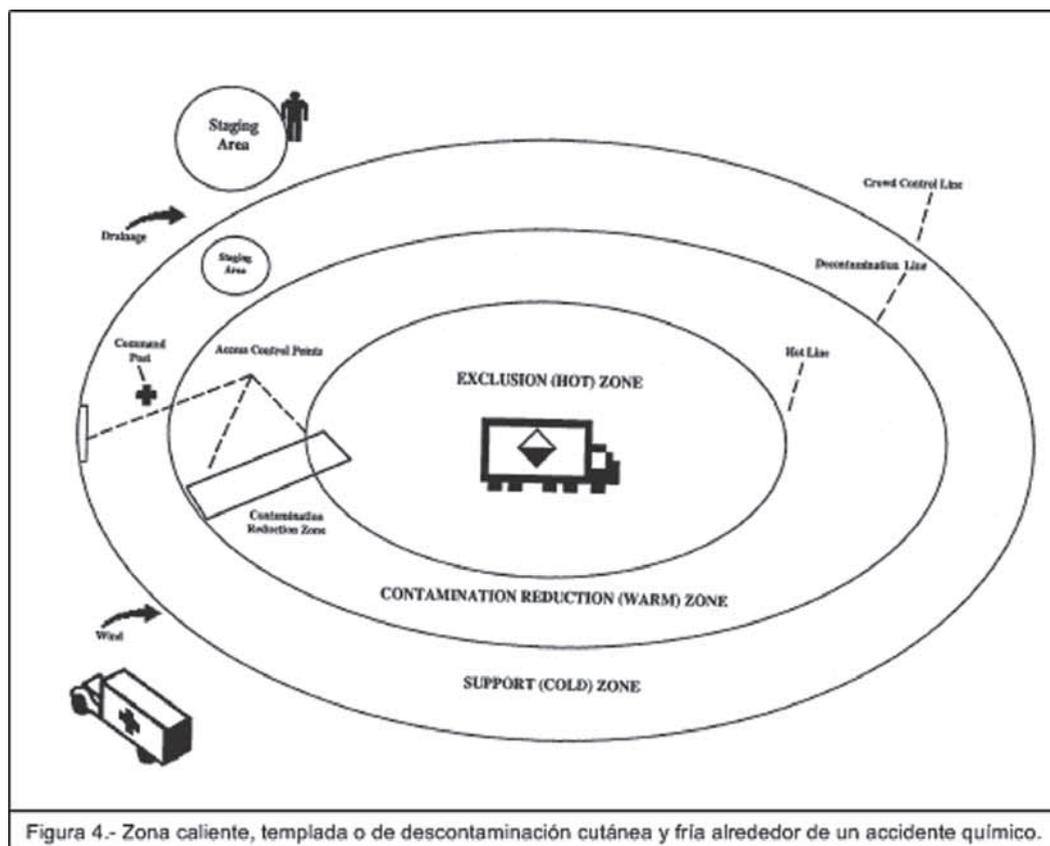


Figura 4.- Zona caliente, templada o de descontaminación cutánea y fría alrededor de un accidente químico.

de los afectados a hospitales de referencia. Es esencial asegurarse de que nadie procedente de la zona caliente llegue a la zona fría, sin haber sido descontaminado previamente⁽³⁾.

5.- PROCEDIMIENTO DE DESCONTAMINACIÓN CUTÁNEA

La zona de descontaminación o área templada antes citada, sería el sitio donde la propagación del agente químico, a través de personas o materiales, es contenida mediante descontaminación cutánea. El primer paso de la descontaminación, en el caso de las víctimas,

será la retirada de las ropas contaminadas y su introducción en recipientes o bolsas con cierre hermético. Tras esta primera maniobra, en la mayoría de los pacientes, la descontaminación debe proseguirse con agua abundante aplicada directamente sobre la piel. Durante el proceso de descontaminación se puede requerir ayuda médica para realizar maniobras de soporte vital o estabilizar al enfermo. Por este motivo, un equipo médico (con al menos un nivel de protección C o tipo I), permanecerá en la zona de descontaminación. Podría darse la contingencia, que un paciente sin descontaminar llegase a un hospital; en esa eventualidad, la descontaminación se realizará "fuera" del centro asistencial,

para no contaminar secundariamente al personal y área de urgencias hospitalaria ⁽⁴⁾.

gencia médica y una deficiente atención a la población.

6.- TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento médico general de los intoxicados en un accidente químico se comenta de forma específica en otros apartados. Solo queremos recordar que se basa en las medidas habituales de soporte vital avanzado, la administración de antídotos y en la terapéutica sintomática del síndrome tóxico que presente el paciente. Todas ellas pueden ser realizadas tanto en el hospital como fuera de él. La única peculiaridad de la atención médica sería la necesidad de tener antídotos disponibles y en cantidad suficiente.

7.- PLAN DE EMERGENCIA PARA DESCONTAMINACIÓN CUTÁNEA

En el momento actual, los sistemas de emergencia extrahospitalaria y los centros sanitarios han de contemplar la posibilidad de enfrentarse a situaciones de riesgo químico con múltiples víctimas en los que sea precisa la descontaminación cutánea. Por tanto, parece obligado que en aquellos servicios extrahospitalarios u hospitales donde no exista un plan de emergencia química, éste se elabore. Dicho plan habrá de contemplar accidentes industriales con sustancias químicas o accidentes durante el transporte de mercancías peligrosas por carretera, ferrocarril u otro medio. La ausencia de un plan de emergencia química acarrea riesgos potencialmente innecesarios para el personal sanitario que trabaja en la emer-

BIBLIOGRAFÍA

1. Dueñas Laita A, Nogue Xarau S, Prados Roa F. Accidentes o atentados con armas químicas: bases para la atención sanitaria. *Med Clin (Barc)* 2001;117:541-54.
2. Coates MJ, Jundi AS, James MR. Chemical protective clothing; a study into the ability of staff to perform lifesaving procedures. *J Accid Emerg Med* 2000; 17:115-118.
3. Laurent JF, Richter F, Michel A. Management of victims of urban chemical attack: the French approach. *Resuscitation*. 1999;42:141-149.
4. Cox RD. Decontamination and management of hazardous materials exposure victims in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1994; 23:761-770.

DEPURACIÓN RENAL EN EL TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES

Nogué S, Marruecos LL, Lloret J.

1.- INTRODUCCIÓN

El tratamiento de algunas intoxicaciones agudas requiere de medidas sintomáticas, métodos para disminuir la absorción del tóxico, antídotos (según disponibilidad e indicación) y, de modo excepcional, sistemas que permitan aumentar la eliminación de los productos tóxicos ⁽¹⁾. Para intentar conseguir este último objetivo, se dispone de métodos que incrementan la eliminación del tóxico a través del riñón (depuración renal o DR) y otros que utilizan circuitos y sistemas extracorpóreos (depuración extrarrenal o DER). En este capítulo va a tratarse la DR.

2.- CRITERIOS GENERALES PARA INDICAR DR EN UN PACIENTE INTOXICADO

La indicación de DR debe hacerse valorando la situación clínica del paciente, las características cinéticas de los tóxicos, su capacidad lesiva y los resultados analíticos ⁽²⁾.

2.1.- CRITERIOS CLÍNICOS

Hacen referencia a la afectación orgánica, presente o potencial, y biológica producida por el agente tóxico. Su aparición

constituye una condición necesaria, pero no suficiente, para indicar la DR. Cabe considerar tres situaciones diferentes, que podrían coexistir;

2.1.1.- Intoxicación clínicamente grave

Hace referencia a repercusiones orgánicas graves como; el coma, convulsiones, arritmias, insuficiencia respiratoria, etc. Se incluyen aquí no sólo a los pacientes que están en esta situación en el momento de evaluarlos, sino a los que previsiblemente entrarán en ella en las horas siguientes, debido a la dosis absorbida. La intoxicación por teofilina es un ejemplo de intoxicación en la que puede concurrir este criterio.

2.1.2.- Reducción de la capacidad de depuración espontánea del tóxico

Suele tratarse de pacientes portadores de hepatopatía crónica con insuficiencia hepatoce-lular, o de enfermos con insuficiencia renal crónica o aguda en el contexto de la intoxicación, y en los que la prolongada persistencia del tóxico en el organismo, representa un riesgo de mayor daño o de presentación de complicaciones. En la intoxicación por fenobarbital o por litio, podría darse esta situación.

2.1.3.- Pacientes con un deteriorado estado previo de salud, en los que el coma prolongado constituye un factor de riesgo.

Son los pacientes de edad avanzada, neumo-patía crónica evolucionada o cardiopatía severa con episodios frecuentes de descompensación. En estos casos, es necesario valorar de forma cuidadosa la relación entre riesgo y beneficio para cada técnica de DR, y analizar si se conseguirá una reducción significativa en la semivida de eliminación del tóxico, que permita reducir la posible presentación de complicaciones en estos pacientes frágiles.

La aplicación de alguna de estas técnicas puede estar dificultada por la presencia de edema pulmonar o cerebral, que podrían empeorar al iniciar alguna de estas técnicas.

2.2.- CAPACIDAD LESIVA DEL TÓXICO

Aunque este factor puede incluirse dentro de los criterios clínicos ya mencionados, su importancia es capital en la toma de decisiones. Se refiere a las sustancias tóxicas que una vez absorbidas alcanzan órganos diana (con frecuencia el SNC), y tienen capacidad para producir lesiones estructurales que pueden dejar secuelas irreversibles. La intoxicación por litio es un ejemplo. En estos casos, aunque las medidas de soporte general o sintomático, las que reducen la absorción del tóxico y, en ocasiones, el empleo de antídotos, puede que no sean medidas suficientes para evitar la aparición de daños estructurales. En estos casos, si se dan las condiciones cinéticas

adecuadas y las concentraciones del tóxico en sangre son consideradas de riesgo, será urgente iniciar la aplicación de la DR para reducir las posibilidades secuelas irreversibles o de muerte.

2.3.- CRITERIOS TOXICOCINÉTICOS

Los factores toxicocinéticos, que influyen en la elección de la técnica más adecuada para cada intoxicación, son los siguientes; hidro o liposolubilidad, unión a proteínas plasmáticas, peso molecular, volumen de distribución aparente (Vd), transferencia intercompartimental (TI) y semivida de eliminación. En toxicología se asume con demasiada frecuencia, que el comportamiento de un fármaco es similar a dosis terapéuticas que a tóxicas, porque se dispone de muy pocos datos cinéticos de los productos a dosis tóxicas.

Si el tóxico circula muy unido a las proteínas plasmáticas y su peso molecular es elevado, independientemente de su hidro o liposolubilidad, la DR no estará indicada.

La capacidad extractiva de estas técnicas depurativas depende del Vd y de la TI, ya que la extracción se realiza en el espacio intravascular. Con tóxicos de pequeño Vd (inferior a 1 L/kg), como la teofilina o el fenobarbital, se consiguen aclaramientos plasmáticos elevados y la técnica indicada será eficiente, consiguiendo una depuración efectiva en 6-8 horas. Con un tóxico de Vd mayor (entre 1 y 8 L/kg), como el meprobamato o la metacualona, se necesita alargar muchas horas el tiempo de depuración. Con un Vd superior a 8 L/kg (digoxina, antidepresivos tricíclicos) la extracción no es efectiva

aunque se prolongue el tiempo de extracción y a pesar de que la capacidad de depuración plasmática de la técnica sea elevada (técnica eficaz pero inefectiva).

Para que una DR sea efectiva debe cumplir las tres condiciones siguientes:

1) El efecto del tóxico debe estar íntimamente relacionado con su concentración plasmática.

2) Una cantidad significativa del tóxico debe permanecer en el plasma o presentar un rápido equilibrio de distribución con éste.

3) La cantidad de tóxico extraído por la técnica debe ser superior a los mecanismos endógenos de biotransformación y excreción.

2.4. CRITERIOS ANALÍTICOS

La determinación de la concentración de sustancias tóxicas en muestras biológicas (sangre, plasma, orina, suero) constituye otro criterio de valoración de la intoxicación.

Con frecuencia, un conjunto de diferentes factores constituyen la causa de que no pueda establecerse una buena correlación entre la concentración del tóxico en una muestra biológica, el estado clínico del paciente y su pronóstico. Entre estos factores se encuentran la edad, el estado previo de salud, algunos factores genéticos (déficits enzimáticos), la tolerancia a la medicación o la inducción enzimática previa. Por ello, a una misma concentración del tóxico en sangre,

TABLA I
INTOXICACIONES CON POSIBLE INDICACIÓN DE TÉCNICA DE DEPURACIÓN RENAL (TDR)

Tóxico	Concentración del tóxico *	TDR
2,4 Dicloro-fenoxi-acético	3,5 mg/dL	Forzada y alcalina §
Amanitinas	1 ng/mL	Soporte a la diuresis †
Barbitúricos de acción larga	7,5 mg/dL	Forzada y alcalina §
Litio	1,5 mEq/L	Soporte a la diuresis †
Mecoprop (herbicida)	No disponible en clínica	Forzada y alcalina §
Metotrexate	100 mmol/L	Forzada y alcalina §
Paraquat	0,1 mg/L	Soporte a la diuresis †
Salicilatos	50 mg/dL	Alcalinización urinaria
Talio	0,3 mg/L	Soporte a la diuresis †

* Concentración orientativa del tóxico en plasma o sangre a partir de la cual, si se cumplen criterios clínicos, puede estar indicada esta técnica de depuración.

† Objetivo del soporte o apoyo a la diuresis: mantener una diuresis > 100 mL/hora en adultos.

§ Objetivos de la diuresis forzada y alcalina: mantener una diuresis > 400 mL/hora y un pH urinario > 7,5

la repercusión clínica puede ser muy diferente, y la intoxicación por alcohol etílico o fenobarbital son un buen ejemplo. Pero en algunas intoxicaciones, como las causadas por el litio, la correlación entre la concentración del tóxico en sangre y las consecuencias clínicas es más estrecha y ha permitido establecer los límites a partir de los cuales está indicada la realización de una técnica de DR. En la Tabla 1 se citan los tóxicos que en nuestro medio pueden originar intoxicaciones tributarias de DR.

3.- INDICACIONES DE LA DEPURACIÓN RENAL

Las indicaciones de una depuración acelerada de tóxicos a través del riñón, conocida como diuresis forzada, se han limitado de forma progresiva en los últimos años, hasta ocupar en la actualidad un papel muy restringido en el tratamiento de las intoxicaciones agudas. Su objetivo es aumentar el filtrado glomerular del tóxico, disminuir su reabsorción y, si es posible, aumentar su excreción tubular⁽⁹⁾. Se genera una situación de hipervolemia en la que el gasto cardíaco casi puede ser duplicado. Este hecho aumenta de forma algo menos proporcional el filtrado glomerular, que pasa aproximadamente de 125 mL/min a un máximo de 200 mL/min. A la vez queda inhibida la acción de la hormona anti-diurética. El resultado final es un aumento de la diuresis. Se habla de diuresis forzada cuando se genera una diuresis superior a 6 mL/kg de peso y hora (unos 400 mL/hora en un adulto de 70 kg). Actualmente se considera que en algunas intoxicaciones agudas es suficiente conseguir una diuresis abundante, superior a 100 mL/hora, con el fin de garantizar una eliminación suficiente del tóxico por esta vía.

La reabsorción tubular puede ser modificada en diversos sentidos: el mismo incremento

del filtrado glomerular; al disminuir la concentración de la sustancia tóxica en la luz tubular, aumenta el gradiente de concentración y por lo tanto disminuye su reabsorción. Ésta puede ser disminuida de forma adicional mediante la utilización de diuréticos que impiden la reabsorción de agua, y por tanto disminuyen también la concentración del tóxico en la luz tubular. Finalmente, la modificación del pH de la luz tubular (acidificación o alcalinización) puede cambiar la solubilidad aumentando su ionización y facilitando su eliminación.

Los criterios clínicos para indicar una DR han sido citados previamente. Los criterios toxicocinéticos, referidos a los tóxicos o a sus metabolitos, son: hidrosolubilidad, baja unión a proteínas plasmáticas, peso molecular inferior a 70.000 D, bajo Vd (inferior a 1 L/kg) o elevada TI y, en algunos casos, una constante de disociación (pKa) que permita, al modificar el pH urinario, aumentar la forma ionizada y dificultar la reabsorción tubular.

La DR tiene como ventajas el hecho de que esta depuración es espontánea, es decir, comienza en el tiempo cero de la intoxicación. No precisa ningún sistema extracorpóreo ni ninguna máquina de depuración, que no siempre está disponible. El coste económico es reducido si lo comparamos con la depuración extrarrenal (DER).

La DR tiene también inconvenientes. Su capacidad de aclaramiento plasmático suele ser inferior al que se consigue con algunas técnicas de DER. Su potencial yatrogénico, aunque es bajo, existe, pudiendo producir edema pulmonar o cerebral, diselectrolitemias y alteraciones del pH sanguíneo. Además preci-

sa una monitorización de la presión venosa central, y controles periódicos del ionograma, equilibrio ácido-base y balance hídrico, por lo que el paciente ha de estar ubicado en una área donde puedan realizarse estos controles. La insuficiencia renal supone una limitación para su empleo. Finalmente, debe recordarse que para la mayor parte de sustancias tóxicas o de sus metabolitos, el riñón no constituye una vía significativa de eliminación.

Las contraindicaciones de la DR, absolutas o relativas, son la insuficiencia renal, el edema

pulmonar o cerebral y la hipotensión o el shock con oliguria o anuria.

Diversas modalidades de DR han sido aplicadas en toxicología. Algunas han sido abandonadas, pero otras siguen vigentes.

3.1.- Diuresis Forzada Neutra

Denominación actualmente en desuso y que debe substituirse por la de apoyo, mantenimiento o soporte a la diuresis (SD). El objetivo es con-

TABLA II

PAUTAS DE DEPURACIÓN RENAL MEDIANTE HIDRATACIÓN Y/O ALCALINIZACIÓN

SOPORTE O APOYO A LA DIURESIS (SD)
- 500 mL de suero fisiológico (ClNa 0,9%) o glucosalino isotónico + 10 mEq ClK cada 2 - 3 horas. Considerar el aporte de Na, la posibilidad de edema cerebral, la hipoglicemia u otros factores para decidir el tipo de suero.
ALCALINIZACIÓN URINARIA (ALU)
- 250 mL de bicarbonato sódico 1M, en perfusión continua durante 6 horas. - 500 mL de glucosa 5% + 40 mEq de ClK, en perfusión continua durante 6 horas. Repetir el ciclo en caso necesario. Añadir bolus de 20 mEq de bicarbonato sódico si el pH urinario es inferior a 7,5. Suspender el aporte de bicarbonato si se produce alcalosis metabólica severa. Control estricto de la kaliemia. Considerar el aporte de Na inherente al bicarbonato en el contexto individualizado del paciente. Controles del pH urinario cada 1-2 horas
DIURESIS FORZADA ALCALINA (DFAL)
- 100 mL de bicarbonato sódico 1M, en perfusión continua durante 3 horas. - 500 mL de glucosa 5%+ 10 mEq ClK durante la 1ª hora. - 500 mL de ClNa 0,9%+ 10 mEq ClK durante la 2ª hora. - 500 mL de manitol 10%+ 10 mEq ClK durante la 3ª hora. Repetir este ciclo tantas veces como sea preciso. Añadir bolus de 20 mEq de bicarbonato sódico si el pH urinario es inferior a 7,5. Suspender el aporte de bicarbonato si se produce alcalosis metabólica severa. Control estricto de la kaliemia. Controles del pH urinario cada 1-2 horas.

seguir una diuresis superior a 100 mL/hora, sin modificar el pH urinario.

3.2.- *Diuresis Forzada Alcalina*

Se puede aplicar en intoxicaciones por barbitúricos de acción larga, derivados del ácido fenoxiacético, mecoprop y metotrexate.

3.3.- *Alcalinización Urinaria*

Se aplica sólo en algunas intoxicaciones por salicilatos ⁽⁴⁾.

3.4.- *Diuresis Forzada Ácida*

Actualmente no se le reconoce ninguna indicación terapéutica.

La Tabla 1 muestra algunos ejemplos de las indicaciones de estas modalidades de DR. La Tabla 2 describe las pautas de DR, modificadas a partir de las de Matthew y Lawson, que pueden estar indicadas en algunas intoxicaciones. La Tabla 2 del capítulo 9 muestra los factores de conversión para poder transformar las unidades de la concentración plasmática desde g/L, o subunidades correspondientes, a mmol/L o subunidades correspondientes, a partir del peso molecular o masa molecular relativa del tóxico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloret J, Nogué S, Jiménez X. Malalt amb intoxicació aguda greu. Protocols, codis d'activació i circuits d'atenció urgent a Barcelona ciutat. Consorci Sanitari de Barcelona. Barcelona, 2005.
2. Goldfarb DS. Principles and techniques applied to enhance the elimination of toxic compounds. En: Goldfrank LR, Howland MA, Flomembaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS. Toxicologic emergencies. McGraw-Hill, New York, 2002; 58-68.
3. Nogué S, Marruecos-Sant L, Lloret J. Indicaciones de la depuración renal y extrarrenal en el tratamiento de las intoxicaciones. En: Net A, Marruecos-Sant L. Intoxicaciones agudas graves. Ars Medica, Barcelona, 2006; 81-92.
4. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper on urine alkalization. J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42: 1-26.

INDICACIONES DE LA DEPURACIÓN EXTRARRENAL EN EL TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES AGUDAS

Nogué S, Marruecos LL, Lloret J.

1.- INTRODUCCIÓN

El tratamiento de algunas intoxicaciones agudas requiere de medidas sintomáticas, métodos para disminuir la absorción del tóxico, antídotos (según disponibilidad e indicación) y, de modo excepcional, sistemas que permitan aumentar la eliminación de los productos tóxicos ⁽¹⁾. Para intentar conseguir este último objetivo, se dispone de métodos que incrementan la eliminación del tóxico a través del riñón (depuración renal o DR) y otros que utilizan circuitos y sistemas extracorpóreos (depuración extrarrenal o DER). En este capítulo va a tratarse la DER.

2.- CRITERIOS GENERALES PARA INDICAR DER A UN PACIENTE INTOXICADO

La indicación de DER debe hacerse valorando la situación clínica del paciente, las características cinéticas de los tóxicos, su capacidad lesiva y los resultados analíticos.

2.1.- CRITERIOS CLÍNICOS

Hacen referencia a las repercusiones de la acción tóxica, es decir, a la afectación orgánica

y biológica producida o que puede producir el agente tóxico. Su aparición constituye una condición necesaria, pero no suficiente, para indicar DER. Cabe considerar tres situaciones diferentes, que podrían coexistir

2.1.1.- Intoxicación clínicamente grave

Comporta repercusiones orgánicas graves como el coma, convulsiones, arritmias, insuficiencia respiratoria, etc. Se incluyen aquí no sólo a los pacientes que están en esta situación en el momento de evaluarlos, sino a los que previsiblemente entrarán en ella en las horas siguientes, debido a la dosis absorbida. Las intoxicaciones por metanol o etilenglicol son algunos ejemplos en los que puede concurrir este criterio.

2.1.2.- Reducción de la capacidad de depuración espontánea del tóxico

Suele tratarse de pacientes con hepatopatía crónica e insuficiencia hepatocelular, o de enfermos con insuficiencia renal crónica o aguda en el contexto de la intoxicación, y en los que la prolongada persistencia del tóxico en el organismo, representa un riesgo de mayor daño

o de presentación de complicaciones. En la intoxicación por setas que contienen amatoxinas y que se asocia a fracaso renal, podría darse esta situación.

2.1.3.- Pacientes con un deteriorado estado previo de salud, en los que el coma prolongado constituye un factor de riesgo.

Son los pacientes de edad avanzada, con neumopatía crónica evolucionada o cardiopatía severa. En estos casos, es necesario valorar de forma cuidadosa la relación entre riesgo y beneficio para cada técnica de DER, y analizar si se conseguirá una reducción significativa en la semivida de eliminación del tóxico, que permita reducir la posible presentación de complicaciones en estos pacientes frágiles.

En algunas intoxicaciones, a pesar de cumplir las condiciones citadas, las técnicas de DER no son aplicables, porque el proceso es de evolución fulminante (ácido cianhídrico) o porque el enfermo ha entrado en una fase irreversible (fallo multiorgánico por paraquat).

La aplicación de alguna de estas técnicas puede estar dificultada por la presencia de shock refractario o de arritmias ventriculares, que podrían empeorar al iniciar alguna de estas técnicas de DER.

2.2.- CAPACIDAD LESIVA DEL TÓXICO

Aunque este factor puede incluirse dentro de los criterios clínicos ya mencionados, su importancia es capital en la toma de decisiones. Se

refiere a las sustancias tóxicas que una vez absorbidas alcanzan órganos diana (frecuentemente el SNC), y tienen capacidad para producir lesiones estructurales que pueden conducir a la muerte o dejar secuelas irreversibles. Las intoxicaciones por metanol, etilenglicol o paraquat son algunos ejemplos. En estos casos, aunque las medidas de soporte general o sintomático, las que reducen la absorción del tóxico y, en ocasiones, el empleo de antidotos, puede que no sean medidas suficientes para evitar la aparición de daños estructurales. En estos casos, si se dan las condiciones cinéticas adecuadas y las concentraciones del tóxico en sangre son consideradas de riesgo, será urgente iniciar la aplicación de la DER para reducir las secuelas irreversibles o de muerte.

2.3. CRITERIOS TOXICOCINÉTICOS

Los factores toxicocinéticos que es preciso conocer, porque influyen en la elección de la técnica más adecuada a la intoxicación, son los siguientes: hidrofili o liposolubilidad, unión a proteínas plasmáticas, peso molecular, volumen de distribución aparente (Vd), transferencia intercompartimental (TI) y semivida de eliminación. En toxicología se asume con demasiada frecuencia, que el comportamiento de un fármaco es similar a dosis terapéuticas que a tóxicas, porque se dispone de muy pocos datos cinéticos de los productos a dosis tóxicas.

Si el tóxico es hidrosoluble y circula poco unido a las proteínas plasmáticas, se puede lograr una depuración del tóxico superior a la DR mediante una técnica dialítica. La hemodiálisis

(HD), la diálisis peritoneal (DP), la hemofiltración (HF) y la hemodiafiltración (HDF) se diferencian entre sí por la capacidad de dializar moléculas de diferente peso molecular y obtener distintas depuraciones.

Si el tóxico circula muy unido a las proteínas plasmáticas y su peso molecular es elevado, e independientemente de su hidro o liposolubilidad, pueden estar indicadas otras técnicas como la hemoperfusión sobre columna de carbón (HP), el recambio plasmático o plasmáferesis (PF) o el recambio sanguíneo o exanguinotransfusión (ET).

La capacidad extractiva de estas técnicas depurativas depende del Vd y de la TI, ya que la extracción se realiza en el espacio intravascular. Con tóxicos de pequeño Vd (inferior a 1 L/kg), como la teofilina o el fenobarbital, se consiguen aclaramientos plasmáticos elevados y la técnica indicada será eficiente, consiguiendo una depuración efectiva en 6-8 horas. Con un tóxico de Vd mayor (entre 1 y 8 L/kg), como el meprobamato, la metacualona o el talio, se necesita alargar el tiempo de DER más allá de 8 horas. Con un Vd superior a 8 L/kg (digoxina, antidepresivos tricíclicos) la extracción no es efectiva aunque se prolongue el tiempo de extracción y a pesar de que la capacidad de depuración plasmática de la técnica sea elevada (técnica eficaz pero inefectiva).

Para que una DER sea efectiva debe cumplir las siguientes tres condiciones:

- El efecto del tóxico debe estar íntimamente relacionado con su concentración plasmática.

- Una cantidad significativa del tóxico debe permanecer en el plasma o presentar un rápido equilibrio de distribución con éste.
- La cantidad de tóxico extraído por la técnica debe ser superior a los mecanismos endógenos de biotransformación y excreción.

2.4. Criterios analíticos

La determinación de la concentración de tóxicos en muestras biológicas (sangre, plasma, orina, suero) constituye otro criterio para la valoración de la intoxicación.

Con frecuencia, un conjunto de factores constituyen la causa de que no pueda establecerse una buena correlación entre la concentración del tóxico en una muestra biológica, el estado clínico del paciente y su pronóstico. Entre estos factores se encuentran la edad, el estado previo de salud, algunos factores genéticos (déficits enzimáticos), la tolerancia a la medicación o la inducción enzimática previa. Por ello, a una misma concentración del tóxico en sangre, la repercusión clínica puede ser muy diferente, y la intoxicación por alcohol etílico es un buen ejemplo. Pero en algunas intoxicaciones, como las causadas por metanol o etilenglicol, la correlación entre la concentración del tóxico en sangre y las consecuencias clínicas es tan estrecha que ha permitido establecer los límites a partir de los cuales está indicada la realización de una técnica de DER. En la Tabla 1 se citan los principales tóxicos que en nuestro medio pueden originar intoxicaciones tributarias de DER.

TABLA I

INTOXICACIONES CON INDICACIÓN DE TÉCNICA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL (DER)

TÓXICO	CONCENTRACIÓN DEL TÓXICO*	TIPO DE TÉCNICA DE DER
2,4 Dicloro-fenoxi-acético	10 mg/dL	HD
Amanitinas	1 ng/mL	HD o HP (ic)
Barbitúricos:		
- acción larga	10 mg/Dl	HD o HP (ic)
- acción intermedia	5 mg/dL	HP
- acción corta	5 mg/dL	HP
Bromo	100 mg/dL	HD
Carbamazepina	60 µg/mL	PF o HP
Digitoxina	60 ng/mL	PF o HP
Etilenglicol	0,5 g/L	HD
Litio	2,5 mEq/L	HD, HDF o HF
Meprobamato	10 mg/dL	HP
Metacualona	4 mg/dL	HP
Metahemoglobinizantes	> 40% †	ET
Metanol	0,5 g/L	HD
Metotrexate	100 µmol/L	HP, HD/HP o HDF (ic)
Paraquat	0,1 mg/L	HD o HP (ic)
Procainamida	20 µg/mL	HD, HP, HDF o HF
Quinidina	14 µg/mL	HP
Salicilatos	80 mg/dL	HD
Talio	0,5 mg/L	HD (ic)
Teofilina	60 mg/L	HP o HD
Tiroxina	No establecida	PF o HP
Valproato	1.000 mg/L	HP o HD

* Concentración orientativa del tóxico en plasma o sangre a partir de la cual, si se cumplen criterios clínicos, puede estar indicada una técnica de depuración.

† % de metahemoglobinemia.

HD: hemodiálisis; HP: hemoperfusión; HF: hemofiltración; HDF: hemodiafiltración; PF: plasmaféresis; ET: exanguinotransfusión; (ic): indicación controvertida.

TABLA II
FACTORES DE CONVERSIÓN PARA LAS UNIDADES DE CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE DIVERSOS TÓXICOS

<i>Tóxico</i>	<i>Concentración plasmática</i>	<i>MMR*</i>	<i>Factor de conversión de unidades</i>
2,4 Dicloro-fenoxi-acético	g/L	221	g/L x 4,52 = mmol/L
Barbitúricos**	mg/dL	232	mg/dL x 43,1 = μmol/L
Bromo	mg/dL	79,9	mg/dL x 125,2 = μmol/L
Carbamazepina	mg/L	236,3	mg/L x 4,23 = μmol/L
Digitoxina	μg/L	765,0	μg/L x 1,31 = nmol/L
Etilenglicol	g/L	62,1	g/L x 16,1 = mmol/L
Isopropanol	g/L	60,1	g/L x 16,64 = mmol/L
Litio	mg/L	6,94	mg/L x 0,144 = mmol/L
Meprobamato	mg/dL	218,3	mg/dL x 45,8 = μmol/L
Metacualona	mg/dL	250,3	mg/dL x 40,0 = μmol/L
Metanol	g/L	32	g/L x 31,25 = mmol/L
Metotrexate	mg/L	454,5	mg/L x 2,20 = μmol/L
Paraquat	mg/L	186,3	mg/L x 5,37 = μmol/L
Procainamida	mg/L	235,3	mg/L x 4,25 = μmol/L
Quinidina	mg/L	324,6	mg/L x 3,08 = μmol/L
Salicilatos	mg/dL	138,1	mg/dL x 0,072 = mmol/L
Talio	mg/L	204,4	mg/L x 4,89 = μmol/L
Teofilina	mg/L	180,2	mg/L x 5,55 = μmol/L
Tiroxina	ng/mL	777	ng/mL x 12,87 = pmol/L
Valproato	mg/L	144,2	mg/L x 6,93 = μmol/L

*MMR: Masa molecular relativa en relación al hidrógeno (antiguamente, peso molecular).

** Cada barbitúrico posee su MMR. Con el fin de simplificar, se ha acordado un valor medio de 232, y el factor de conversión ha sido establecido de acuerdo con esta MMR media

3.- DEPURACIÓN EXTRARRENAL

La DER presenta dos potenciales beneficios, además de la depuración del tóxico; facilita la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y el tratamiento de la insuficiencia renal aguda asociada ⁽²⁾. También puede ser de ayuda para tratar la insuficiencia cardíaca retrógrada. Requiere un acceso vascular que permita flujos de sangre superiores a 100 mL/min y, por supuesto, un equipamiento técnico adecuado (máquina de hemodiálisis, etc.) y personal especializado en el manejo de estos procedimientos.

Cualquier técnica de DER está expuesta a complicaciones del acceso vascular (punciones arteriales, neumotórax, etc) o a problemas provocados por la misma técnica (hipotensión arterial, coagulación del filtro o del circuito extracorpóreo, hemorragias, trombocitopenia, transmisión de infecciones, etc) ⁽³⁾.

3.1.- HEMODIÁLISIS

Se rige por dos principios básicos: la difusión y la ultrafiltración a través de una membrana semipermeable. La difusión depende de la permeabilidad de la membrana, del peso molecular del tóxico, del gradiente de concentración y de las restantes características farmacocinéticas ya comentadas. La ultrafiltración depende del gradiente de presión generada (presión transmembrana) y de la permeabilidad hídrica de la membrana (coeficiente de ultrafiltración). En toxicología, el balance hídrico deseado es habitualmente de cero, por lo que el gradiente de presión es un fenómeno poco importante para la extracción de tóxicos.

Las indicaciones de la hemodiálisis (HD) en un paciente intoxicado son: eliminar el tóxico y sus metabolitos, eliminar el complejo tóxico-antídoto o tratar el fracaso renal agudo. Se comentan únicamente las dos primeras, que se resumen en la Tabla 1.

Son indicación de HD las intoxicaciones graves por metanol ⁽⁴⁾ y etilenglicol ⁽⁵⁾ que cumplan los criterios ya citados de DER, con concentraciones plasmáticas elevadas del tóxico, acidosis metabólica o alteraciones visuales ⁽⁶⁾. Se eliminan bien por HD gracias a su pequeño Vd y a que circulan libremente por el plasma. La HD dializa también sus metabolitos, neutraliza la acidosis y corrige los trastornos electrolíticos. La HD debe ser habitualmente prolongada (6-12 horas), con lo que se consigue extraer el 80% del tóxico del organismo. La introducción del antídoto fomepizol, podría reducir la necesidad de indicación de HD en estas dos intoxicaciones ⁽⁷⁾. La indicación de HD en la intoxicación por alcohol isopropílico es controvertida ⁽⁸⁾.

Los salicilatos, que a dosis terapéuticas presentan una unión a proteínas plasmáticas del 90%, en caso de intoxicación aumentan su fracción libre, lo que unido a su pequeño peso molecular y Vd los convierte en tributarios de HD. Ésta es preferible a la hemoperfusión (HP) porque corrige simultáneamente las alteraciones del equilibrio ácido-base.

En el caso de las sales de litio, la HD puede estar indicada tanto en la intoxicación aguda como en la sobredosificación crónica. Dada su lenta TI, es frecuente tener que realizar una HD prolongada (8-10 horas), que a veces es preciso

repetir unas horas más tarde si aparece un efecto rebote o persiste el deterioro clínico.

En la intoxicación por etanol, la HD estaría indicada en caso de etanolemia superior a 5 g/L o si existen alteraciones hemodinámicas graves o insuficiencia hepatocelular grave, pero en la práctica no se utiliza, ya que un adulto es capaz de metabolizar de 7 a 10 g de etanol por hora, e incluso más en pacientes con etilismo crónico. Las medidas de apoyo suelen ser suficientes. Con el alcohol isopropílico sucede lo mismo.

Los barbitúricos de acción prolongada, como el fenobarbital, poseen características cinéticas idóneas para poder ser aplicada la HD, pero la depresión del sistema nervioso central es funcional y reversible sin secuelas, por lo que la gran mayoría de pacientes evolucionan de forma favorable sin necesidad de aplicar técnicas de DER, y en consumidores regulares del fármaco hay tolerancia e inducción enzimática.

La intoxicación por setas hepatotóxicas (*Amanita phalloides*, *A. virosa*, *A. verna*, *Galerina marginata*, *Lepiota brunneoincanata* y otras), se debe a su contenido en amanitinas, que son péptidos con un peso molecular de 900 D, hidrosolubles y que no circulan unidos a proteínas, por lo que la HD estaría indicada si se pudiese aplicar de forma muy precoz. Pero su influencia en el curso clínico de la intoxicación nunca ha sido demostrada, excepto si se acompaña de una insuficiencia renal.

En la intoxicación por teofilina, la HP es superior a la HD. Ésta última está indicada cuando no se dispone de HP y si la situación clínica del

paciente lo indica. La HD también ha sido propuesta en intoxicaciones por metotrexate (combinada con la HP), procainamida y bromo. Dada su potencial gravedad, la HD también ha sido utilizada en la intoxicación por talio (con un Vd relativamente amplio de 1 a 5 L/kg).

La HD no es una técnica exenta de riesgos (hipotensión arterial al iniciar el procedimiento) y complicaciones (hemorragias), y su indicación ha de estar justificada.

3.2.- DIÁLISIS PERITONEAL

La membrana de intercambio utilizada es el peritoneo. En ella, el flujo de sangre es constante (de 70 a 100 mL/min) y la transferencia de solutos se realiza por difusión a favor de gradiente de concentración hasta conseguir una situación de equilibrio. Puede crearse una situación de ultrafiltración si al líquido se le añaden solutos osmóticos. El líquido puede ser absorbido por linfáticos peritoneales, por lo que la depuración de la sangre vendrá determinada por el balance entre difusión, ultrafiltración y absorción. El resultado de la diálisis peritoneal (DP) depende del gradiente de concentración, que se mantiene al cambiar el líquido de DP, y también del peso molecular del tóxico.

Los tóxicos que pueden ser depurados por DP son los mismos que pueden serlo por HD. La ventaja de la DP es la simplicidad y la tolerancia hemodinámica, pero resulta menos efectiva. Está indicada cuando no se dispone de HD ni de HDF y el paciente no puede ser trasladado a un centro de referencia, o mientras se prepara la HD.

La DP puede ser origen de complicaciones como la punción de órganos o vísceras abdominales, peritonitis, alteraciones metabólicas (hiperglicemia, hipokaliemia) e insuficiencia respiratoria. Está contraindicada en caso de intervenciones quirúrgicas abdominales recientes.

3.3.- HEMOFILTRACIÓN Y HEMODIAFILTRACIÓN

La hemofiltración (HF) es una técnica de DER que desvía la sangre del paciente a un filtro constituido por una membrana a través de la que se consiguen movimientos de sustancias por convección. Para ello es necesario que exista un gradiente transmembrana. Los principales factores que determinan la tasa de ultrafiltración son la superficie de la membrana del hemofiltro y el flujo sanguíneo. Las membranas utilizadas tienen poros de diámetro considerable, lo cual permite una rápida extracción de fluidos y electrolitos en comparación a las membranas convencionales de la HD.

La hemodiafiltración (HDF) es otra modalidad de HF. Consiste en añadir al sistema de HF otro de diálisis continua, utilizando el mismo hemofiltro, para conseguir movimientos de convección junto con el transporte por difusión de la diálisis. Una ventaja de la HDF es la corrección simultánea de desequilibrios hidroelectrolíticos y de la insuficiencia renal. El beneficio más importante consiste en prevenir el efecto rebote de algunos tóxicos tras la interrupción de la técnica extractiva, tal y como se ha descrito en el caso de las sales de litio, procainamida y teofilina. La extracción con HDF valorada a las 24 horas de su aplica-

ción, permite depuraciones comparables a las de 4 horas de HD.

Parece razonable aplicar HF a las intoxicaciones por sustancias hidrosolubles, con baja unión a proteínas plasmáticas, Vd intermedio y con menor urgencia a la hora de realizar la extracción. La HD permite extraer sustancias con peso molecular de hasta 500 D, mientras la HF alcanza a las de peso molecular de hasta 10.000 D. Va más a favor de la HDF que la intoxicación se acompañe de insuficiencia renal o de desequilibrio hidroelectrolítico. Y también los casos con inestabilidad hemodinámica asociada o de pacientes con hipertensión intracraneal. Además la HF y HDF son de fácil aplicación, bajo coste y presentan pocas complicaciones. A continuación se comentan algunas indicaciones concretas.

El litio no va unido a proteínas plasmáticas, su Vd es de 0,7-0,9 L/kg y su semivida de eliminación en una dosis única es de 12-27 horas, pero guarda relación con la edad y el tiempo que el paciente lo lleva tomando, por lo que se puede prolongar hasta unas 60 horas. Se elimina por vía renal. La HF, y sobre todo la HDF, está indicada si no se dispone de HD y consigue una depuración de unos 20 mL/min. Con HD el aclaramiento que se puede obtener es de 70 a 170 mL/min.

Tanto la procainamida como la N-acetil-procainamida presentan una baja unión a las proteínas plasmáticas (15%), eliminación espontánea por vía renal (50% en el caso de la procainamida y 85% en el de la N-acetil-procainamida) y Vd medio de 1,4 L/kg, por lo que podría aplicarse esta técnica.

En la intoxicación digitálica de un paciente en programa de HD por insuficiencia renal crónica, si se utiliza el antídoto específico (Fab antidigital), no se podrá eliminar el complejo digoxina-Fab antes de que esta unión se deshaga y reintoxique al paciente. En estos casos puede estar indicada la HDF que permite extraer la digoxina libre de forma continua, aunque también la plasmaféresis puede eliminar el complejo digoxina-Fab.

En la intoxicación por disopiramida puede estar indicada esta técnica de DER, sobre todo en pacientes con fracaso renal agudo o de edad avanzada. También la intoxicación aguda por metrotexate puede beneficiarse de la HDF.

3.4.- HEMOPERFUSIÓN

Permite poner en contacto directo la sangre del paciente con carbón activado (elevada capacidad de adsorción y superficie de contacto entre 300-1.000 m²/g), lo que permite la extracción del tóxico. La hemoperfusión (HP) permite depurar tóxicos de elevado peso molecular, de hasta 5.000 D. Su capacidad extractiva es idéntica para tóxicos hidrosolubles y liposolubles. Tampoco se ve limitada por el grado de unión del tóxico a las proteínas plasmáticas. Requiere uno o dos accesos vasculares y la conexión a un circuito extracorpóreo similar al de la HD, heparinización continua y un flujo sanguíneo de 200-300 mL/min.

La HP puede estar indicada en los casos de intoxicación aguda por barbitúricos de acción corta o intermedia, metacualona, teo-

filina, carbamazepina, tiroxina, quinidina y metotrexate, pero deben valorarse seriamente sus riesgos frente a las medidas generales de mantenimiento. Han sido publicados casos aislados que se han beneficiado de la HP en intoxicaciones por N-acetil-procainamida, quinina, cafeína, diclofenaco, sulindaco y valproato. Existe controversia sobre el beneficio en intoxicaciones agudas por paraquat y amanitinas.

No está indicada si el tóxico presenta un Vd superior a 8 L/kg y una TI baja, como sucede en el caso de las fenotiazinas, digoxina o insecticidas organofosforados.

Las posibles complicaciones son comunes a otras técnicas de depuración que utilizan un circuito extracorpóreo: hipotermia, hemorragia, hipotensión arterial, infección de los accesos vasculares, etc, a las que cabe añadir trombocitopenia, hipocalcemia e hipoglicemia.

3.5.- PLASMAFÉRESIS

Ha sido aplicada en intoxicados por tiroxina y digitoxina, por su elevada unión a proteínas plasmáticas y su semivida de eliminación prolongada⁽⁹⁾. También en intoxicaciones por setas del género Cortinarius.

Otras intoxicaciones en las que se ha utilizado la plasmaféresis (PF) han sido las causadas por clorato sódico (metahemoglobinizante y hemolizante). Los pacientes con intoxicación por cisplatino, dada la elevada unión de este fármaco a las proteínas plasmáticas, también pueden beneficiarse de la PF.

3.6.- EXANGUINOTRANSFUSIÓN

La indicación más aceptada es la intoxicación grave por metahemoglobinizantes o hemolizantes, no sólo por el hecho de poder extraer el tóxico, porque además compensa el déficit de transporte de oxígeno con el aporte de nuevos hematíes. Los tóxicos que cumplen estas condiciones son nitritos, nitratos, anestésicos locales, anilina, clorato sódico, sulfonas, cromo, etc. Aunque el tratamiento de elección de la metahemoglobinemia es el azul de metileno, éste suele ser insuficiente si la metahemoglobinemia es superior al 40%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloret J, Nogué S, Jiménez X. Malalt amb intoxicació aguda greu. Protocols, codis d'activació i circuits d'atenció urgent a Barcelona ciutat. Consorci Sanitari de Barcelona. Barcelona, 2005.
2. Winchester JF. Dialysis and hemoperfusion in poisoning. *Adv Ren Repl Ther* 2002; 9: 26-30.
3. Nogué S, Marruecos-Sant L, Lloret J. Indicaciones de la depuración renal y extrarrenal en el tratamiento de las intoxicaciones. En: Net A, Marruecos-Sant L. Intoxicaciones agudas graves. *Ars Medica*, Barcelona, 2006; 81-92.
4. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelock EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology. Practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 415-446.
5. Barceloux DG, Krenzelock EP, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology. Practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 199; 37: 537-560.
6. Megabarne B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med* 2005; 31: 189-195.
7. Hovda KE, Froyshov S, Gudmundsdottir H, Rudberg N, Jacobsen D. Fomepizol may change indication for hemodialysis in methanol poisoning: prospective study in seven cases. *Clin Nephrol* 2005; 64: 400.
8. Trullás JC, Aguiló S, Castro P, Nogué S. Life-threatening isopropyl alcohol intoxication: is hemodialysis really necessary? *Vet Human Toxicol* 2004; 46: 282-284.
9. Nenov VD, Marinov, Sabeva J, Nenov DS. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology. *Nephrol Dial Transplant* 2003; suppl: v56-58.

ANTIDOTOS

Farré R, Fernández de Gamarra E, Ponsirenas M.

1.- INTRODUCCIÓN

Un antídoto es una sustancia capaz de contrarrestar específicamente los efectos de un tóxico. Aunque coloquialmente existe una acepción más amplia y cuando hablamos del contenido de un botiquín de antídotos añadimos otras sustancias, como el carbón activado, útiles en el tratamiento de gran número de intoxicaciones.

Existen entorno a 50 sustancias o tóxicos que posean un antídoto terapéutico específico. Se debe considerar al antídoto como un elemento más en el tratamiento del paciente intoxicado, como un complemento a la terapia de soporte y a las maniobras que facilitan la disminución de la exposición del paciente al tóxico: disminución de la absorción y potenciación de la eliminación.

Los servicios de urgencias, tanto hospitalarios como extra-hospitalarios, son los implicados en la utilización de antídotos, por lo tanto, donde debe ubicarse el botiquín de antídotos. La composición de este botiquín deberá definirse en función del nivel de atención (domiciliario, ambulatorio, hospitalario) y del ámbito de actuación (rural, urbano, penitenciario).

2.- LUGAR QUE OCUPAN LOS ANTIDOTOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES

Aunque la mayoría de intoxicaciones agudas (80%) son de carácter leve, todas precisan de una valoración inicial rápida para poder indicar el tratamiento adecuado ^(1,2). Frente a una intoxicación aguda, el médico actuará de acuerdo con el siguiente orden de prioridades ⁽¹⁾;

- Medidas de soporte y reanimación
- Disminución de la absorción
- Administración de antídotos
- Incremento de la excreción
- Medidas no específicas

Teóricamente los antídotos se encuentran en el tercer lugar de esta secuencia, sin embargo, si analizamos a fondo cada uno de estos pasos, los antídotos están presentes en todos ellos, sobretodo en su amplio sentido de la palabra, es decir, definidos como sustancias capaces de neutralizar o revertir el efecto de un tóxico incluyendo aquellas sustancias o fármacos que disminuyen la cantidad de tóxico del organismo, disminuyendo la absorción o incrementando la eliminación.

Incluso en la valoración inicial del paciente existen antídotos que son útiles para el diagnóstico diferencial, por ejemplo, en el coma tóxico

se puede usar flumazenilo, naloxona, glucosa u oxígeno.

En el primer paso del tratamiento de una intoxicación aguda utilizaremos los antidotos reanimadores cuya aplicación puede revertir algunas de las funciones vitales críticamente comprometidas. Estos antidotos son los que deberían incluirse en un botiquín de reanimación toxicológica: atropina, flumazenilo, hidroxocobalamina, naloxona, diazepam, gluconato cálcico, lactato sódico, piridoxina, fenitoína, glucosa hipertónica, lidocaína y tiamina ⁽¹⁾.

En el segundo paso utilizaremos otras sustancias, que también podrían incluirse en el amplio sentido de la palabra antidoto. Éstos serían los eméticos (jarabe de ipecacuana, apomorfina), carbón activado y catárticos (polietilenglicol, sulfato sódico o magnésico, sorbitol....) ⁽¹⁾.

No es hasta el tercer paso en que los antidotos se utilizan como tal, para neutralizar la acción de un tóxico. Los antidotos poseen la acción más específica, más eficaz y, algunas veces, la más rápida, de entre todas las sustancias o métodos con utilidad terapéutica en toxicología clínica ⁽³⁾. La utilización racional de un antidoto puede prevenir la muerte, reducir la hospitalización o bien disminuir la morbilidad y sufrimiento asociado a la intoxicación ⁽⁴⁾. En el arsenal terapéutico se dispone de unos 50 antidotos.

En el cuarto paso podemos incluir sustancias como el bicarbonato, que al alcalinizar la orina consigue incrementar la eliminación de tóxicos ácidos como los barbitúricos, los salicilatos, el metotrexate o el litio ⁽⁵⁾.

En el quinto y último paso, las medidas no específicas para el tratamiento de síntomas generales como la agitación o el dolor; aunque incluya la utilización de fármacos como benzodiazepinas o analgésicos, es el que más se aleja de lo que se consideran antidotos.

3.- TIPOS DE ANTÍDOTOS

Existen unos 50 antidotos y alrededor de 150 sustancias que se utilizan en el tratamiento de las intoxicaciones, éstas podrían dividirse en 3 grupos ⁽⁶⁾:

Grupo I: antidotos.

Grupo II: agentes utilizados para evitar la absorción de sustancias tóxicas, activar la eliminación o tratar sintomáticamente sus efectos en las funciones orgánicas.

Grupo III: Otros agentes terapéuticos útiles en toxicología para el tratamiento de sintomatología asociada a la intoxicación: diazepam, heparina, bicarbonato de sodio y salbutamol.

Esta clasificación es compartida por muchos grupos, incluso el Internacional Programme for Chemical Safety (IPCS) añade un cuarto grupo en el que va incluyendo antidotos y agentes afines que actualmente se consideran obsoletos (como el ácido tióctico para las amanitinas).

A partir de este momento nos centraremos en el grupo I, en los antidotos en el sentido más estricto de la palabra.

Los antidotos pueden clasificarse de distintas maneras, según su mecanismo de

acción se pueden distinguir las siguientes categorías ⁽⁷⁾:

- Antagonistas farmacológicos
- Agentes que forman complejos inertes
- Miscelánea

Los antagonistas farmacológicos ejercen su acción bloqueando unos receptores específicos (naloxona, atropina), inhibiendo el metabolismo del tóxico a un producto más tóxico (etanol) o potenciando la desintoxicación endógena (n-acetilcisteína, pralidoxima).

Los agentes que forman complejos inertes actúan neutralizando los efectos del tóxico favoreciendo su eliminación. Por ejemplo, los quelantes como la deferoxamina, dimercaprol y el EDTA disódico cálcico; los antisueros; antitoxinas y fragmentos anticuerpos.

Otros antidotos actúan de formas diversas como la piridoxina que actúa reemplazando el cofactor depleccionado por la isoniazida, frenando de esta manera las convulsiones producidas por la isoniazida.

4.- UTILIZACIÓN RACIONAL DE ANTÍDOTOS

En el campo de la toxicología, la búsqueda de evidencia científica es muy limitada. En la literatura científica encontramos básicamente descripción de casos clínicos, encuestas, opiniones de expertos,... Todo ello implica una gran dificultad al intentar aplicar el rigor científico

al que estamos habituados a la hora de seleccionar un medicamento. Cuando hablamos de antidotos, como un grupo determinado de medicamentos, se deben tener presentes estas limitaciones.

La administración de antidotos se considera adecuada cuando existe un antidoto específico para la intoxicación de la que se trata, la gravedad real o potencial es elevada e indican su uso, los beneficios esperados superan el riesgo asociado y no existen contraindicaciones. Se considera que se dispone de antidotos para muy pocos agentes tóxicos y sólo se utilizan en el 1% de los casos (en USA) ⁽⁸⁾, o en el 5-10% de las intoxicaciones, según otros estudios ⁽¹⁾.

Los antidotos reducen drásticamente la morbi-mortalidad de algunas intoxicaciones, sin embargo, no están exentos de riesgos y no existen para la mayor parte de los agentes tóxicos.

Los principios básicos para la utilización racional de antidotos son comunes tanto en la intoxicación del adulto como del niño. No se debe olvidar que en el campo de la toxicología los niños son una parte importante de los pacientes expuestos a tóxicos. En USA, se estima que dos tercios de las intoxicaciones se presentan en menores de 20 años, la mitad de los casos registrados de pacientes expuestos a tóxicos son niños menores de 6 años y cerca de un cuarto son menores de 2 años ⁽⁹⁾.

En el campo de la toxicología pediátrica existe el problema de falta de información para el empleo de muchos de los antidotos en niños. En un estudio realizado en USA en el que se

analizan las indicaciones a través de los prospectos y del PDR de 77 antídotos y sustancias relacionadas, consideradas como esenciales por el IPCS, se observa que sólo en 31 fármacos (40%) existe indicación pediátrica, en el 60% restante no está contemplado o no está indicado su uso en niños ⁽¹⁰⁾.

Al desarrollar un protocolo o unas guías de utilización de antídotos es imprescindible que estén contempladas las dosis y peculiaridades específicas de la población pediátrica, por la gran incidencia de intoxicaciones en la edad infantil.

En su conjunto, la indicación para el uso de antídotos, se hará de acuerdo con los siguientes principios:

- Especificidad de acción frente a un tóxico
- Estado clínico y/o analítica toxicológica
- Valoración del riesgo-beneficio

No se debe olvidar que algunos antídotos poseen toxicidad intrínseca y otros cuya toxicidad es generalmente baja, como la N-acetilcisteína pueden presentar reacciones anafilácticas o anafilactoides ⁽¹¹⁾.

La precocidad en la utilización de antídotos continúa siendo un factor condicionante de eficacia. De ahí el interés del empleo de alguno de ellos en asistencia extra-hospitalaria.

Los puntos básicos para una utilización racional de los antídotos son ^(1, 12):

- Los antídotos deben utilizarse únicamente con indicación precisa ya que algunos poseen toxicidad propia.
- Se dispone de un número limitado de ellos, usados sólo en el 5-10% de intoxicaciones.
- Algunos antídotos pueden y deben ser empleados en toxicología pre-hospitalaria lo que les confiere un mayor margen de eficacia.
- Los antídotos junto con otras sustancias forman el botiquín toxicológico.

Es preciso definir y difundir la composición del botiquín toxicológico adecuado en asistencia pre-hospitalaria, a fin de que este nivel esté preparado para cumplir su rol terapéutico ante una intoxicación.

En el anexo de este capítulo se describen las indicaciones y pautas más habituales de los antídotos de uso frecuente en intoxicaciones agudas graves ⁽¹²⁾.

5.- COMPOSICIÓN DEL BOTIQUÍN DE ANTÍDOTOS

La selección de los antídotos que deben componer un botiquín determinado dependerá del ámbito de actuación en el que deba ubicarse y del nivel asistencial del que se trate (Tabla 1) ⁽¹²⁾.

En el momento de establecer el contenido del botiquín se pueden seguir las recomendaciones de prestigio realizadas por organismos internacionales, como la OMS o las del Internacional Programme for chemical Safety (IPCS).

TABLA I

CLASIFICACIÓN DEL BOTIQUÍN DE ANTÍDOTOS SEGÚN UBICACIÓN

- Área básica de salud (ABS)
- Urgencias extra-hospitalarias (SEM)
- Medio laboral
- Medio penitenciario
- Urgencias hospitalarias nivel I
- Urgencias hospitalarias nivel II
- Urgencias hospitalarias nivel III

TABLA II

ANTÍDOTOS Y OTRAS SUSTANCIAS UTILIZADAS EN LAS INTOXICACIONES. LISTA MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS

ESPECÍFICOS		
N-Acetilcisteína Atropina Gluconato cálcico Deferoxamina Dimercaprol	DL-Metionina Azul de metileno Naloxona Penicilamina	Azul de Prusia EDTA sódico-cálcico Nitrito de sodio Tiosulfato sódico
NO ESPECÍFICOS		
Carbón activado		

La OMS, en su última revisión de la lista de medicamentos esenciales, publicada en 2010, en el apartado de antídotos y otras sustancias utilizadas en las intoxicaciones incluye los fármacos descritos en la Tabla 2.⁽¹³⁾

El IPCS clasifica los antídotos y otras sustancias utilizadas en las intoxicaciones según

urgencia (Tabla 3) y según eficacia demostrada (Tabla 4)^(6 y 14).

En base a la clasificación del IPCS parece lógico que la composición del botiquín toxicológico, en cualquiera de sus ubicaciones, debería constar de los 22 antídotos y 3 sustancias útiles en intoxicaciones catalogadas como A1

TABLA III
ANTÍDOTOS ÚTILES PARA INTOXICACIONES GRAVES Y DISPONIBILIDAD
ATENDIENDO A LA URGENCIA DEL TRATAMIENTO

A	Se necesita inmediatamente (en un plazo de 30 minutos)
B	Se necesita en un plazo de dos horas
C	Se necesita en un plazo de seis horas

TABLA IV
EFICACIA DE LOS ANTÍDOTOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

1	Eficacia confirmada documentalmente
2	Se utiliza de forma generalizada pero no se reconoce aún universalmente su eficacia, por falta de datos científicos que la avalen, de modo que es preciso llevar a cabo más investigaciones sobre su eficacia o sus indicaciones
3	Utilidad cuestionable; deberá reunirse el mayor número de datos posible sobre su eficacia

(necesidad inmediata y eficacia documentada), añadiendo en los niveles de tratamiento hospitalarios o geográficamente distantes los otros antídotos que permiten un margen de 2 o más horas para su administración, pudiendo llegar hasta los 45 antídotos que se citan en la lista del IPCS⁽⁶⁾. Sin embargo, el botiquín se complica cuando se observa que el 100% de los antídotos considerados esenciales en la lista de la OMS no son considerados de eficacia documentada por el IPCS.

Las últimas recomendaciones por consenso de expertos publicadas aconsejan que en todos los centros exista un mínimo de 16 antídotos. La cantidad de antídoto recomendada es: la dosis necesaria para tratar a 1 o 2 pacientes de 70 Kg, durante un periodo de 4 horas^(4, 15 y 16). Estos antídotos recomendados en USA para todos los

botiquines toxicológicos son: N -acetilcisteína, atropina, suero antiveneno de crotálicos, gluconato y cloruro cálcico, kit antídoto para cianuro (nitrito de amilo, nitrito sódico y tiosulfato sódico), deferoxamina, anticuerpos Fab digoxina, dimercaprol, etanol, fomepizol, glucagón, azul de metileno, naloxona, pralidoxima, fisostigmina y bicarbonato sódico.

6.- SITUACIÓN EN NUESTRO ENTORNO

La disponibilidad de los antídotos o la composición de un botiquín determinado es un problema complejo, ya que puede depender de la frecuencia de presentación de la intoxicación, la urgencia en la administración del antídoto, su coste y su caducidad. Además, algunos de estos antídotos no están comercializados por los labo-

ratorios farmacéuticos y han de ser preparados mediante fórmulas magistrales (p. ej., el jarabe de ipecacuana), otros son medicamentos extranjeros (los anticuerpos antidigital) y algunos son productos biológicos de muy difícil disponibilidad (como el suero antitotulínico) ⁽¹⁷⁾.

Un estudio sobre disponibilidad de antídotos en 24 servicios de urgencias hospitalarios y tres extrahospitalarios de Cataluña muestra que la disponibilidad de los antídotos está desordenada, y en algunos servicios se constata la ausencia de antídotos cuyo uso es considerado como de extrema urgencia. Los antídotos se utilizan relativamente poco en las intoxicaciones agudas y su coste económico es bajo ⁽¹⁷⁾.

Otro estudio evalúa la disponibilidad hospitalaria de 6 antídotos utilizables en víctimas de accidentes o atentados con armas químicas en varios hospitales. De los 14 hospitales analizados en las comunidades de Cataluña y Castilla León, únicamente 3 disponían de los 6 antídotos útiles para el tratamiento de intoxicaciones producidas por armas químicas (atropina, pralidoxima, hidroxocobalamina, tiosulfato sódico, dimercaprol y fisostigmina). Sólo la atropina y, en los hospitales catalanes, el tiosulfato sódico se encontraban en cantidad suficiente para tratar al 100% de las víctimas hipotéticas. Con el resto de los antídotos, el porcentaje de enfermos tratados habría sido inferior al 50%. El antídoto con menor disponibilidad era la hidroxocobalamina ⁽¹⁸⁾.

La conclusión es clara, actualmente existe una gran variabilidad entre unidades asistenciales que dificulta una sistemática en el tratamien-

to de las intoxicaciones agudas, por lo que se debe llegar a un consenso en nuestro entorno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Munné Mas P. Curso de Formación continuada en medicina de Urgencias. Toxicología. <http://www.zambon.es/areasterapeuticas/>
2. Rodríguez Lanza MA, Sutil Rosas A. Toxicología Clínica. <http://cyberpediatria.com/toxiclin12.htm>
3. Collado Coello AK, González Gámiz G. y Gómez Carril M. Los antídotos en la lucha contra las intoxicaciones. *Rev Cubana Farm* 2004;38(2).
4. Ries NL, Dart RC, New Developments in antidotes. *Med Clin N Am* 2005; 1379-1397.
5. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, Vol. 127 expires 3/2006. Monografía: Bicarbonato sódico.
6. IPCS Intox. Programa internacional de seguridad de las sustancias químicas. Directrices para la lucha contra las intoxicaciones. 1998. <http://www.intox.org/databank/documents/supplem/suppsup3s.htm>
7. Norman SA, Gaar GG. General Principles in Toxicology. En: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. New York. Elsevier Science Publishing Co., Inc. 1989: 87-93.
8. Burns MJ, Schwartzstein RM. General approach to drug intoxications in adults. UpToDate 2005. <http://uptodateonline.com>
9. Velez LI, Shepherd JG, Goto CS. Approach to de children with occult toxic exposure. UpToDate 2005. <http://uptodateonline.com>
10. Lifshitz M, Gavrilov V, Gorodischer R. Off-label and unlicensed use of antidotes in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001 Jan-Feb;56(11):839-41.
11. Recasens M, Nogué S, Gómez E. Reacción anafilactoide asociada al uso de N-acetilcisteína para la prevención de la hepatotoxicidad por paracetamol. *Med Clin* 2001; 117: 558-9.
12. Utilització d'antídots. Disponibilitat necessària segons el lloc d'atenció. En: Lloret i Carbó J, Nogué i Xarau S, Jimenez i Fàbrega. *Protocols, codis d'activació i circuits d'atenció urgent a Barcelona ciutat. Malalts amb Intoxicació aguda greu. Versió 1*. Consorci sanitari de Barcelona. Març 2005: 25-46.
13. WHO Model List of Essential Medicines. Core List (revised March 2005). *WHO Drug Information* 2005; 19 (3); 222-35.
14. Leikin JB, Paloucek FP. *Poisoning and Toxicology Compendium*. Lexi-Comp Inc. !998, Ohio, USA.
15. Chyka PA. *Clinical Toxicology* En: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 5th Ed. McGraw-Hill, 2002: 99-121.
16. Dart RC, Goldfrank LR, Chyka PA, Lotzer D, Woolf AD, McNally J, Snodgrass WR, Olson KR, Scharman E, Geller RJ, Spyker D, Kraft M, Lipsy R Combined evidence-based literature analysis and consensus guidelines for stocking of emergency antidotes in the United States. *Annals of Emergency Medicine* 2000; 36 (2): 126-132.

17. S Nogué, P Munné, D. Soy, J. Millá. Disponibilidad, utilidad y coste de los antidotos en Cataluña. *Medicina Clínica* 1998; 110 (16): 609-613.
18. Santiago Nogué Xarau, A. Dueñas-Laita, M. Nigorra Caro, S. García Rodicio. Disponibilidad de antidotos en caso de accidentes o atentados con armas químicas. *Medicina Clínica* 2002; 118 (17): 650 – 652.

ANEXO

ANTÍDOTOS DE USO FRECUENTE EN INTOXICACIONES AGUDAS GRAVES

Adaptación de: Consorci Sanitari de Barcelona. Corporació Sanitària de Barcelona. Protocols, codis d'activació i circuits d'atenció urgent a Barcelona ciutat. Versió I, març 2005. ⁽¹²⁾

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLÓGIA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
N-ACETILCISTEINA	Paracetamol Tetracloruro de carbono Prevención de nefrotoxicidad por contraste yodado.	Según nomograma Dosis IV inicial: 150 mg/kg en 250 mL SG 5% en 60 min, seguir con 50 mg/kg en 500 mL SG5% en 4h y después 100 mg/kg en 500-1000 mL SG5% en 16h. 600 mg/12h IV (4 dosis) para prevenir nefrotoxicidad.	Vigilar reacciones anafilactoides y en caso de que aparezcan, enlentecer la infusión y añadir antihistamínicos. El carbón activado disminuye la eficacia de N-acetilcisteina administrada por vía oral.
ÁCIDO ASCÓRBICO	Metahemoglobinemia por nitritos, anilina y anestésicos locales (cuando hay déficit de G6PDH)	Vía IV lenta: 1g/h hasta 8h. Niños: 50 mg/kg/h hasta 8h	En los casos sin déficit de G6PDH el antídoto de elección es el azul de metileno.
ÁCIDO DIMERCAPTO-SUCCÍNICO (DMSA)	Pb (aprobado por FDA) Hg, As: indicación no aprobada Niños con plumbemia > 45 µg/dL (aprobado por FDA)	VO: 10 mg/kg/8h durante 5 días y continuar cada 12h durante 14 días más.	No asociar a BA, EDTA o d-penicilamina. Controlar neutropenia y pruebas hepáticas.
ÁCIDO FOLÍNICO	Metanol Etilenglicol	EV: 50 mg/4h durante 24-36h.	Hipersensibilidad

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
ÁCIDO TIÓCTICO	Amanita phalloides y otras setas con amanitinas	EV: 75-125 mg en SG5% cada 6-24h durante 7 días. Si insuficiencia hepática: 300-500 mg.	Especialmente indicado para tratamientos que se inician en una fase no precoz, cuando la amanitina ha penetrado en el hepatocito.
ANTICUERPOS ANTIDIGITÁLICOS	Digoxina, digitálicos (casos graves que no responden a otras medidas)	Según digoxinemia. 80 mg de Ac (1 vial) neutralizan 1 ng/mL de digoxina. Deben administrarse en 60 min, en SF.	Riesgo de anafilaxia y arritmias. Conocer política local en cuanto a disponibilidad de anticuerpos (suelen estar centralizados en un solo hospital de cada región)
ÁTROPINA (SULFATO)	Carbamatos anticolinesterásicos Organofosforados Colinérgicos Fármacos que producen síndrome muscarínico	Vía EV lenta: 1 mg c/5-10 min. Niños: 0,05 mg/kg/dosis	Interacción con mórnicos, fenotiazinas, succinilcolina, teofilina. Vigilar efectos adversos (dosis-dependientes)
AZUL DE METILENO	Metahemoglobinemia > 20% con disnea, estupor o coma, por nitritos, anilina o anestésicos locales, en ausencia de déficit de G6PDH.	Vía EV: 1 mg/kg en 50 mL SG5% en 5 min. Repetir si no hay respuesta a los 60 min. Dosis total máxima 7 mg/kg.	Contraindicado en déficit G6PDH. En este caso se utilizará ácido ascórbico. La extravasación puede provocar necrosis local.

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
AZUL DE PRUSIA (FERROCIANURO FÉRRICO)	Talio	VO: 10 g/8h en 50 mL de manitol al 20%, durante 10 días.	Medicamento extranjero. Se puede sustituir por carbón activado.
BICARBONATO SÓDICO IV	Acidosis metabólica por metanol, etilenglicol, isopropanol, salicilatos, isoniazida, acidosis láctica Cardiotoxicidad por antidepresivos tricíclicos, antiarrítmicos Ia o Ic	μ moles necesarios: excedente de base x 10. La mitad en bolus IV i la otra mitad en 2-3h.	Control pH sanguíneo después de cada dosis. Control hiperNatremia, hipokalemia. Monitorización cardiaca.
BICARBONATO SÓDICO NEBULIZADO	Gas cloro Accidente industrial Clorina	3 mL de bicarbonato 1M + 7 mL de agua bidestilada.	Util las 3 primeras horas post exposición. No repetir la administración
BIPERIDENO	Síntomas extrapiramidales (mayor riesgo en pacientes jóvenes, hombres y adictos a sustancias de abuso)	Vía IM o IV lenta en 30 min: 2,5-5 mg, pudiéndose repetir a los 20 minutos. Después 0,1 mg/kg/6-8h. Dosis máx diaria: 20 mg.	Efecto anticolinérgico central, poca acción periférica.
BROMOCRIPTINA	Síndrome neuroléptico maligno. Suspensión repentina de levodopa.	VO: 2,5-10 mg/4-12h. Dosis total máx: 30 mg.	Nauseas, molestias abdominales, cefalea, confusión, agitación, convulsiones. Controlar HTA. Puede desencadenar angor.

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
CALCIO, GLUCONATO	Oxalatos, fluoruros Magnesio, hipercalcemia (no por digitálicos) Etilenglicol Calcioantagonistas	Vía IV lenta: 10 mL al 10%. Repetir si precisa. Niños: 30 mg/kg vía EV lenta.	Complementar tratamiento con medidas de soporte (aminas simpáticomiméticas, reposición volumen...)
COMPLEJO DE PROTROMBINA	Acenocumarol, warfarina, rodenticidas	Vía IV: 1 vial en bolus.	Administrar heparina sódica 25 mg antes de la administración, y fitomenadiona después, para evitar el rebote.
DANTROLENO	Neurolépticos Hipertermia por fármacos o drogas de abuso.	Vía IV: 2,5 mg/kg/15 min hasta relajación muscular. Continuar con 1-2 mg/kg/10 min si precisa, y después cada 6h. Dosis máxima: 10 mg/kg en 1h.	Solución fotosensible. Provoca flebitis. La relajación muscular obliga a ventilación mecánica invasiva.
DEFERROXAMINA	Hierro	Vía IV: 15 mg/kg/h, reducir tras 4-6h. Dosis máx: 80 mg/ kg/día. 100 mg deferoxamina quelan 8,5 mg Fe.	Riesgo de hipotensión, reacción anafiláctica, teratogenia. Alcalinizar orina. Dializar si anuria u oliguria.
DESMOPRESINA	Diabetes insípida por litio, demeclociclina	Vía IV, SC o IM: 1µg inicial y completar 4 µg/12-24h en perfusión continua.	Acción prolongada. Controlar HTA.

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
DIAZEPAM	Clorquina Síndrome NL maligno Hipertermia por hiperactividad Convulsiones generalizadas Hipertermia maligna	Vía IV: 0,25-1 mg/kg dosis inicial. Después infusión 0,25-0,4 mg/kg/h durante 48h o más.	Estas dosis a veces obligan a ventilación mecánica invasiva y control hemodinámico. Mejora arritmias por cloroquina pero no gasto cardiaco.
DIFENHIDRAMINA	Síndrome histamínico Premedicación Ig Picaduras de animales REP Glutamato	VO: 50 mg/6-8h. Dosis máx: 300 mg. EV, IM: 50 mg. Niños, VO: 5 mg/kg/día en 3-4 dosis. EV: 0,5-1 mg/kg. Alternativa: dexclorfeniramina	Puede empeorar glaucoma. Interacción con IMAO. Vigilar sedación, broncoespasmo, movimientos extrapiramidales, QT alargado.
DIFENILHIDANTO-INA (FENTOÍNA)	Convulsiones generalizadas	Dosis IV de impregnación: 18-20 mg/kg a 25-50 mg/min, en menos de 30 min. Dosis mantenimiento: 100-150 mg/8h VO o EV.	No en SG5%. Utilizar vía venosa amplia o central. Monitorización cardiaca durante impregnación. Vigilar flebitis.
DIMERCAPROL (BAL)	Pb, As, Hg. Sb y Bi (uso controlado)	Vía IM profunda: 2,5-3 mg/kg/4h. En casos graves hasta 5 mg/kg/4h. Al 3er día cada 12h, i luego cada 24h hasta 10 o más dosis.	Posible hemólisis si déficit G6PDH. Contraindicado en alergia a los cacahuets. Alcalinizar orina.

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
DIMETILSULFÓXIDO	Hg y metales pesados Extravasación de atraciclinas.	VO: 300 mg dosis inicial y seguir con 200 mg/2h x 2 días. A partir del 3er día 100 mg/6h. Dosis máx: 200 mg/kg. Por extravasación: Vía tópica/6h x 14 días	En extravasación: solución tópica al 99,9%. Dejar secar al aire y aplicar después gel durante 15 min/6h x 48h.
EDETATO CÁLCICO DISÓDICO (EDTA)	Pb inorgánico, Cd, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Zn	Vía IV: 30-50 mg/kg/d en 2 dosis (pasar en 60min) por 5 días. Dosis máx adultos: 50 mg/kg/d. Dosis máx niños: 75mg/kg/d.	Posible lesión tubular renal por liberación de Pb - Se debe asegurar buen flujo renal. Utilizar vía venosa central (extravasación muy dolorosa) En intoxicación por Pb, pasar EDTA 4h después del dimercaprol.
EDETATO DICOBÁLTICO	Cianuro	Vía IV: 600 mg en 3 min seguidos de 50 mL SG5% por la misma vía. Repetir a los 10 min con 300 mg de la misma forma.	Primera opción: hidroxicobalamina. Edetato dicobáltico se puede asociar en las formas más graves.

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
ETANOL ABSOLUTO	Metanol, etilenglicol	Vía IV: 1,15 mL/kg en SG5% en 15 min y seguir con 0,1-0,2 mL/kg/h. HD: aumentar velocidad de infusión al doble. VO: alternativa, sólo cuando no se dispone de ampollas de etanol. Emplear bebidas alcohólicas de $\geq 40^\circ$ (inicio: 250 mL y seguir con 30-40 mL/h)	Objetivo: etanolemia = 1,5 g/L. Utilizar vía venosa central. Por vía periférica: concentración máx 17,5 mL/L. Añadir tiamina para prevenir encefalopatía de Wernicke.
FENOBARBITAL	Convulsiones generalizadas por sustancias de abuso	Vía IV: 100 mg/min hasta controlar la crisis. Dosis total máx: 20 mg/kg. Dosis mant: 1-4 mg/kg/d.	Vigilar depresión respiratoria e hipotensión. En situación de acidosis disminuye la concentración plasmática y aumenta la difusión a SNC.
FENTOLAMINA	Cocaína, espasmo coronario, IMAO, tiramina.	Vía IV: 5 mg en adultos y 0,05-0,1 mg/kg en niños. Repetir cada 2-4 horas según controles.	Riesgo de arritmias cardíacas y desencadenamiento de angor.

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
FISOSTIGMINA (ESERINA)	Anticolinérgicos centrales	Vía IV lenta: 1 mg. También es posible 1-2 mg/h en infusión continua. Niños: 0,5 mg/10-15 min según respuesta.	Vigilar bradicardia, hipotensión, bloqueo cardiaco, QT largo, broncoespasmo y efectos colinérgicos. Contraindicada en intoxicaciones mixtas por sustancias epileptógenas. Duración acción: 45 min
FITOMENADIONA (VITAMINA K)	Acenocumarol, warfa- rina, rodenticidas	Vía IM o IV lenta: 30 mg (máx 40 mg)	Posible anafilaxia por el disolvente. Tarda algunas horas en ser eficaz. Si riesgo vital, utilizar complejo protrombina (alternativa: plasma fresco)
FLUMAZENILO	Benzodiazepinas Zolpidem, zopiclona	Vía IV: 0,25 mg/min (máx 1-2 mg) Infusión cont: 0,2 mg/h (hasta 1 mg/h) Niños: 0,01 mg/kg/2 min	Duración acción: 30-40 min - puede ser necesario repetir dosis o perfusión continua. Contraindicado en caso de convulsiones. Precaución si hay riesgo de epilepsia.

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
FOLINATO CÁLCICO	Antagonistas del ácido fólico	Metotrexate: distintas pautas según protocolo de quimioterapia. Habitualmente: 15 mg/m ² /6h. Trimetoprim: 3-6 mg IV seguidos de 15 mg/d vo x 5-7d. Pirimetamina: 6-15 mg/d vía IV. Metanol o etilenglicol: 6 mg / 6h x 5d.	En la intoxicación por metotrexate la dosis depende de los niveles plasmáticos de fármaco y del tiempo transcurrido post-infusión. Pauta habitual: 15 mg/m ² /6h hasta niveles MTX < 0,2 μmol/L.
FOMEPIZOL (4-METILPIRAZOL)	Metanol, etilenglicol	IV: 15 mg/kg, continuar con 10mg/kg/12h x 4dosis, seguir 15 mg/kg/12h hasta eliminar el tóxico (<20 mg/dL de etilenglicol). Revisar pauta en caso de HD.	Nauseas, vértigos, alteración pruebas hepáticas, eosinofilia, erupción cutánea.
GABAPENTINA	Ciguatoxina	VO: 400 mg/8h	Intoxicaciones endémicas en Caribe y Pacífico.
GLUCAGÓN	Betabloqueantes, insulina, antidiabéticos orales, calcioantagonistas, quinidina, antiarrítmicos Ia ó Ic.	Bolus IV: 50-150 μg/kg. Si no hay respuesta repetir a los 10 min. Mant: 70 μg/kg/h. Niños: 40 μg/kg/h. Puede emplearse vía IM en hipoglucemia.	De 2 ^a elección cuando los betamiméticos no son eficaces. Conservación en nevera a 2-8 °C. Vigilar hiperglicemia.

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
GLUCOSA HIPERTÓNICA	Insulina, antidiabéticos orales, coma de causa indeterminada.	Vía IV lenta: 50 mL al 30-50%, las veces que sea necesario. Perfusión: 500 mL al 30% cada 4-6h.	Añadir tiamina en pacientes con enolismo, desnutridos o caquéticos (prevención encefalopatía Wernicke) En hipoglicemia refractaria, añadir glucagón. Control glicemia.
HALOPERIDOL	Agitación, delirium, alucinaciones, síndrome confusional agudo: por fármacos o drogas de abuso.	Vía im o ev lenta: 3-5 mg y repetir cada 15 min hasta alcanzar el efecto deseado o una dosis acumulada de 20 mg/hora.	Posibilidad de reacciones extrapiramidales, más en hombres jóvenes y adictos a drogas. La acción dura unas 2-3 horas. Vigilar la aparición de hipertermia maligna cuando la sustancia tóxica es simpaticomimética: anfetaminas, cocaína, etc.
HEPARINA SÓDICA	Ácido tranexámico, ácido ε-aminocaproico	Vía EV: 30-50 mg en principio, según peso corporal. Niños: 12-25 UI/kg /h. Se puede seguir con perfusión EV continua.	Control de la coagulación con el ratio de cefalina (tiempo de tromboplastina). Vigilar diátesis hemorrágica.

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
HIDROXI-COBALAMINA	Cianuro, cianhídrico, nitroprusiato sódico. Semillas de melocotón, albaricoque y análogos.	Vía EV: 5 gramos en 10 min o menos. En caso de parada cardíaco-respiratoria se recomienda administrar 10gramos. En intoxicaciones por nitroprusiato, o como prevención de la misma en caso de insuficiencia renal y dosis elevadas: 25mg/h.	No se debe esperar a los niveles plasmáticos de cianuro para iniciar de forma empírica la administración. Evitar la asociación con tiosulfato sódico. Apto el uso durante el embarazo. Valorar la posibilidad de aplicar oxigenoterapia hiperbárica. Se debe proteger de la luz. Poco frecuente pero puede provocar hipersensibilidad algún caso descrito de reacciones anafilácticas graves. Coloración rojiza de las mucosas, piel y secreciones.
INSULINA RÁPIDA EV	Calcioantagonistas y beta bloqueadores.	Vía EV: 0,5 UI/kg en 100ml de SG10% cada hora.	Esta forma de administración no suele provocar hipoglicemia pero se recomienda control de glicemia capilar cada hora.
ISOPROTERENOL	Betabloqueadores, calcioantagonistas, cloroquina. Fármacos causantes de torsade de pointes.	Infusión EV: Iniciar con 0.02-0.2µg/kg/min y aumentar según respuesta obtenida y tolerancia.	Vigilar estrictamente posibles arritmias ventriculares o taquicardia SV mal tolerada. Fármaco alternativo o se puede asociar a glucagón.

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
MAGNESIO VO Y EV (Sulfato magnésico)	Bario. Ácido fluorhídrico. Fármacos causantes de torsade de pointes.	Vía EV: 1,5g en 15-20min. Lavado gástrico: 60g/L y dejar 30g en el estómago en adultos y 15g en niños.	Vigilar hipotensión arterial, insuficiencia renal y molestias abdominales y intestinales. Por vía EV, monitorización cardíaca y control estricto de magnasemia.
MUCOLPOLISA-CARIDASA	Extravasación de: vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, etopósido, tenipósido.	Vía SC: 2ml de solución (100U/2ml) a través del cateter y a no ser posible infiltraciones de 0.2ml alrededor del area afectada.	Después de la administración subcutánea, aplicar compresas calientes durante 15 min y dejar mantener la extremidad afectada levantada.
NALOXONA	Opiáceos, coma causa indeterminada. Ha sido descrita su utilidad en casos de intoxicación por carbamazepina y valproato por mecanismos desconocidos.	Vía EV, IM o SC: 0.4mg cada 3-4 min. Dosis máxima: 5 mg. En infusión EV: 0.4-0.8mg/h como dosis máxima, normalmente 0.1-0.2mg/h. Niños: 0.01mg/kg y máximo 6 dosis.	Controlar síndrome de abstinencia en adictos a opiáceos. El efecto de la naloxona dura 20-40min, y su semivida de eliminación es de 1h, por lo que a veces es necesario repetir la dosis o optar por la infusión continua. No es útil para neutralizar el edema agudo de pulmón causado por opiáceos. La sobredosis de Naloxona puede causar edema pulmonar (SDRA).

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
			Antagoniza sólo parcialmente a buprenorfina y otros agonistas parciales. En el caso de metadona el síndrome de abstinencia desencadenado puede ser más grave ya que tiene una semivida de eliminación de 35h. Control de convulsiones y agitación.
NEOSTIGMINA (prostigmina)	Curanizantes. Íleo paralítico por anticolinérgicos.	Vía EV lenta: 0.5-2mg, y repetir hasta dosis máxima de 5mg. Niños: 0.04mg/kg.	Si síntomas muscarínicos, añadir atropina. No atraviesa la barrera hematoencefálica.
NICOTINAMIDA (niacianamida, vitamina B3)	Nitrofenilureas (rodenticidas: vacor, PNU)	Vía EV: 500mg y seguir con 100-200mg/4h durante 48h. Después continuar con vía oral: 100mg/5-8h durante 14 días	Antagonizar los efectos sobre el SNC, sobretodo si se administra en las 3h post-ingesta. La vía oral es utilizada para prevenir la diabetes.
OBIDOXIMA	Organofosforats	Vía EV muy lenta: 250mg y repetir a las 2 y 4h. Dosis máxima: 5mg/kg. En niños: 4mg/kg en dosis única.	A dosis elevadas puede provocar: bloqueo neuromuscular transitorio, disminución de la colinesterasa, hipotensión. A dosis moderadas: sedación, alteraciones visuales, taquicardia, náuseas, hiperventilación.

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
OCTREÓTIDE	Hipoglicemia por sulfonilureas. Hiperinsulinismo.	Vía EV: 50-500 μ g y seguir con perfusión continua de 50 μ g/h durante 8-24h. En ocasiones más tiempo.	Puede provocar alteraciones gastrointestinales, cefalea, vértigo y rubefacción facial.
OXÍGENO HIPERBÁRICO	Monóxido de carbono.	A 2-3 atm durante unas horas según monitorización.	Mientras el enfermo lo recibe mantener medidas de soporte. Importante tener en cuenta la patología de base del paciente con necesidad de vigilancia estricta, y la posibilidad de intoxicación asociada a cianhídrico y otros tóxicos.
OXÍGENO NORMOBÁRICO	Monóxido de carbono, depresión respiratoria, insuficiencia respiratoria, cianuro y alteraciones de la hemoglobina.	Flujo suficiente de oxígeno para mantener una FiO ₂ suficiente para mantener una correcta PaO ₂ o SpO ₂ . Si no existe contraindicación, O ₂ a la máxima concentración: 10-15L/min con mascarilla y reservorio con válvula unidireccional (FiO ₂ >80%)	Considerar las diferentes opciones de ventilación de forma individualizada teniendo en cuenta la patología de base del paciente (disnea crónica, retención de CO ₂) con necesidad a de vigilancia estricta i la posible intoxicación con cianhídrico i otros tóxicos. Medidas de soporte complementarias.
d-PENICILAMINA	Bien establecido para: Hg, As y Pb. Controvertido: Cu, Au, S, y Bi.	V.O: 25mg/kg/día repartidos en 2-3 dosis. Durante 3 semanas. Dosis máxima: 2gramos/día.	Alergia cruzada con penicilina.

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
PENICILINA	Amanita Phalloides y otras setas que contienen amanitinas.	Vía EV: Penicilina G sódica: 12.500 UI/kg/h o 1 millón UI/h (300.000UI/kg/día hasta 1.000.000UI/kg/día) durante 3-5 días, repetidas cada 4h o en perfusión EV continua.	Combinar con Silibinina, y cuando el tratamiento no es precoz, valorar la posibilidad de administrar ácido tióctico.
PIRIDOXINA (vitamina B6)	Isoniazida. También Gyromitra sp, etilenglicol, hidracina.	Vía EV: la misma dosis que la ingerida de isoniazida, si la dosis se desconoce, 5gramos en 500ml de SG5% a pasar en 30 minutos. Niños: 40mg/kg como dosis inicial	Actúa de forma sinérgica con el diazepam al tratar las convulsiones por isoniazida.
PLASMA FRESCO	Antivitaminas K con hemorragia activa o riesgo muy elevado, con necesidad quirúrgica o intervención cruenta. Coagulación intravascular diseminada con sangrado activo. Hepatopatía aguda, tóxica, vírica o otras causas.	Vía EV: 15-20ml/kg de peso.	En el caso de antivitaminas K el plasma se administra cuando no se puede esperar el tiempo en que tarda en actuar la vitamina K o fitomenadiona. Si se quiere administrar fibrinógeno y el aporte de volumen esta contraindicado, dar el crioprecipitado

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
PRALIDOXIMA	Organofosforados con síndrome nicotínico (espasmos, convulsiones, HTA, taquicardia) o hipoventilación.	Vía EV: 15-30mg/kg (1-2g) hasta tres dosis seguidas, en 15-30 min cada una. Seguir con 0.5g/h sin sobrepasar los 4 gramos diarios. Niños: 25-50mg/kg a una velocidad de 10mg/kg/min como máximo.	Ver efectos adversos de Obidoxima. La Pralidoxima presenta efectos similares, pero más acentuados. Previa administración de atropina. Proteger de la luz.
PROTAMINA	Heparina	Vía EV lenta: 0,75-1mg por cada mg de heparina recién administrada. Dosis máxima: 50mg a pasar en 10min.	Si ya ha pasado una hora des de la administración de heparina sódica, administrar la mitad de la dosis calculada. Vigilar hipotensión, bradicardia, coagulopatía. Eficacia menor sobre HBPM.
SUERO ANTIBOTULÍNICO Tipo A, B y E.	Intoxicación botulínica.	Vía EVlenta: 250ml en 30 min. Monitorización hemodinámica. Seguir con 250 ml en 2-4h. Puede ser necesario repetir una dosis idéntica a las 4-6h.	Se dan hasta un 20% de reacciones anafilácticas, más frecuentes en dosis superiores a 40ml en adultos. Prueba cutánea: 0.1ml en 0.9ml SF intracutáneo en el antebrazo. Leer a los 15-20min (eritema, ampollas,..). Si sospecha de hipersensibilidad repetir con 0.05ml de suero diluido 1/1.000, y repetir:

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
SUERO ANTIOFÍDICO	Para mordeduras culebras o de <i>Vipera aspis</i> , <i>Vipera berus</i> , <i>Vipera latastei</i> , <i>Vipera seoane</i> , con manifestaciones locales rápidamente progresivas, que sobrepasan en extensión la raíz del miembro afecto, manifestaciones sistémicas o zonas mordidas comprometidas, cara o cuello.	Vía EV: Administración: inicial y precoz: 0,1ml (15min) posteriormente 0,25ml(15min) si no hipersensibilidad 4,65ml infusión de 4h.	Disponibilidad limitada. RISC ANAFILAXIA.
SILIBININA	<i>Amanita Phalloides</i> y otras setas que contienen amanitinas.	Vía EV: 30 mg/kg/día repartidos en 4 dosis, con una duración de 2h cada vez, durante un total de 4 días.	Puede complementarse con penicilina. La administración precoz hace más eficaz el tratamiento. En una fase más tardía si se sospecha de un cuadro grave, añadir ácido tióctico. Los casos candidatos a trasplante hepático deben ser valorados con anticipación.
TIAMINA (vitamina B1)	Enolismo crónico, caquexia, desnutrición, sobretodo si es necesario administrar sueros glucosados. Etilenglicol a la vez que se administra etanol EV.	Vía EV: 100mg en 5 min. Repetir cada 6h. También se absorbe vía intramuscular. Se puede administrar un 1g cada 12h en el tratamiento, no en la prevención del síndrome de Wernicke.	En ocasiones náuseas y prurito.

SUSTANCIA	INDICACIÓN	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES Y PRECAUCIONES
TIOSULFATO SÓ-DICO	Cianuro y nitroprusiato.	Vía EV: 12,5mg a pasar en 10 min, luego repetir con 6,25 g en 10 min. Niños: Vía Ev: 0,3-0,5g/kg en 20 min.	Utilización después de hidroxocobalamina en los casos graves, pero tiene una acción más lenta que ésta y el edtato dicobáltico. Se prefiere el uso de este último.
TIOSULFATO SÓ-DICO	Extravasación de mecloretamina y cisplatino.	A concentración de 1/6 M. Dosis SC: Al menos 2ml de solución por cada mg de mecloretamina o cisplatino extravasado, por medio del catéter a ser posible. Una alternativa es la vía SC alrededor de el área afectada con una aguja de 25 x 5/8”.	

B) INTOXICACIONES MEDICAMENTOSAS

INTOXICACIÓN AGUDA POR SALICILATOS

Ferrer A.

1.- INTRODUCCIÓN

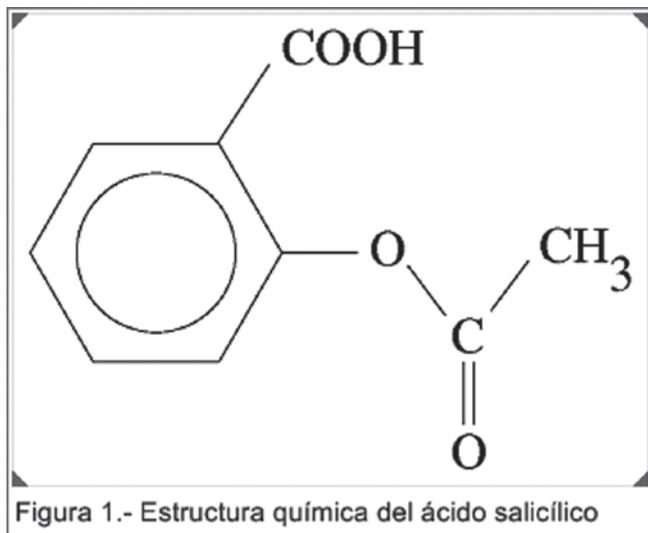
Los salicilatos son un grupo de medicamentos derivados del ácido salicílico, producto de la hidroxilación del ácido benzoico, que se sintetizó en 1860. Desde finales del siglo XIX se han utilizado en medicina con fines antiinflamatorios, antitérmicos y analgésicos, propiedades ya conocidas siglos antes, debido a su presencia en la corteza del Sauce. De hecho numerosas plantas (como la acacia o la camelia) y alimentos (frutas y frutos secos), contienen algunos de estos derivados.

Desde un punto de vista químico (Figura 1) se trata de ácidos débiles con un pKa de

3,5 con bajo peso molecular y de sus sales orgánicas.

Durante las últimas décadas se han recomendado a dosis bajas por sus propiedades como antiagregantes plaquetarios en la prevención y el tratamiento de las alteraciones coronarias, mientras que en sus indicaciones clásicas han sido sustituidos por otros analgésicos como el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroides.

La mayor parte de los salicilatos se emplean para su administración por vía oral a dosis comprendidas entre los 20 y 650 mg (ácido acetilsalicílico, salicilamida, salicilato de sodio, acetilsalicilato de lisina, salicilato de dietilamina,



ácido salicilsalicílico o salsalato y el diflunisal). Algunos se emplean por vía cutánea (salicilato de sodio, ácido salicílico y salicilato de metilo). Comercialmente están disponibles en forma de tabletas, comprimidos, cápsulas o disoluciones líquidas. También es frecuente que se encuentren asociados en productos antigripales o anticatarrales con antihistamínicos, antitusivos y otros analgésicos como el paracetamol. Algunas preparaciones en cápsulas para facilitar su absorción en el intestino pueden formar conglomerados que retrasan la absorción

Aunque los analgésicos no opiáceos originan alrededor de un 10% de las intoxicaciones medicamentosas en España, la proporción de intoxicaciones por aspirina y sus análogos es menor al haber sido sustituida en sus usos más comunes por las otras sustancias mencionadas. En el servicio de urgencias del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza se han asistido un total de 89 intoxicaciones por aspirina en los últimos 10 años lo que supone un 0,95% del total de intoxicaciones agudas y un 3,5% de las intoxicaciones medicamentosas. La mayoría de estas intoxicaciones agudas se deben a tentativas de suicidio en adultos jóvenes que ingieren dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

Otra posibilidad de ingesta tóxica, que se ha descrito con menor frecuencia pero potencialmente peligrosa y de diagnóstico más difícil, es la de las intoxicaciones accidentales en niños; ya sea debido a una ingestión por parte del propio niño o a una sobredosificación por parte de la familia. También se han descrito intoxicaciones crónicas por exceso terapéutico ⁽¹⁾. Esta posibilidad casi ha desaparecido debido a la gran disminución del uso de la aspirina infantil.

2.- CINÉTICA Y METABOLISMO

La absorción digestiva de los salicilatos por vía oral es buena, se absorben rápidamente en las condiciones de pH ácido del estómago, donde se encuentra disociado al 50%. También se han descrito intoxicaciones por vía cutánea con preparados tópicos ⁽²⁾.

Se alcanza el pico plasmático a las 2 horas y su unión a la albúmina plasmática es de entre el 80 al 90 % a dosis terapéutica. La unión a proteínas a dosis tóxicas es menor por lo que aumenta mucho la fracción libre, más activa.

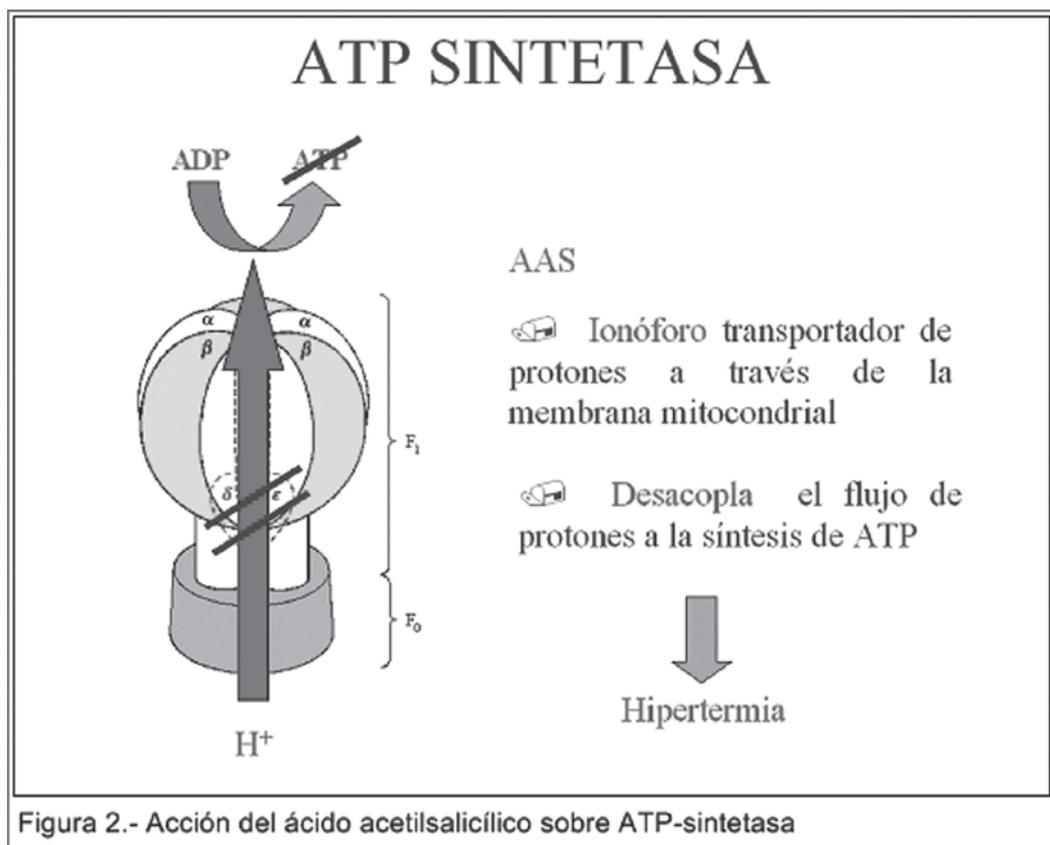
Su volumen de distribución es bajo (0,15 a 0,20 l/kg); en concordancia con sus características químicas de alta hidrosolubilidad.

Su metabolización se inicia en el tubo digestivo por reacciones de hidrólisis producen ácido salicílico. En el hígado se produce metabolización de fase I, produciéndose ácidos hidroxibenzoicos (ácido gentísico y gentisúrico) y reacciones de conjugación con formación de ácido salicilúrico, salicilacil-glucurónico y salicilfenil-glucurónico.

Su vía de eliminación es renal. Con la orina se aclara un 95% del producto a dosis tóxica. Su vida media de eliminación, a dosis inferiores a 250mg, es de aproximadamente 3 horas; pudiendo llegar hasta las 22 horas a dosis tóxicas.

3.- MECANISMO DE ACCIÓN

Estas sustancias tienen un mecanismo de acción tóxica complejo que afecta sobre



todo al equilibrio del medio interno y al metabolismo celular. Una parte importante del cuadro clínico depende de sus propiedades ácidas ⁽³⁾.

Sobre la fosforilación oxidativa mitocondrial producen un desacoplamiento del flujo de protones de la síntesis de ATP en el complejo quinto de la membrana mitocondrial interna, lo que genera una disminución en la síntesis de ATP (Figura 2), un aumento del consumo de O₂, de la producción de CO₂ e hipertermia, ya que la energía química no empleada se disipa en forma de calor.

A dosis más altas, produce también una inhibición de las deshidrogenasas con disminución del consumo de O₂, disminución de las oxidaciones celulares, formación de ácidos orgánicos e interferencia con el ciclo de Krebs.

Se puede encontrar hiperglucemia por estímulo suprarrenal que induce la glucogenólisis hepática, aunque, se ha descrito hipoglucemia en niños y en pacientes diabéticos.

En el sistema nervioso central dan lugar a una estimulación directa con alteraciones neurossensoriales, estimulación respiratoria bulbar

con polipnea, hiperventilación y alcalosis respiratoria, provocando también vómitos de origen central.

Las alteraciones más importantes se producen sobre el equilibrio ácido-base⁽⁴⁾. La hiperventilación inicial produce una alcalosis respiratoria que sirve como mecanismo de compensación a la acidosis metabólica inicial por acumulación de ácidos orgánicos, los metabolitos de la aspirina y los derivados de las alteraciones metabólicas. También puede encontrarse una alcalosis metabólica a causa de los vómitos y en caso de intoxicación muy grave puede incluso haber una acidosis respiratoria por depresión respiratoria. Además muchos de los mecanismos mencionados producen una pérdida de líquido que conduce a la deshidratación.

Las alteraciones sobre la coagulación (aumento de la fragilidad capilar, disminución de la agregación plaquetaria y descenso del tiempo de protrombina por disminución del factor VII) que se emplean de hecho con fines terapéuticos, son consecuencia de una administración crónica y rara vez producen problemas en las intoxicaciones agudas.

Las dosis tóxicas estimadas son:

- Dosis tóxica oral en adultos (AAS): 10 g.
- Dosis tóxica oral en niños (AAS): 240 mg/kg.
- Dosis letal oral media en humanos (AAS): 20-30 g.

- La disolución oleosa de salicilato de metilo puede producir la muerte por ingestión de 30 ml en adultos y 3 ml en niños.

4.- CUADRO CLÍNICO

Tras un tiempo de latencia de 30 minutos comienza un malestar general caracterizado por síntomas digestivos, náuseas y vómitos, sensación de calor con rubefacción, hipersudoración, hipertermia e hiperventilación^(5, 6, 7).

Aparecen también las primeras alteraciones neurosensoriales con vértigo, zumbidos de oídos, cefaleas y delirio que pueden desembocar en el coma aunque la pérdida de conciencia no es frecuente.

Como ya se ha indicado lo más peligroso del cuadro lo constituyen las alteraciones del equilibrio ácido-base, entre las que la más frecuente en los casos graves es la acidosis metabólica.

La alcalosis respiratoria es la manifestación habitual en los casos leves agravada por la alcalosis metabólica condicionada por los vómitos.

La deshidratación puede producir un fracaso renal agudo prerrenal y la hipertermia puede llegar a ser superior a los 40°C y ha sido ocasionalmente confundida con un síndrome hipertermia maligna.

Las alteraciones electrolíticas pueden incluir la hipopotasemia que puede comportar alteraciones del ritmo cardíaco.

El diagnóstico clínico no suele plantear problemas en la mayoría de los casos ya que el

paciente, en los casos de tentativa de suicidio, reconoce haber ingerido dosis tóxicas de aspirina. Si no es así, o bien, cuando se produce una sobredosificación involuntaria, el diagnóstico puede ser difícil. En niños, la clínica de comienzo (rubefacción, hipertermia, hiperventilación) coincide con el cuadro infeccioso por el que se estaba empleando el salicilato como antitérmico. Es importante pensar en esta intoxicación en todos los casos en los que haya un cuadro clínico que incluya una acidosis no explicada.

Se puede realizar un diagnóstico analítico mediante métodos colorimétricos o enzimáticos de los se dispone en algunos laboratorios clínicos de urgencia. También pueden analizarse por cromatografía líquida.

Los factores de riesgo más importantes son la dosis y la edad del paciente, la clínica es más grave en niños menores de cuatro años. La presencia de síntomas neurológicos y la acidosis constituyen marcadores índice de gravedad de la intoxicación. Se han descrito como complicaciones poco frecuentes el edema agudo de pulmón lesional con SDRA ⁽⁸⁾ y el edema cerebral ⁽⁹⁾ con convulsiones y parada cardíaca.

Las concentraciones plasmáticas de salicilatos mantienen una escasa correlación con la clínica aunque tienen un valor orientativo. Se considera de pronóstico grave una concentración superior a 800 mg/l.

Debe realizarse una atenta vigilancia de los parámetros bioquímicos, sobre todo del pH hemático y urinario, así como del equilibrio hidroelectrolítico y de los gases sanguíneos. Aunque

son afectados con menor frecuencia, es conveniente controlar el comportamiento de los factores de coagulación.

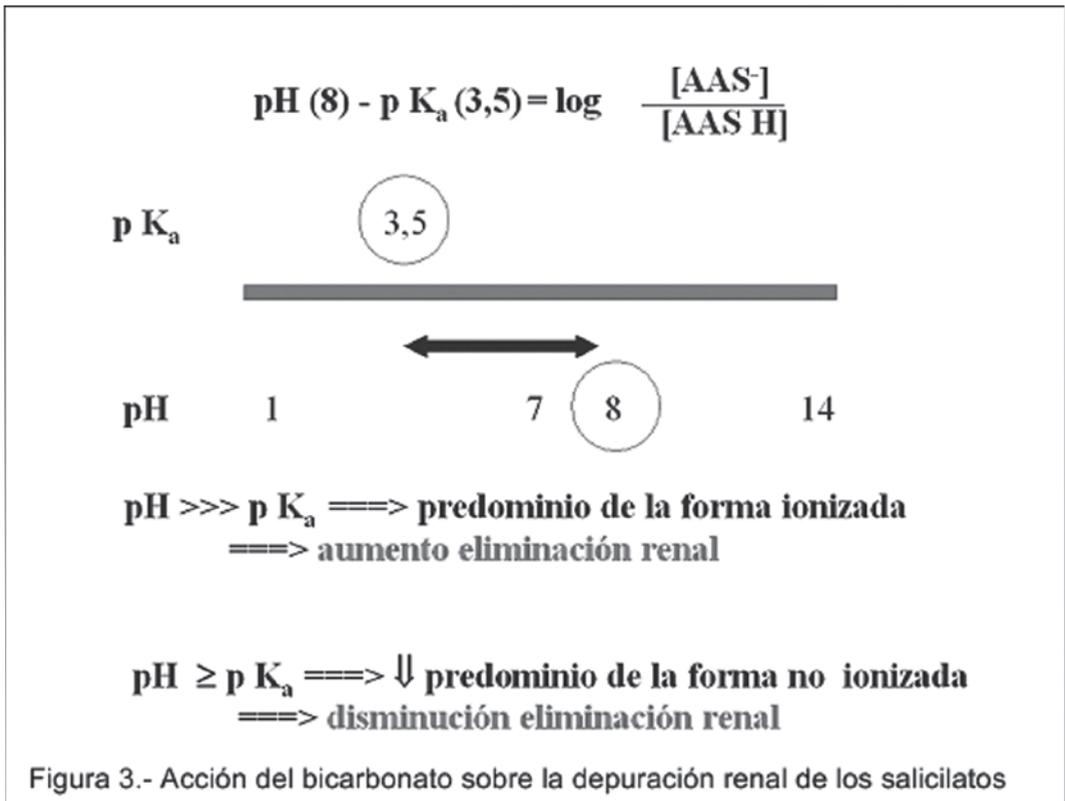
5.- TRATAMIENTO

Es fundamental el tratamiento sintomático dirigido a los siguientes puntos:

- No corregir la alcalosis ni administrar tranquilizantes frenando la hiperventilación ya que esto puede acelerar la aparición de una acidosis.
- Se tratará la acidosis mediante la administración de bicarbonato así como los desequilibrios electrolíticos y en especial la hipopotasemia.
- La hipertermia se corrige por medios físicos, aplicando compresas frías o mediante baño en agua fría. El descenso térmico debe realizarse de forma gradual.

En el terreno de los tratamientos toxicológicos específicos, la evacuación digestiva está indicada ante la sospecha de ingestión de la dosis tóxica mediante aspiración – lavado gástrico ⁽¹⁰⁾ durante un período del tiempo algo superior a lo establecido para otros fármacos, debido a la tendencia ya mencionada a producir conglomerados. Está descrita la provocación de emesis con jarabe de ipecacuana.

La descontaminación digestiva puede mejorarse con la administración de carbón activado a las dosis habituales de 30 a 50 gramos. El carbón activado ha demostrado su eficacia para frenar la absorción de la aspirina ⁽¹¹⁾.



Debido a sus características químicas y toxicocinéticas, que condicionan una excelente eliminación renal, se han ensayado en estas intoxicaciones todos los procedimientos de promoción de esta eliminación mediante diuresis forzada, diuresis forzada alcalina y diuresis alcalina. Hace ya varias décadas se constató que la alcalinización urinaria aumentaba mucho la eliminación del tóxico por aumento de su filtrado glomerular y frenado de la reabsorción tubular. El procedimiento de diuresis alcalina sin aumento de volumen fue propuesto por Prescott en el año 1982 para intoxicaciones de gravedad intermedia ⁽¹²⁾. Dada su eficacia y sus escasas complicaciones, en la actualidad se considera el método más adecuado. Se realiza mediante ad-

ministración parenteral de bicarbonato. De hecho el bicarbonato se comporta prácticamente como un antídoto en este tipo de intoxicación ya que, además de combatir la acidosis, produce un cierto secuestro del tóxico ⁽¹³⁾ y de sus metabolitos en el torrente circulatorio al promover su ionización (Figura 3), disminuyendo sus efectos en los tejidos y facilitando su eliminación renal. Hay que monitorizar los electrolitos del suero y el pH urinario cada hora. En casos graves, sobre todo si se acompañan de insuficiencia renal, está indicada la hemodiálisis o la hemoperfusión ⁽¹⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaudreault P, Temple AR, & Lovejoy FH: The relative severity of acute versus chronic salicylate poisoning in children: a clinical comparison. *Pediatrics* 1982; 70:566-569.
2. Brubacher JR & Hoffinan RS: Salicylism from topical salicylates (abstract). *J Tox Clin Tox* 1995; 33:546-547.
3. Proudfoot A. Toxicity of salicylates. *Am J Med* 1983; 75: 99-103.
4. Gabow PA, Anderson RJ, & Potts DE: Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. *Arch Intern Med* 1978; 138:1481-1484.
5. Temple AR: Acute and chronic effects of aspirin toxicity and their treatment. *Arch Intern Med* 1981; 141:364-369.
6. Garnier R. Acute paracetamol and aspirin poisoning (french). *Rev Prat* 1997, 47:736-741.
7. Yip L, Dart RC, Gabon PA. Concepts and controversies in salicylate toxicity. *Emerg Med Clin North Am* 1994, 12 :351-364.
8. Andersen R & Refstad S: Adult respiratory distress syndrome precipitated by massive salicylate poisoning. *Intens Care Med* 1978; 4:211-213.
9. Thisted B, Krantz T, & Strom J: Acute salicylate self-poisoning in 177 consecutive patients treated in ICU. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31(4):312-316.
10. Vale JA: Position Statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:711-719.
11. Levy G, Tsuchiya T. Effect of activated charcoal on aspirin absorption in man. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13:317-322.
12. Prescott L, Balali-Mood M, Critchley J, Johnstone A, Proudfoot A. Diuresis or urinary alkalination for salicylate poisoning? *Br Med J* 1982; 285: 1383-6.
13. Flomenbaum NE. Salicylates. In: Goldfranks Toxicologic Emergencies, 6th ed., Appleton and Lange, 1998, pp569-581.
14. Jacobsen D, Wiik-Larsen e, Bredesen J. Haemodialysis or haemoperfusion in severe salicylate poisoning? *Human Toxicol* 1988; 7: 161-163.

INTOXICACIONES AGUDAS POR PARACETAMOL

Ferrer A.

1.- INTRODUCCIÓN

El paracetamol, (acetaminofén o n-acetil-p-aminofenol) es un derivado del aminofenol sintetizado en 1873 y empleado por sus propiedades antitérmicas y analgésicas desde los años 50 del siglo XX (Figura 1). Los primeros casos de intoxicación se publicaron en los años 60 ^(1,2). Su uso aumentó mucho a partir de los años 80, sobre todo como antitérmico infantil en sustitución de la aspirina.

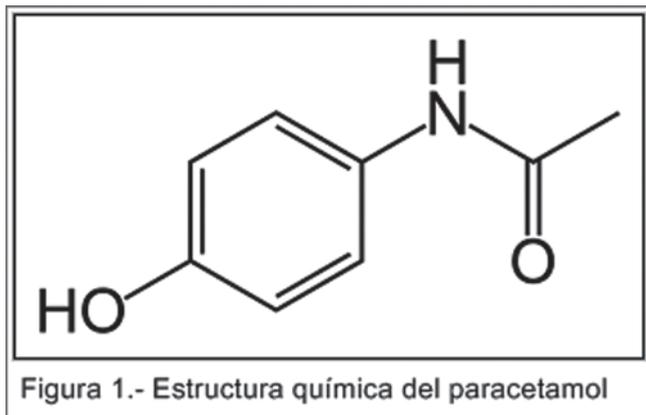
Se trata de una sustancia de bajo peso molecular y de mediana hidrosolubilidad y con un pK de 9,5.

Su presentación para administración por vía oral es en comprimidos con dosis de 500, 650 y

1000 mg, en jarabes a concentración de 100 a 150 mg/ml en presentaciones de 30, 60 o 90 ml según las marcas comerciales y es posible también su administración rectal con supositorios a dosis de 150, 300 y 600 mg.

Se trata de intoxicaciones poco frecuentes en España pero, sin embargo, en los países anglosajones y en particular en el Reino Unido ha alcanzado cifras del 50% de las intoxicaciones agudas, produciéndose más de 150 muertes anuales por insuficiencia hepática por esta causa en los años 90 ⁽³⁾.

El origen de estas intoxicaciones es, con frecuencia, voluntario, en población joven de predominio femenino, en el marco de tentativas de suicidio.



Tanto en niños como en adultos pueden producirse intoxicaciones accidentales por sobredosificación con fines terapéuticos ⁽⁴⁾.

En el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza se han asistido un total de 197 intoxicaciones por paracetamol en los últimos 10 años, lo que supone el 2,11% del total de las intoxicaciones y el 7,70% de las intoxicaciones medicamentosas.

2.- CINÉTICA Y METABOLISMO

Se absorbe bien por vía digestiva alcanzando un pico plasmático a los 30 a 90 minutos. Tiene

un volumen de distribución bajo, de 0,850 l/kg. Circula unido a las proteínas plasmáticas en una proporción del 20 al 50% a dosis tóxicas.

La toxicidad del paracetamol gira en torno a su metabolización hepática (Figura 2).

A dosis terapéuticas sigue dos vías metabólicas mayoritarias ⁽⁵⁾, de fase II, mediadas por la beta-glucuroniltransferasa y el sistema sulfotransferasa produciendo conjugados atóxicos. Una vía menor, oxidativa, mediada por los citocromos P450IIE1 y P450IA2 ⁽⁶⁾, produce un metabolito reactivo, la n-acetil-p-benzoquinoneimina que se conjuga con el glutatión intrahepatocitario dando un producto, que a su vez es conjugado con cisteína o ácido

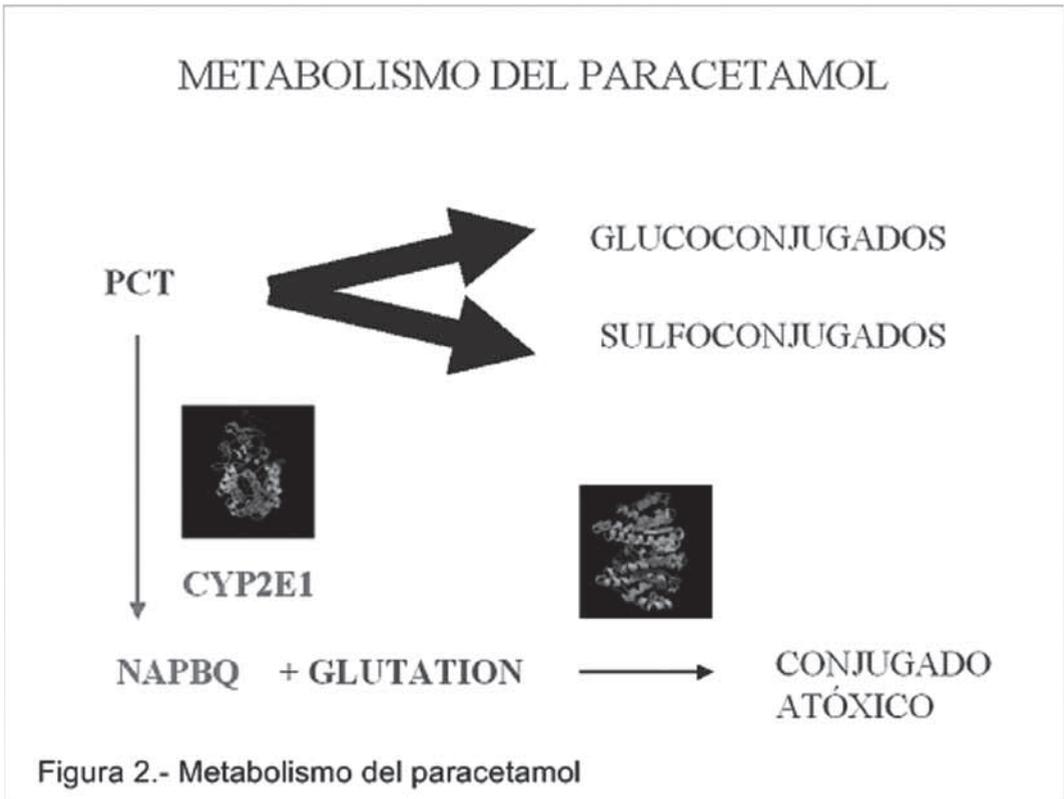


Figura 2.- Metabolismo del paracetamol

mercaptúrico perdiendo su toxicidad y eliminándose por vía renal.

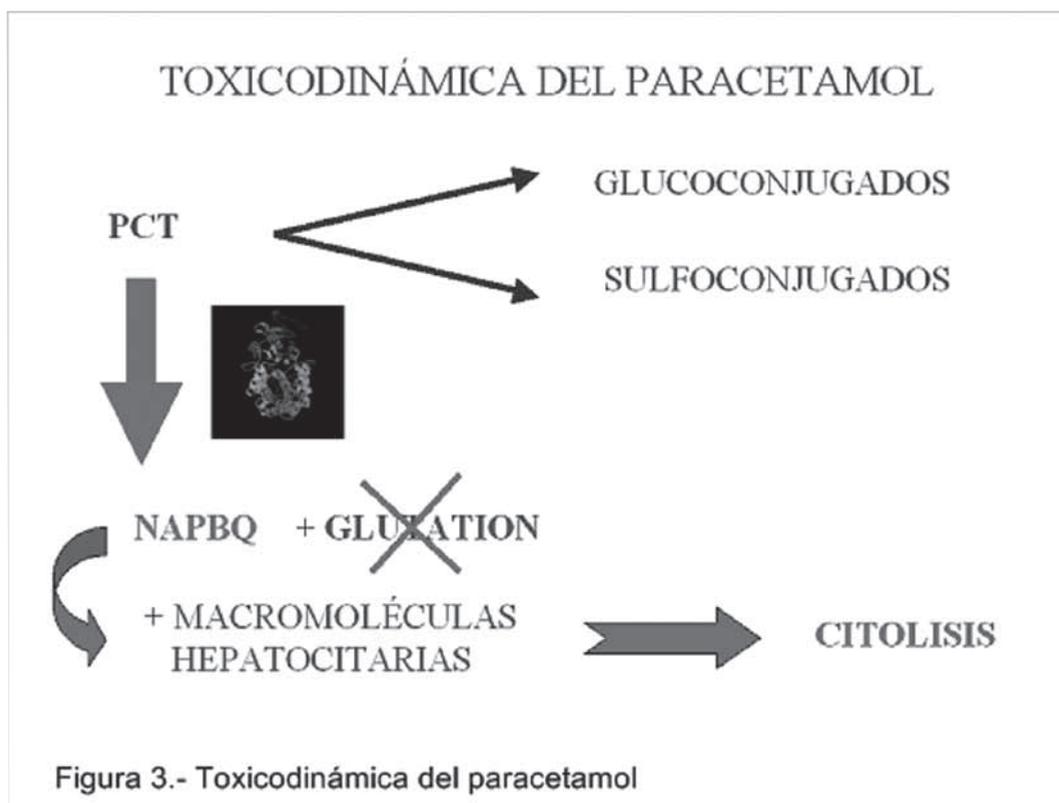
El P450IIIE1 es un enzima de localización microsomal que metaboliza hasta 75 compuestos y produce especies reactivas de oxígeno por reducción de la molécula de O_2 . Se localiza en todos los tejidos con mayor expresión centrolobulillar hepática. Su mecanismo de inducción es postraduccional, por estabilización de la proteína sintetizada, por diversos agentes tóxicos como etanol, acetona, pirazol e isoniazida. El paracetamol y el CCl_4 son substratos pero no inductores. El fenobarbital, fenitoína y otros conocidos inductores no tienen relación alguna con este enzima.

Es el desbordamiento de las vías metabólicas de conjugación el que produce el principal efecto tóxico al sobrepasar determinadas dosis.

La vida media del paracetamol es de 3 horas para una dosis de 1 g., 6,5 horas para 10 g. y 15 horas para 100 g.

La eliminación renal es escasa, del 4 al 14 % del paracetamol no metabolizado. También se eliminan por vía renal los metabolitos conjugados inactivos.

Atraviesa la barrera placentaria y los hepatocitos fetales metabolizan el paracetamol por las mismas vías, con el consiguiente riesgo tóxico.



3.- MECANISMO DE ACCIÓN

La acción tóxica del paracetamol se ejerce sobre todo en el hígado donde, a dosis tóxicas, la vía oxidativa produce un exceso de n-acetil-p-benzoquinoneimina, capaz de ligarse mediante un enlace covalente a las proteínas, tras agotar las reservas de glutatión intracelular. Esto produce una necrosis hepatocitaria que se inicia en la región centrolobulillar y puede terminar en una necrosis hepática masiva (Figura 3).

Por un mecanismo similar puede aparecer una necrosis tubular renal aguda ya que este metabolito se produce también a ese nivel, aunque en menor cantidad.

El resto de los efectos tóxicos son en general consecuencia de los desórdenes metabólicos y neurológicos producidos por la insuficiencia hepática.

Las dosis tóxicas estimadas son:

- Dosis oral tóxica : de 7 a 10 g. en el adulto o 125 mg /kg; 150 mg/kg en niño.
- Existe claro riesgo hepatotóxico a partir de una ingesta de 15 g en un adulto aunque se ha descrito alguna muerte a dosis menores de 10 g.
- En los últimos años se ha comprobado la aparición de hepatotoxicidad ante dosis terapéuticas altas (6 g/día) en población a riesgo.

La población a riesgo se define por tener características que interfieren en el metaboli-

smo del paracetamol sobre dos bases: pacientes sometidos a inductores de los citocromos productores del metabolito reactivo, como es el caso de los alcohólicos, y pacientes con bajas reservas de glutatión intrahepatocitario, como los que sufren déficits nutricionales y caquexia. La existencia de una enfermedad hepática previa no parece aumentar el riesgo de estas intoxicaciones. Los niños menores de 6 años son algo menos susceptibles al efecto hepatotóxico.

4.- CUADRO CLÍNICO

La sintomatología suele ser mínima en las primeras 12 a 24 horas con síntomas digestivos, náuseas, vómitos y anorexia acompañados de malestar general y diaforesis. Sólo en casos de dosis muy altas, con concentraciones superiores a 800 µg/ml, se han descrito cuadros de evolución fulminante con shock, acidosis metabólica y asistolia en las primeras horas ⁽⁷⁾.

A partir de las 24 horas, si se ha alcanzado la dosis hepatotóxica, aparece un cuadro de dolor abdominal con hepatomegalia y elevación de las enzimas hepáticas que conduce a una insuficiencia hepática acompañada de acidosis metabólica y coma con encefalopatía hepática. Puede aparecer insuficiencia renal aguda en el 0,4-4 % de los casos, acompañando o no a la insuficiencia hepática ⁽⁸⁾.

La muerte puede producirse por insuficiencia hepática fulminante en el plazo de 8 días. Los pacientes que no fallecen suelen experimentar una recuperación total aunque ocasionalmente queda una fibrosis hepática residual.

Se han descrito muertes fetales por efecto de dosis hepatotóxicas en la mujer embarazada.

El diagnóstico puede ser difícil dada la ausencia de síntomas específicos en las primeras horas si el paciente no refiere la ingesta de una dosis tóxica, lo que puede suceder en casos suicidas pero, sobre todo, en sobredosificaciones iatrogénicas en que éste no es consciente del riesgo. Esto retrasa, fatalmente en algunos casos, la administración del antídoto.

Se puede determinar su concentración plasmática por colorimetría / espectrofotometría, técnicas inmunoenzimáticas o técnicas de cromatografía líquida o gas - líquida. La excelente

correlación de la concentración plasmática en función del tiempo transcurrido desde la ingesta tóxica con la probabilidad de aparición del efecto hepatotóxico ha permitido establecer el correspondiente nomograma, de gran utilidad para sentar la indicación del tratamiento antidótico. Para que el resultado sea aplicable a este fin la muestra de sangre debe obtenerse a partir de las 4 horas de la ingesta tóxica. Este nomograma fue establecido por Rumack y Mathew en los años 70 ⁽⁹⁾(Figura 4). En él se proponía, como línea que delimitaba la ausencia de riesgo hepatotóxico en la población general, la que colocaba el pico plasmático en 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a las 4 horas de la ingesta. Sin embargo este criterio se ha rebajado a la línea correspondiente a un

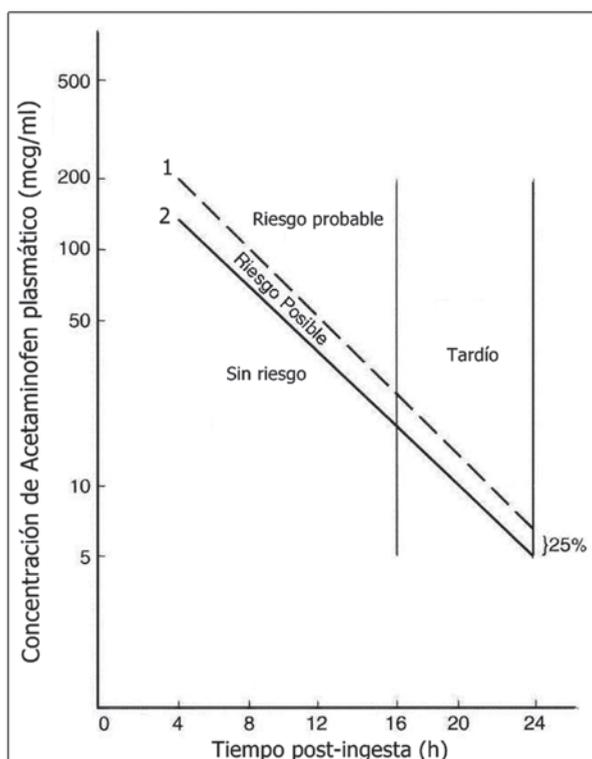


Figura 4. Nomograma de Rumack-Mathew (1. Pacientes no hepátópatas 2. Pacientes hepátópatas)

pico de 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁽¹⁰⁾, que es la aceptada en la actualidad por la mayoría de los autores. Para las poblaciones de riesgo ya mencionadas se utiliza la recta a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Las muestras más predictivas son las obtenidas entre las 4 y las 12 horas.

Un biomarcador de efecto, que debe ser monitorizado en todos los casos en que se sospecha la ingesta de una dosis tóxica, es el tiempo de protrombina que, junto a la elevación de las enzimas hepáticas, es un indicador precoz de la gravedad de la intoxicación. Así, a partir de las 12 horas puede detectarse una elevación de la actividad aminotransferasa del suero (AST, ALT) y una prolongación del tiempo de protrombina. Ambos signos pueden ser precedidos por un aumento de la bilirrubina plasmática no conjugada ⁽¹¹⁾.

Debe controlarse también el comportamiento renal, así como el equilibrio ácido base.

La gravedad de la intoxicación depende directamente de la hepatotoxicidad de la dosis absorbida. La aparición de signos bioquímicos o clínico indicativos de afectación hepática es de pronóstico grave y debe ser tenida en cuenta en la pauta terapéutica.

Los mejores indicadores del pronóstico grave, que predicen la necesidad de incluir al paciente en lista de trasplante hepático, además de la concentración plasmática de paracetamol, son ⁽¹²⁾:

- pH inferior a 7,30
- tiempo de protrombina superior a 100 segundos

- creatinina superior a 300 $\mu\text{mol} / \text{L}$

También hay que considerar datos clínicos como una puntuación alta en APACHE II o III y otros datos bioquímicos como una elevación del lactato sérico por encima de 3 a las 4 horas y de 3,5 mmol/L a las 12 horas ⁽¹³⁾.

5.- TRATAMIENTO

Las bases del tratamiento de la intoxicación por paracetamol son la descontaminación de la vía digestiva, el tratamiento sintomático y la administración del antídoto.

Los casos leves apenas requieren tratamiento sintomático. Si se produce citolisis hepática se debe instaurar un tratamiento de mantenimiento del fracaso hepático que incluye la posibilidad de trasplante hepático.

Las indicaciones de evacuación digestiva son las convencionales: puede aplicarse lavado gástrico o emesis, junto con carbón activado. En los últimos años los toxicólogos anglosajones dan prioridad al uso del tratamiento adsorbente, sobre el evacuante.

El tratamiento eliminador, renal o extrarrenal, no está indicado aunque puede ser necesaria la hemodiálisis en caso de fracaso renal.

Todo lo anterior está, en parte, condicionado por la existencia de un antídoto de gran eficacia cuando se administra precozmente ⁽¹⁴⁾. Se trata de la n-acetilcisteína (NAC) que, en su calidad de precursora del glutatión y potencian-



Figura 5. Tratamiento antidótico de la intoxicación por paracetamol

do directamente la sulfoconjugación, permite evitar la necrosis hepática (Figura 5).

Se recomienda su administración siempre que se sospeche la ingesta de una dosis superior a 7,5 g o 150 mg/kg y mantenerla o suspenderla en función del resultado analítico del paracetamol en sangre en aplicación del nomograma de Rumack.

En Europa se utiliza, desde hace años, por vía intravenosa, que presenta escasas complicaciones y ventajas en cuanto a la certidumbre de la dosis y la ausencia interferencia con el empleo del carbón. La FDA ha aprobado esta vía de administración en USA recientemente. Los efectos secundarios más frecuentes son reacciones de tipo anafilactoide, con prurito y eritema⁽¹⁵⁾.

La pauta es comenzar por una dosis de carga de 150 mg/kg en 200 cc de suero glucosado al 5% a pasar en 1 h, seguida de 50 mg/kg en 500 cc de suero glucosado al 5% en 4 h y de 100 mg/kg en 1000 cc de la misma solución durante 16 h.

En caso de datos bioquímicos de citolisis, debe mantenerse esta última dosificación hasta la recuperación completa ya que se ha demostrado el papel de la NAC como hepatoprotector, mejorando el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davidson DG & Eastham WN: Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* 1966; 5512:497-499.
2. Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995; 346: 547-52.
3. Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ, MacDonald TM. Paracetamol-related deaths in Scotland, 1994-2000. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Oct;54(4):430-2.
4. Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS. Acetaminophen intoxication during treatment: what you don't know can hurt you. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000 Mar;39(3):133-44.
5. Miller RP, Roberts RJ, & Fischer LJ: Acetaminophen kinetics in neonates, children and adults. *Clin Pharmacol & Ther* 1976; 19:284-94.
6. Raucy JL, Lasker JM, Lieber CS, Black M. Acetaminophen activation by human liver cytochromes P450IIE1 and P450IA2. *Arch Biochem Biophys*. 1989 Jun;271(2):270-83.
7. Flanagan RJ & Mant TKG: Coma and metabolic acidosis early in severe acute paracetamol poisoning. *Hum Toxicol* 1986; 5:179-182.
8. Prescott LE, Proudfoot AT, & Cregeen RJ: Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *Br J Med* 1982; 28:21.
9. Rumack B, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55: 871-876.
10. Rumack B, Peterson R, Koch G, Amara I. Acetaminophen overdose : 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med* 1981;141 : 380-385.
11. Singer AJ, Carractio TR, & Mofenson HC: The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med* 1995; 26:49-53.
12. O'Grady JG, Wendon J, & Tan KC: Liver transplantation after acetaminophen overdose. *BMJ* 1991; 303:221-223.
13. Jones AL: Paracetamol poisoning - early determinants of poor prognosis and the need for hepatic transplantation (abstract). *Clin Toxicol* 2002; 40:298-300.
14. Smilkstein MJ, Knapp GL, & Kulig KW: Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the National Multicenter Study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319:1557-1562.
15. Bateman DN, Woodhouse KW, & Rawlins MD: Adverse reactions to N-acetylcysteine. *Hum Toxicol* 1984; 3:393-398.

INTOXICACIÓN POR BENZODIACEPINAS Y BARBITÚRICOS

Nolla J.

1.- BENZODIACEPINAS

1.1.- INTRODUCCIÓN

Las benzodiazepinas son fármacos utilizados en la práctica clínica como sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, relajantes y anticonvulsivantes. Existen muchas benzodiazepinas disponibles en el campo de la terapéutica. Su uso está en aumento y en Canadá, concretamente en la provincia de la Columbia Británica con una población estimada de 4.196.383 habitantes, el uso de benzodiazepinas creció un 11% entre 1996 y 2002 ⁽¹⁾. Las benzodiazepinas más frecuentemente prescritas en el ámbito extrahospitalario (más del 90% del total de consumo) son loracepam, clonacepam, oxacepam, alprazolam, diacepam y temacepam. Con fines terapéuticos, consumen más benzodiazepinas las mujeres (12,2%) que los hombres (7,1%). Desde el punto de vista toxicológico, es la intoxicación aguda más prevalente en el medio asistencial español dado que se emplea frecuentemente en intentos de suicidio (muchos psicofármacos la contienen junto a otros principios activos) y por consiguiente habitualmente atendemos casos de intoxicaciones graves mixtas o pluri farmacológicas.

1.2.- MECANISMO DE ACCIÓN

Los principales efectos de las benzodiazepinas son: ansiolítico, sedante y anticonvulsivante debido a su acción sobre los receptores benzodiazepínicos que van ligados al receptor ácido gammaaminobutírico (GABA) en el Sistema Nervioso Central (SNC). Aumentan los efectos inhibidores del neurotransmisor (GABA) ocasionando una depresión generalizada del SNC ⁽²⁾. Potenciando la acción depresoras del SNC de dicho neurotransmisor ⁽³⁾. Todas las benzodiazepinas tienen una afinidad similar por el receptor GABA, por lo que las diferencias fundamentales entre las distintas benzodiazepinas son de tipo farmacocinética. La Tabla I muestra las principales características farmacocinéticas de las benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas se suelen clasificar en función del comienzo de la acción desde la administración o en función de la duración de sus efectos, es decir, en función de su semivida de eliminación. Así, encontraremos benzodiazepinas de inicio de efectos rápido, intermedio o lento en función del tiempo que pase entre la administración hasta el pico máximo de concentración plasmático. También se clasifican las benzodiazepinas en

TABLA I

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LAS BENZODIACEPINAS

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS EQUIVALENTE	SEMIVIDA (H)	CLASIFICACIÓN (VIDA MEDIA)	PICO PLASMÁTICO MÁXIMO (H)	INICIO DE ACCIÓN
alprazolam	0,5	12-15	intermedia	1,5	intermedia
clonacepam	0,5	20-40	larga	3	intermedia
clordiacepóxido	10	15-40	larga	2,2	intermedia
cloracepato	7,5	30-100	larga	1,3	rápida
diacepam	5	20-100	larga	1	rápida
flunitracepam	1	9-30	intermedia	1	rápida
loracepam	1	9-22	intermedia	1,5	intermedia
midazolam	7,5	1-5	corta	0,7	rápida
nitracepam	5	15-40	intermedia	1,7	rápida
oxacepam	15	5-20	intermedia	2,4	lenta
triazolam	0,2	3-5	corta	1	rápida

función de la semivida en; acción corta (< 12 horas), intermedia (hasta 24 horas) o larga (> 24 horas). El rango de semivida oscila entre las 2 horas hasta varios días.

1.3.- CLÍNICA DE LA INTOXICACIÓN AGUDA POR BENZODIACEPINAS

La principal manifestación se relaciona con su efecto sedante y se caracteriza por somnolencia, déficit de la capacidad de atención y concentración, alteración de la coordinación motora (ataxia), disartria y alteración de las funciones cognitivas, hipotonía muscular y flacidez ⁽²⁾. El coma es menos frecuente y se

encuentra en intoxicaciones mixtas en que el paciente ha utilizado junto a benzodiazepinas otros fármacos con efecto depresor de la conciencia (barbitúricos, antidepresivos, antiepilépticos) y/o drogas de abuso (opiáceos, alcohol). Existe actualmente suficiente evidencia científica de que muchas sobredosis por opiáceos son debidas a los efectos combinados de los opioides con otras drogas, en especial benzodiazepinas y/o alcohol ⁽³⁾. Las benzodiazepinas, así como el alcohol por si solas son relativamente poco depresoras de la respiración, pero en combinación con un depresor respiratorio potente como lo es la heroína u otro opiáceo pueden aumentar el efecto de esta última ⁽³⁾. La interacción con opioides conduce a

una depresión profunda de la respiración por combinación del efecto inhibitorio tanto de la acción del opiáceo sobre los receptores δ y μ y de las benzodiazepinas a través del receptor GABA⁽³⁾. Se suele presentar un efecto de mayor potencia sedante en los ancianos, en pacientes EPOC, hepatopatías crónicas y en los casos de insuficiencia renal.

1.4.- PRONÓSTICO

Presentan un bajo riesgo de muerte (< 0,1%) por coma profundo y parada respiratoria secundaria, excepto en caso de asociación con otros depresores del SNC como alcohol, opiáceos u otros psicofármacos. Las intoxicaciones más graves por benzodiazepinas solas son por triazolam, alprazolam y midazolam.

El diagnóstico de exposición a benzodiazepinas, que no el de intoxicación, se realiza fácilmente mediante el screening toxicológico de rutina disponible en cualquier laboratorio de urgencias hospitalaria. Es un análisis cualitativo no cuantitativo y en casos de supuesta intoxicación por benzodiazepinas solas en un paciente en coma deben descartarse otras causas: trauma craneal, isquemia/hematoma cerebral, hipotiroidismo, fallo hepático, meningitis, status epiléptico.

1.5.- TRATAMIENTO

Son útiles el lavado gástrico y la administración de carbón activado a dosis única si el nivel de conciencia lo permite. Resulta imperativo asegurar la protección de la vía aérea en caso de coma⁽⁴⁾.

El flumacénilo es una imidazobenzodiazepina con una estructura química similar a la benzodiazepina y es el antídoto específico en las intoxicaciones por benzodiazepinas. Es un antagonista competitivo de los receptores específicos de las benzodiazepinas y actúa desplazando de dichos receptores a las benzodiazepinas por su mayor afinidad. Bloquea por completo los efectos depresor, sedante e hipnótico de cualquier benzodiazepina sobre el SNC⁽⁴⁾. El flumacénilo es útil para revertir de forma rápida y completa la sedación y el coma que se produce en caso de intoxicación aguda, sobredosificación o con fines anestésicos en cirugía menor o pruebas diagnósticas invasivas (endoscopia). Además tiene gran utilidad en el diagnóstico diferencial del coma de origen desconocido en los Servicios de urgencias y forma parte del botiquín de los servicios de emergencias extrahospitalarios. Junto a la naloxona, vitamina B1 y la glucosa constituyen lo que se conoce como “kit anti-coma”⁽⁵⁾. Su empleo es seguro aunque se debe evitar su uso en aquellos pacientes con umbral epileptógeno disminuido o cuando la intoxicación asocia otros fármacos o drogas con efecto convulsivante tales como antidepresivos tricíclicos o cocaína⁽²⁾.

El flumacénilo comienza su acción al cabo de 1-2 minutos de su administración por vía i.v. La semivida de distribución es de 5 minutos con una semivida de eliminación de 40-80 minutos. La dosis es de 0,25 mg por vía i.v. lenta, a pasar en 30 seg. (cada ampolla contiene 0,5 mg en 5 ml). Al cabo de 1 minuto valoraremos el nivel de conciencia. Si el paciente no lo ha recuperado y mantiene un Glasgow < 12 repetiremos sucesivamente dosis de 0,25 mg evaluando cada minuto el nivel de conciencia alcanzado (el Glasgow

debe ser > 12) hasta alcanzar un total de 3-3,5 mg. Por encima de esta dosis es de suponer que si el paciente sigue en coma es por otra causa, o bien, están implicados en la intoxicación otros fármacos o agentes químicos sobre los que flumaceniilo no ejerce ningún efecto. Dada la semivida corta del flumaceniilo es posible que el paciente precise, tras la recuperación del nivel de conciencia, su administración en bomba de perfusión continua a dosis de 1 mg en un suero salino al 0.9% a pasar en 8-12 horas (entre 0.1-0.5 mg/h)⁽²⁾.

La administración de flumaceniilo está contraindicada en aquellos pacientes que simultáneamente han ingerido fármacos o compuestos proconvulsivantes (tricíclicos, cocaína), o tienen antecedentes de epilepsia dado que en estos casos existe una reducción del umbral epileptógeno y la administración del antídoto puede desencadenar un status epiléptico.

No son útiles en este tipo de intoxicación las maniobras de depuración renal o extrarrenal (por la elevada unión a proteínas plasmáticas, semivida prolongada y elevada liposolubilidad).

2.- INTOXICACIÓN POR BARBITÚRICOS

2.1.- INTRODUCCIÓN

Desplazados por las benzodiazepinas, no se suelen usar ya como hipnótico-sedantes, aunque se utilizan todavía como antiepilépticos en el medio extrahospitalario (ej.: fenobarbital) y en el ámbito de la anestesia general y de la reanimación (trauma craneal, neurocirugía).

Los barbitúricos surgen en el año 1903, cuando Fisher sintetiza el veronal, el ácido barbitúrico, que carece de propiedades farmacológicas (actividad depresora del SNC) y requiere dos radicales en el carbono 5 para tener actividad.

Las causas más frecuentes de intoxicación aguda son las de origen voluntario. En la década de los años 60 era la intoxicación más frecuente con carácter suicida. Esto era debido a la existencia de un preparado ampliamente utilizado como analgésico, comercializado por Laboratorios Sandoz con el nombre de Optalidon®, que contenía fenobarbital en su composición. La retirada de este fármaco y su sustitución por otros preparados que contengan paracetamol en vez de fenobarbital hizo reducir de forma drástica la incidencia de este tipo de intoxicación. También eran frecuentes las intoxicaciones mixtas de fenobarbital y monóxido de carbono cuando el gas que se utilizaba a nivel doméstico era gas ciudad con un significativo contenido de monóxido de carbono en su composición (en la actualidad ha sido sustituido por gas natural sin contenido de monóxido de carbono). Era relativamente frecuente, siempre con finalidad suicida, combinar barbitúricos, y/o alcohol y/o gas en este tipo de intoxicaciones voluntarias.

2.2.- ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los barbitúricos tienen efecto sedante, disminuyendo todas las funciones mentales. Son también hipnóticos, inducen el sueño tras una rápida absorción en tubo digestivo por ingesta

oral. Sus efectos se presentan a los 15-30 minutos tras administración oral.

Se clasifican de acuerdo con su tiempo de acción en barbitúricos de acción ultracorta, corta, media y prolongada (Tabla 2 y 3).

El efecto depresor depende de la dosis administrada, el tipo de barbitúrico y de la vía de ad-

ministración. Su efecto varía ampliamente desde una sedación suave a anestésico general. El efecto depresor central se incrementa con el uso de otras drogas o fármacos depresores del SNC tales como benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos y alcohol. También deprimen selectivamente la actividad noradrenérgica produciendo un cuadro de vasodilatación generalizado por disminución de las resistencias vasculares sisté-

TABLA II

CLASIFICACIÓN DE LOS BARBITÚRICOS SEGÚN SU TIEMPO DE ACCIÓN

	TIEMPO	UTILIZACIÓN	EJEMPLOS
ACCIÓN ULTRACORTA	< 3 h	anestesia	Tiopental, Tiamilal
ACCIÓN CORTA	3 h	hipnosedantes	Pentobarbital, Secobarbital
ACCIÓN MEDIA	3-6 h	hipnosedantes	Butabarbital, Amobarbital
ACCIÓN LENTA	6-12 h	antiepiléptico	Fenobarbital, Barbital

TABLA III

CLASIFICACIÓN DE LOS BARBITÚRICOS SEGÚN SU FARMACOCINÉTICA

	HIDROSO-LUBILIDAD	P MOL	VOL _d L/KG	UNIÓN A PROTEÍNAS %	EJEMPLOS
ACCIÓN ULTRACORTA	baja	elevado	> 15	80-90	Tiopental, Tiamilal
ACCIÓN CORTA	baja	elevado	> 10	70-80	Pentobarbital, Secobarbital
ACCIÓN MEDIA	intermedia		1-5	60-75	Butabarbital, Amobarbital
ACCIÓN LENTA	alta	Bajo (232 δ)	0.9	40-60	Fenobarbital, Barbital

micas. Son también depresores de la actividad muscular esquelética y miocárdica.

2.3.- CLÍNICA DE LA INTOXICACIÓN AGUDA POR BARBITÚRICOS

En los casos leves se caracteriza por signos de embriaguez tales como; falta de coordinación, dificultad para coordinar las ideas, lentitud en el discurso oral, deterioro en el juicio, marcha atáxica, nistagmo y somnolencia. En intoxicaciones graves el paciente se presenta en coma con respiración superficial, atonía, flacidez y arreflexia, hipotermia, bradicardia e hipotensión arterial. Los pacientes en coma barbitúrico profundo pueden parecer que están en muerte cerebral con un EEG sin actividad. Situación que puede ser completamente reversible y sin secuelas posteriores.

Es difícil, a no ser que exista asociación a otros fármacos o drogas depresoras del SNC, que ocurra hipoventilación, apnea prolongada y parada cardíaca. Incluso en paciente en coma profundo el pH se mantiene conservado sin acidosis respiratoria a diferencia de lo que ocurre en un paciente con sobredosis por heroína en que existe hipoventilación alveolar y acidosis respiratoria.

El coma profundo puede complicarse con broncoaspiración y desarrollo de neumonía aspirativa que confiere gravedad a la intoxicación barbitúrica. En estos casos será obligado monitorizar al paciente con pulsioximetría, realizar una Rx de tórax y analizar los gases arteriales. En el caso de intoxicaciones con un intervalo

asistencial prolongado podemos hallar en la exploración lesiones por presión (epidermiolisis) en forma de flictenas, si el paciente ha permanecido apoyado sobre la misma parte del cuerpo (maleolos principalmente) sobre una superficie dura. En casos más graves puede ocurrir un síndrome compartimental y rabdomiólisis (será útil y obligado determinar niveles de CK en suero).

Los barbitúricos a dosis alta son depresores del miocardio por lo que puede desarrollarse shock cardiogénico. La depresión miocárdica es causada por una combinación de tono arterial disminuido y depresión del miocardio que conduce a presiones de llenado elevadas, gasto cardíaco bajo e hipotensión arterial ⁽²⁾. Cuando existe depresión miocárdica es constante la existencia la depresión respiratoria de origen central. Puede desarrollarse edema pulmonar de origen no cardiogénico, con permeabilidad alveolo-capilar aumentada, más probablemente en relación con neumonitis aspirativa.

En el caso de intoxicación en ambiente frío o en intoxicaciones mixtas, barbitúricos y etanol, puede presentarse hipotermia que agrava el pronóstico. Esta combinación se asocia más frecuentemente a shock.

El EEG en el caso de intoxicación aguda grave puede presentar un registro de ausencia completa de actividad eléctrica ⁽³⁾.

2.4.- PRONÓSTICO

Las dosis letales son variables: 1 g el tiopental, 2-3 g el butobarbital y el pentobarbital, 3 g el secobarbital, 5 g el fenobarbital y 10 g el barbital.

La tasa de mortalidad por intoxicación debida a sobredosis aguda por barbitúricos o de intoxicaciones mixtas es inferior al 10%. La mortalidad se reduce al 2% con una terapia precoz y adecuada. Los niveles de barbitúricos en sangre se correlacionan con la gravedad ⁽³⁾.

2.5.- TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN AGUDA POR BARBITÚRICOS

El tratamiento de la intoxicación aguda por barbitúricos incluye la protección de la vía aérea (en caso de coma profundo, Glasgow ≤ 7), administración de drogas vasopresoras en el caso de shock cardiogénico y forzar la eliminación del tóxico. Esta última estrategia terapéutica se basa en la depuración digestiva, en forzar la eliminación renal mediante diuresis forzada alcalina y en la extracción mediante el uso de técnicas de depuración extrarrenal.

La depuración digestiva consiste en el lavado gástrico y en la administración de carbón activado en una sola dosis de 25-50 gr en el adulto o dosis repetida (0.5-1.0 g/kg/4 horas) a lo largo de las primeras 24 horas sin asociación a un catártico debido a su potencial a que persista la diarrea, disconfort, diselectrolitemia y deshidratación ⁽⁶⁾. Esta técnica estará indicada hasta transcurridas 6-8 horas de la ingesta del tóxico dado el enlentecimiento el tránsito gastrointestinal en estas intoxicaciones. También deben considerarse, el nivel de cooperación del paciente, nivel de conciencia, vaciado gástrico y presencia de vómitos ⁽⁶⁾. Existe suficiente evidencia que el uso de múltiples dosis de carbón activado en intoxicaciones masivas por fenobarbital incre-

mentan su eliminación por vía digestiva ^(4,8). El mecanismo es por interrupción de la circulación enterohepática/enterogástrica de las drogas o a través de la unión de cualquier droga que difunda desde la sangre hasta la luz intestinal. La dosis nunca debe ser inferior a 12,5 g/hora ⁽⁵⁾. Tras la dosis inicial de 1 g/kg, el carbón activado puede ser administrado a dosis de 0,5 g/kg cada 2-4 horas durante al menos 3 dosis. La administración de carbón activado a dosis elevadas (15,6-18,75 g/h) y sin empleo de catárticos incrementó la eliminación de fenobarbital (semivida de $11,7 \pm 3,5$ horas) y redujo de forma significativa el tiempo necesario para recuperar el nivel de conciencia (16+9 horas) ⁽⁷⁾.

La diuresis forzada con administración de grandes volúmenes de líquidos isotónicos estará solo indicada cuando la intoxicación es debida a barbitúricos con acción prolongada (fenobarbital). Estos tienen un bajo peso molecular, son hidrosolubles, tienen baja unión a proteínas plasmáticas ($< 40\%$) y una semivida prolongada. Además son ácidos débiles por lo que la manipulación del pH del medio interno, en este caso mediante alcalinización (administrando bicarbonato 1/6 molar intercalado entre los sueros salinos) facilitarán la eliminación renal del tóxico. El bicarbonato sódico será administrado hasta alcanzar un pH urinario de $\geq 7,5$. Se alcanza con bicarbonato sódico intravenoso (1-2 mEq/kg/4 horas). La hipopotasemia complica frecuentemente la administración de bicarbonato y debe ser corregida para alcanzar una adecuada alcalinización urinaria al verse favorecida la reabsorción tubular distal de potasio en intercambio con el ión hidrógeno ⁽⁴⁻⁷⁾. La combinación de diuresis forzada alcalina y dosis repetidas de

carbón puede lograr que la semivida de eliminación de fenobarbital se reduzca hasta $12,3 \pm 1,3$ horas durante el tratamiento⁽⁷⁾.

La indicación de las técnicas de depuración extrarrenal en las intoxicaciones por barbitúricos se basan en criterios clínicos de gravedad (coma profundo sin respuesta a la terapia, insuficiencia renal, edad avanzada, shock), criterios toxicocinéticos (liposolubles vs hidrosolubles; volumen de distribución bajo; unión a proteínas plasmáticas y peso molecular del tóxico) y criterios analíticos (niveles en sangre > 100 mg/l en el caso de intoxicación por fenobarbital o barbital y > 50 mg/l en caso de intoxicación por barbitúricos de acción corta, ultracorta o intermedia)^(4,6).

Se han utilizado tanto la hemoperfusión, que utiliza un sistema extracorpóreo que hace pasar la sangre a través de un cartucho con un adsorbente (usualmente carbón activado), como la hemodiálisis con el objetivo de incrementar la depuración de la droga o sus metabolitos activos. El aclaramiento de fenobarbital con hemodiálisis es de 60 ml/min y de 77 ml/min con hemoperfusión⁽⁷⁾. Sin embargo estas técnicas pueden ser mal toleradas en pacientes con inestabilidad hemodinámica e hipotensos (por vasoplejia o shock cardiogénico). En este caso, o cuando aquellas técnicas no se encuentran disponibles, la hemodiafiltración veno-venosa continúa a alto flujo es una técnica eficaz e indicada en los pacientes críticos inestables^(9,10). La semivida del fenobarbital oscila entre 53-140 horas. Cuando el paciente se somete a hemodiafiltración se alcanzan tasas de eliminación constantes de 0,025/h con una reducción de la semivida

hasta 27 horas, e incluso pueden llegar a ser más cortas (2,4 h), comparables a las alcanzadas con hemoperfusión (4,5-16 h) y hemodiálisis (3,2-8,3 h)^(6,8,10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Holbrook AM. Treating insomnia: use of drugs is rising despite evidence of harm and little meaningful benefit. *Brit Med J* 2004; 329:1198-1199.
2. Mokhlesi B, Jerrold B, Leikin JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care. Part 2: specific poisonings. *Chest* 2003; 123:897-922.
3. Mokhlesi B, Corbridge T. Toxicology in the critically ill patient. *Clin Chest Med* 2003; 689-711.
4. Mokhlesi B, Leikin JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care. Part 1: general approach to the intoxicated patient. *Chest* 2003; 123:577-592.
5. Vale JA. *Clinical Toxicology*. *Postgrad Med J* 1993; 69:19-32.
6. Zimmerman JL. Poisonings and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Crit Care Med* 2003; 31: 2794-2891.
7. Palmer BF. Effectiveness of hemodialysis in the extracorporeal therapy of phenobarbital overdose. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:640-643.
8. Van de Plas A, Stolk L, Verhoeven MAM, Kooman JP, van Mook WNKA. Successful treatment of acute phenobarbital intoxication by hemodiafiltration. *Clin Toxicol* 2006; 44:93-94.
9. Golper TA, Bennett WM. Drug removal by continuous arteriovenous hemofiltration: a review of the evidence in poisoned patients. *Med Toxicol* 1998; 3:341-349.
10. Lal R, Faiz S, Garg R, Baweja KS, Guntupalli J, Finkel KW. Use of continuous venovenous hemodiafiltration in a case of severe phenobarbital poisoning. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:e13-e15.

INTOXICACIÓN MEDICAMENTOSA POR FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Montero M, Nogué S.

1.- INTRODUCCIÓN

En la actualidad se han incrementado las prescripciones de fármacos antidepresivos por un mayor diagnóstico de los trastornos afectivos, de la patología bipolar y de la depresión, lo que se ha asociado a un aumento en el número de intoxicaciones por este tipo de medicamentos, constituyendo, detrás de las benzodicepinas, la causa más frecuente de intoxicación farmacológica en nuestro medio ⁽¹⁾.

Diariamente se remite a los Servicios de Urgencias, algún paciente depresivo que ha realizado un intento de suicidio utilizando los medicamentos que tienen a su disposición por prescripción facultativa para el tratamiento de su trastorno psiquiátrico; como los antidepresivos cíclicos (bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos y heterocíclicos), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o de noradrenalina y finalmente los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Algunos casos son graves y requieren el ingreso en unidades de cuidados intensivos. Los antidepresivos tricíclicos y los IMAO han pasado a ocupar un lugar secundario en el tratamiento de la depresión tanto en la mayor parte de Europa como en los EEUU, pero aún se siguen prescribiendo y constituyen un riesgo de intoxicación particularmente grave ⁽²⁾.

2.- ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

Los antidepresivos tricíclicos (AT) se denominan así porque su estructura química contiene un centro molecular con tres anillos. Esta estructura es similar a las fenotiacinas, lo que justifica algunas propiedades comunes. (Figura 1 de http://www.biol.unlp.edu.ar/toxicologia/seminarios/parte_2/imagenes/antidepresivos.gif).

2.1.- Propiedades farmacológicas

Los AT tienen varias acciones farmacológicas, cuyo punto común es el bloqueo de diversos receptores: colinérgicos muscarínicos, histamina H1, adrenérgicos alfa-1, recaptación de serotonina y de noradrenalina. Los dos últimos son los responsables del efecto antidepresivo, al aumentar la concentración de estas sustancias en los espacios sinápticos, mientras que los primeros inducen efectos secundarios: el bloqueo muscarínico produce estreñimiento, visión borrosa y sequedad de boca, mientras que el bloqueo adrenérgico produce mareos e hipotensión ortostática. Sobre el miocardio tienen efecto quinidínico. (Figura 2 de http://www.cnsforum.com/content/pictures/imagebank/hirespng/Drug_TCA_AE.png).

Se incluyen en este grupo la amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, amoxapina, desipramina, nortriptilina y protriptilina.

2.2.- Dosis tóxicas

La dosis tóxica que induce manifestaciones clínicas y electrocardiográficas es de 10-20 mg/Kg (700-1400 mg para un adulto), mientras que la dosis potencialmente letal es a partir 25 mg/Kg (>1500 mg para un adulto), variando en función del tipo de fármaco.

2.3.- Aspectos farmacocinéticos

A dosis tóxicas se absorben con lentitud debido al efecto anticolinérgico. Tras ser absorbidos, circulan muy unidos a las proteínas plasmáticas (90%), fijándose posteriormente en los tejidos de forma muy amplia (volumen de distribución de 9-20 l/Kg) por su gran liposolubilidad. Se metabolizan en el hígado por desmetilación, hidroxilación o glucuronidación; tienen recirculación enterohepática. Solo un 5% es excretado por la orina de forma inalterada. Su semivida de eliminación es de unas 15 horas.

2.4.- Mecanismo fisiopatológico

Su principal acción es el bloqueo de la recaptación neuronal de norepinefrina, serotonina y en menor medida de dopamina. Además, todos los antidepresivos tricíclicos tienen al menos otras tres acciones: el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos, el bloqueo de los re-

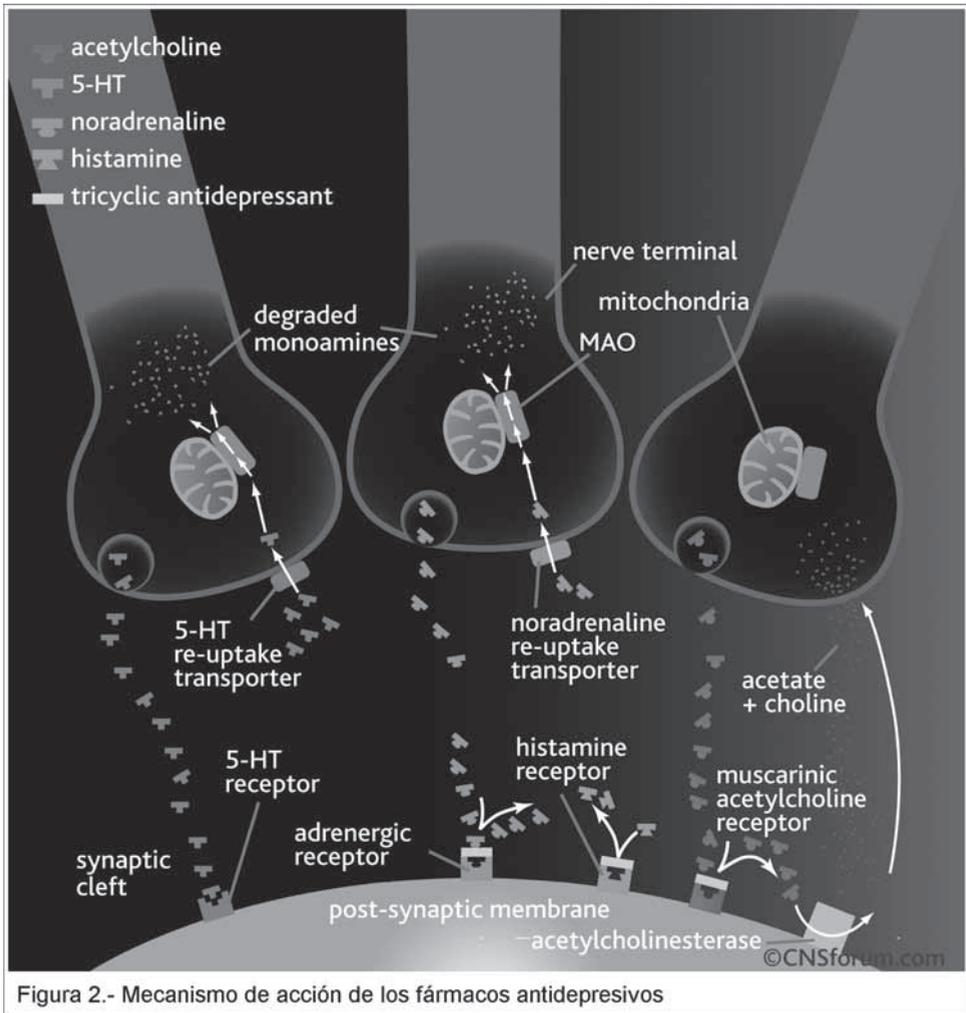
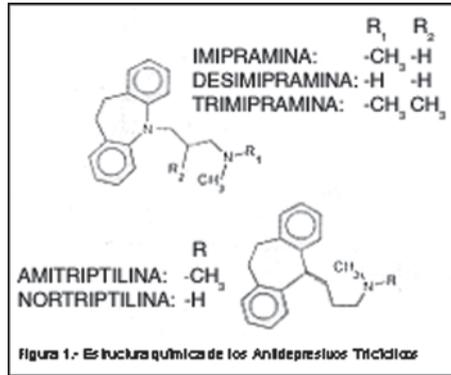
ceptores de histamina H1 y el bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa-1. Los antidepresivos tricíclicos bloquean también los canales de sodio en el corazón, lo que puede causar arritmias cardíacas y parada cardíaca por sobredosis ⁽³⁾.

2.5.- Manifestaciones clínicas

Las intoxicaciones graves pueden cursar con coma, hipotensión arterial, convulsiones y arritmias, aunque en nuestro medio la mortalidad asociada a estas sobredosis es inferior al 1%. Las causas de fallecimiento son mayoritariamente por cardiotoxicidad (asistolía o fibrilación ventricular).

La hipotensión es relativamente frecuente en caso de intoxicación y constituye un signo de gravedad que suele asociarse a un QRS ancho, arritmias, concentración elevada del fármaco en plasma, coma profundo y edema pulmonar. Las pupilas suelen estar dilatadas pero responden a la luz, puede observarse nistagmus y los enfermos conscientes podrían quejarse de visión borrosa. La boca está siempre muy seca.

La taquicardia sinusal es muy frecuente (efecto anticolinérgico), pero no es un factor pronóstico. Los efectos quinidínicos incluyen prolongación del espacio PR, ensanchamiento del QRS, alargamiento del QT, aplanamiento o inversión de la onda T, depresión del ST, bloqueos de rama (puede aparecer un ECG de Brugada), bloqueos aurículoventriculares y asistolía. Un QRS ancho (> 100 mseg) es considerado como un índice de la cardiotoxicidad y de riesgo de convulsiones (Figura 3 de http://www.medtext.net/Samples/emd061_clip_image002.jpg). Los efectos de la



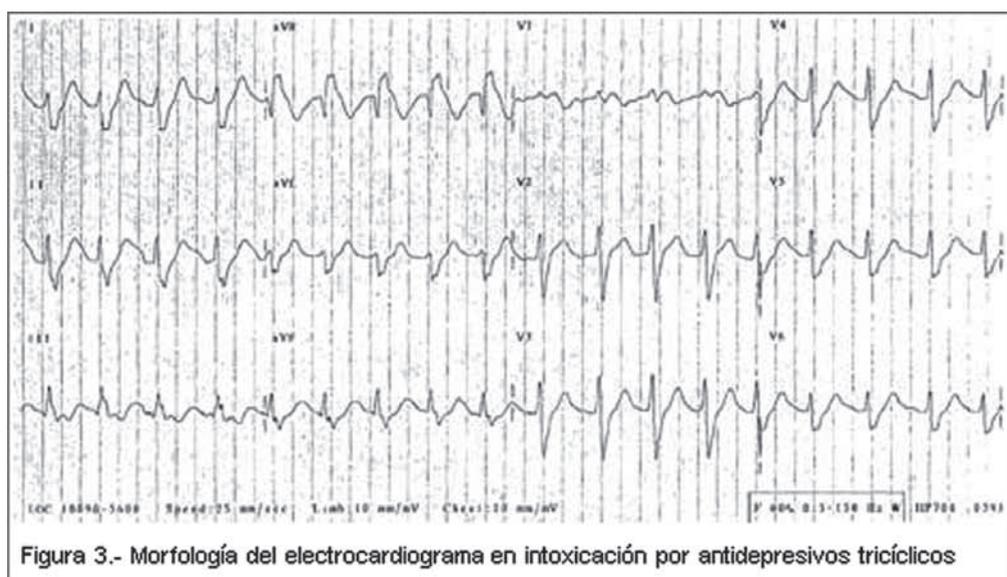


Figura 3.- Morfología del electrocardiograma en intoxicación por antidepresivos tricíclicos

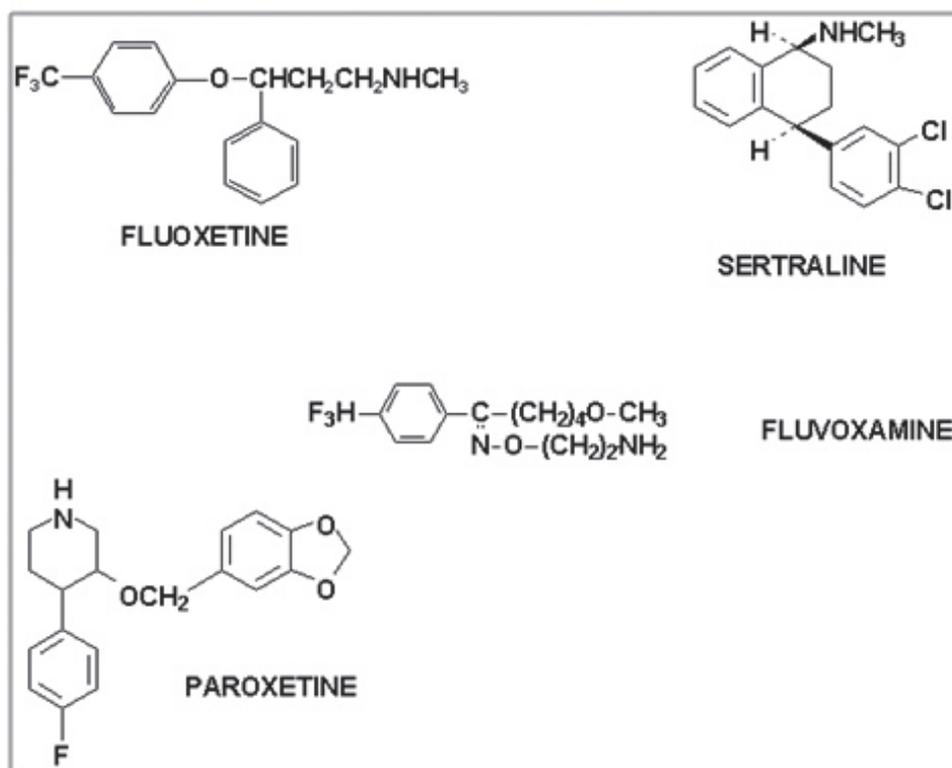


Figura 4.- Estructura química de ISRS.

inhibición de la recaptación de neurotransmisores en el miocardio pueden comportar extrasistolia supra o ventricular multifocal, taquicardia ventricular y riesgo de fibrilación ventricular.

La depresión respiratoria no es frecuente excepto si se asocian otros psicofármacos o a etanol. Como en cualquier intoxicado en coma, la neumonía aspirativa, las atelectasias y las sobreinfecciones bacterianas son posibles; en cambio, aunque también se han descrito, el edema pulmonar o el distress respiratorio son excepcionales.

La depresión del SNC también es frecuente, en forma de letargia, ataxia progresiva y coma, aunque éste no suele ser de suficiente profundidad como para generar hipoventilación. Puede haber temblores y mioclonias con los estímulos, conservación o exacerbación del tono muscular y reflejos, e incluso presencia de piramidismo. Las convulsiones son frecuentes en los adolescentes y los niños, pero el status epiléptico es excepcional.

La acción anticolinérgica es responsable del retraso en el vaciado gástrico, del hipoperistaltismo intestinal y de la retención urinaria. La desorientación, agitación y delirio son características en la fase de salida del coma y son también de origen anticolinérgico.

2.6.- Análisis toxicológico

La investigación analítica de urgencia se realiza en plasma (enzimainmunoensayo-EMIT); en caso de positividad, dadas las reacciones cruzadas con algunos antihistamínicos y neurolép-

ticos, se practicará también el examen de orina (cromatografía de capa fina-TOXILAB-).

Se considera que niveles plasmáticos por encima de 1000 ng/ml se asocian a signos clínicos o electrocardiográficos de gravedad.

2.7.- Tratamiento

Se evaluarán las constantes vitales, en particular el ECG y la presión arterial; que deberá ser continua en todos los casos graves. Aún en pacientes asintomáticos, se mantendrá una observación de 12 horas incluso después de la desaparición de los síntomas o de los trastornos del ECG.

Se aplicarán las medidas de soporte general que el paciente pueda precisar, en función de sus manifestaciones clínicas: corrección de alteraciones hemodinámicas, soporte ventilatorio, etc. La hipotensión, shock, o los trastornos graves de la conducción, se tratarán con bicarbonato sódico en función de las necesidades, vigilando estrechamente el riesgo de edema pulmonar, alcalosis metabólica e hipopotasemia. La no mejora en la conducción cardiaca con repercusión hemodinámica, justifica la colocación de un electrocatéter y la persistencia de hipoperfusión tisular, el uso asociado de noradrenalina en perfusión. Las arritmias ventriculares se tratarán con lidocaina como fármaco de primera elección.

El síndrome anticolinérgico grave, con alucinaciones, agitación y mioclonias se tratará con dosis repetidas de fisostigmina o eserina (1-2mg /i.v., muy lenta) si no hay bradicardia ni bloqueos de la conducción. La procainamida, quinidina, disopiramida y digoxina, están contraindicadas.

Se intentará reducir la absorción del fármaco mediante carbón activado por vía oral (paciente consciente) o lavado gástrico asociado a carbón activado (paciente en coma, previa protección de la vía aérea). El intervalo de utilidad de estas maniobras es muy prolongado, 6 horas en pacientes conscientes y 12 horas en los que están en coma. Además, en los casos graves, se darán dosis repetidas de carbón activado, tanto para prevenir la absorción como para interrumpir la recirculación enterohepática. En los casos de dosis repetidas de carbón activado se asociará una dosis de catártico.

Las medidas para forzar la eliminación del fármaco por vía renal (diuresis forzada) o las técnicas de depuración extrarrenal (hemodiálisis, hemoperfusión) son ineficaces. No se dispone de un antídoto específico.

3.- INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA E INHIBIDORES DUALES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA

3.1.- Introducción

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS); como la fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram y escitalopram; son un grupo heterogéneo de fármacos desde el punto de vista químico, pero con efectos terapéuticos muy próximos a los tricíclicos (Figura 4 de http://www.pharmacorama.com/en/Sections/images/Serotonin_4_clip_image001_0000.gif). Todos tienen como caracterís-

tica farmacológica común, su potente y selectiva inhibición de la recaptación de serotonina con efecto antidepressivo (Figura 5 de <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/serotonina1.gif>). Esta acción es análoga a la de los antidepressivos tricíclicos, superior en la recaptación de norepinefrina, inferior en el bloqueo de receptores alfa-1, de histamina H1 o colinérgicos muscarínicos. La capacidad de los ISRS para bloquear los canales de sodio es prácticamente nula, aún en el caso de sobredosis.

A los ISRS se les ha añadido más recientemente otro grupo de antidepressivos caracterizado por ser inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) cuyo efecto de la inhibición de la recaptación de las dos monoaminas podría acelerar el comienzo de la acción antidepressiva de estos fármacos. Este efecto podría asociarse a una mayor eficacia en el tratamiento de la depresión. Existen dos fármacos comercializados en la actualidad en España, la venlafaxina y la duloxetina.

3.2.- Características farmacocinéticas

Los ISRS se absorben bien por vía oral y su semivida de eliminación oscila de 15 a 24 horas, siendo la fluoxetina la de acción más prolongada (24-96 horas). La norfluoxetina, metabolito desmetilado de la fluoxetina, tiene una semivida de 7-15 días, dato a tener en cuenta en pacientes de edad avanzada y en casos de insuficiencia hepática.

Su unión a proteínas plasmáticas oscila entre el 50 y el 95% y tienen un volumen de distribu-

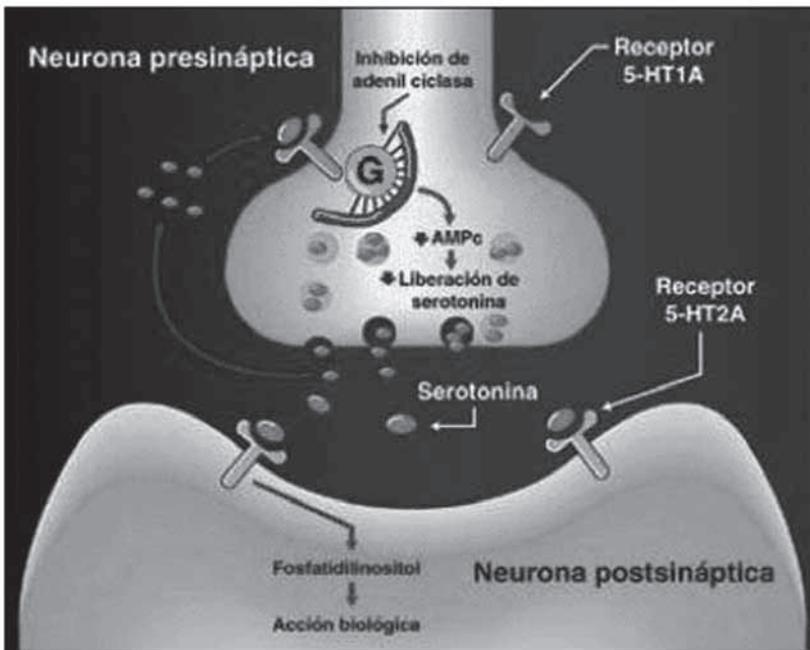


Figura 5.- Sinapsis serotoninérgica

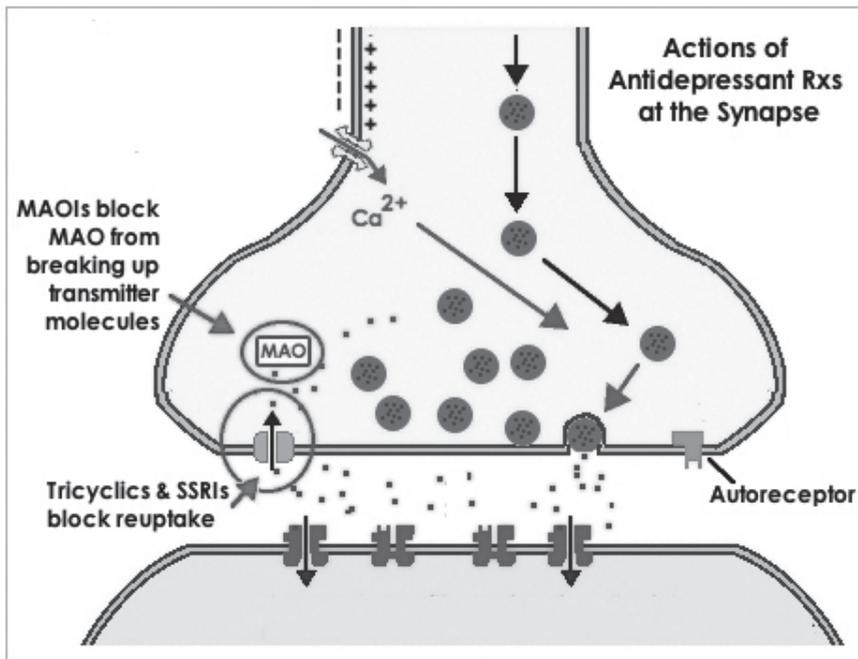


Figura 6.- Mecanismo de acción de los IMAO

ción elevado. El tiempo que tardan en conseguir el pico plasmático es de 2-8 horas. Se metabolizan en el hígado dando metabolitos inactivos, a excepción de la fluoxetina, sertralina y citalopram que tienen metabolitos con actividad biológica. La fluoxetina y al fluvoxamina se eliminan en gran parte por vía renal, mientras que el citalopram y la sertralina lo hacen por las heces.

Los IRNS se absorben bien por vía oral alcanzando la concentración plasmática máxima a las 6 horas. Se unen en un 96% a las proteínas plasmáticas. Se metabolizan en el hígado y se eliminan por vía renal. Tienen una semivida de eliminación de 8-17 horas.

3.3.- Manifestaciones clínicas

La intoxicación por fluoxetina puede precipitar crisis convulsivas al cabo de 9-16 horas. Puede producir también taquicardia, somnolencia, temblor, náuseas, vómitos, mioclonias y alteraciones electrocardiográficas como prolongación del QRS y del intervalo QT⁽⁴⁾. La sertralina produce fundamentalmente temblor, somnolencia, confusión, náuseas y vómitos. Otras manifestaciones son midriasis, mareos, sequedad de boca y parestesias⁽⁵⁾.

La venlafaxina además de inhibir la recaptación de serotonina, inhibe la de noradrenalina y dopamina⁽⁶⁾. Su intoxicación puede originar disminución del estado de conciencia, náuseas, vómitos, diarrea, crisis convulsivas, taquicardia, hipertensión arterial y rabdomiólisis severa⁽⁷⁾.

Tanto los ISRS como los IRNS pueden originar un síndrome serotoninérgico, caracterizado por taquicardia, escalofríos, hipertermia, agita-

ción, mioclonias, hiperreflexia, rigidez muscular, diaforesis, diarrea y alucinaciones⁽⁸⁾. Puede acompañarse de rabdomiólisis y más raramente con: crisis convulsivas, hipotensión y coma profundo⁽⁹⁾. Este síndrome es más frecuente cuando se utilizan conjuntamente los ISRS con otros fármacos que también incrementan las concentraciones sinápticas de serotonina como los IMAO, AT, L-triptófano, levodopa, litio, meperidina, buspirona, dextrometorfano y pentazocina.

3.4.- Tratamiento

Los intoxicados pueden precisar medidas de soporte general para restablecer las alteraciones hemodinámicas y respiratorias. Se realizará siempre un ECG.

En las primeras horas postingesta se administrará carbón activado por vía oral, al que nunca debe asociarse una solución catártica a base de polietilenglicol de cadena larga, porque reduce la capacidad adsorbente del carbón activado⁽¹⁰⁾. Si el paciente convulsiona o presenta disminución del nivel de conciencia se hará lavado gástrico, seguido de carbón activado. No se ha demostrado la eficacia de la diuresis forzada ni de las técnicas de depuración extrarrenal en el tratamiento de esta intoxicación. No se dispone tampoco de un antídoto específico. El síndrome serotoninérgico se tratará con ciproheptadina.

4.- INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

4.1.- Introducción

Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) fueron los primeros antidepresivos clíni-

camente eficaces. Inhibir la MAO produce a una acción antidepresiva, además ejercen una acción en los trastornos de ansiedad, pánico y fobia social.

Los IMAO se unen de forma no reversible a la MAO inutilizándola; la actividad enzimática sólo puede recuperarse con neosíntesis enzimática (Figura 6 de <http://www.csusm.edu/DandB/Images/MAOI.gif>). Existen dos subtipos de MAO, la A y la B; la forma A metaboliza neurotransmisores monoaminérgicos más estrechamente asociados a la depresión (serotonina y norepinefrina). Se cree que la forma B convierte algunos sustratos aminérgicos, llamados protoxinas, en toxinas que pueden causar daño neuronal.

En los últimos años se han incorporado inhibidores selectivos de la MAO A (como la moclobemida) y de la MAO B e inhibidores de la MAO que son reversibles. Las implicaciones de estos avances son múltiples. Una de las propiedades más molestas de los IMAO originales, irreversibles y no selectivos, era el hecho de que incluso tras haber retirado este tratamiento, las aminas ingeridas en la dieta podían causar un aumento peligroso de la presión sanguínea tras la ingestión de ciertos alimentos o bebidas que contuviesen tiramina (ciertos quesos, vino tinto, cerveza, jerez, licores, higos, hígado, salchichas, arenques o embutidos).

Tras un periodo de relativo desprestigio, se ha revalorado la eficacia antidepresiva de los IMAO, sobretodo en aquellos pacientes que responden mal a los antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, lo que está conduciendo a un progresivo ascenso en las prescripciones terapéuticas y en el número de intoxicados.

4.2.- Características farmacocinéticas

Los IMAO son rápida y completamente absorbidos por el tracto gastrointestinal, siendo su volumen de distribución entre 1-6 l/kg. Se metabolizan en el hígado por acetilación (hay acetiladores rápidos y lentos) u oxidación. Los metabolitos inactivos son eliminados por la orina. Su semivida de eliminación en caso de sobredosis es de unas 3,5 horas.

Se considera grave la ingesta superior a 2 mg/kg y potencialmente mortal la superior a 4 mg/kg, aunque el mejor índice de gravedad son las manifestaciones clínicas.

4.3.- Mecanismo fisiopatológico

Los IMAO son inhibidores de la desaminación de las aminas biógenas y por ello aumentan las concentraciones cerebrales de noradrenalina, serotonina y dopamina.

4.4.- Manifestaciones clínicas

El inicio de los síntomas puede retrasarse hasta 12-18 horas tras la ingesta. Pueden debutar con ansiedad, enrojecimiento facial, temblores, sudoración, palpitaciones, dolor precordial, taquicardia y taquipnea. En casos graves se detecta hipertensión, y en los muy graves un estado de shock, con bradicardia y riesgo de asistolia ⁽¹¹⁾. Se puede observar crisis hipertensiva en los casos de asociación con simpaticomiméticos, antidepresivos tricíclicos, metildopa o guanetidina.

Las manifestaciones neurológicas pueden ser muy variables: somnolencia, vértigos, inquietud, irritabilidad, cefalea, agitación, hiperreflexia, hiperpirexia, alucinaciones, mioclonias, temblores, convulsiones y coma. El coma, excepto si son dosis muy altas, es poco frecuente a menos que se haya asociado etanol u otro psicofármaco.

La taquipnea, el edema pulmonar y la depresión respiratoria, han sido descritos, al igual que las náuseas, vómitos y dolor abdominal. No son hepatotóxicos ni tienen nefrotoxicidad primaria.

4.5.- Análisis toxicológico

Los métodos rápidos de análisis toxicológico habitualmente disponibles en nuestro medio (EMIT, Toxilab), no detectan la presencia de IMAO. El diagnóstico se basará en la historia clínica, la sintomatología del paciente y la exploración física.

La determinación de los niveles plasmáticos, accesibles sólo en laboratorios especializados, carece de interés práctico en toxicología clínica ya que el tratamiento depende exclusivamente de las manifestaciones clínicas del paciente.

4.6.- Tratamiento

Se aplicarán medidas sintomáticas en función de la clínica. En caso de excitabilidad del SNC o convulsiones, administrar diazepam en función de las necesidades. En caso de hipotensión arterial administrar líquidos, expansores del plasma y poner al paciente en Trendelenburg; si no responde, administrar con mucha cautela norepinefrina (empezar orientativamente con

0,2µg/kg/min) o dopamina (empezar orientativamente con 2µg/kg/min). En caso de hipertensión, administrar nitroprusiato sódico (empezar orientativamente con 1µg/kg/min) o nifedipina.

En caso de hipertermia, se aplicaran medidas físicas externa y paracetamol; los casos graves con gran actividad neuromuscular pueden precisar la relajación con bloqueantes neuromusculares (no emplear succinilcolina en los casos de hiperpotasemia), lo que supone siempre ventilación mecánica y el ingreso en intensivos. Se han descrito síndromes indistinguibles de la hipertermia maligna o del síndrome maligno por neurolepticos que han sido tratados con éxito con dantroleno (2,5mg/kg, i.v., cada 6 horas). El síndrome serotoninérgico lo abordamos en su capítulo específico.

Tras la ingesta reciente de una dosis tóxica, debe administrarse carbón activado por vía oral. Si hay una alteración de la conciencia se procederá al lavado gástrico seguido también de carbón activado.

La diuresis forzada y los métodos de depuración artificial, no se han demostrado eficaces. No hay antídoto específico para los IMAO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso MP, De Abajo FJ, Martínez JJ, Montero D, Martín-Serrano G, Madruga M. Evolución del consumo de antidepresivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Med Clín (Barcelona)* 1997; 108:161-166.
2. Walter FG, Bilden EF. Antidepresivos. En Marx JA, Hockberger RS, Walls RM. *Medicina de urgencias, conceptos y práctica clínica* (ed. esp.). Madrid: Elsevier España, 2003; 2087-2103.
3. Pentel PR, Keyler DE, Haddad LM. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. En: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; 437-451.
4. Rajamani S, Eckhardt LL, Valdivia CR, Klemens CA, Gillman BM, Anderson CL, et al. Drug-induced long QT syndrome: hERG K(+) channel block and disruption of protein trafficking by fluoxetine and norfluoxetine. *Br J Pharmacol* 2006; 149: 481-489.
5. Brendel DH, Bodkin JA, Yang JM. Massive sertraline overdose. *Ann Emerg Med* 2000; 36:524-526.
6. Dagg PK. Toxicity in venlafaxine overdose. *J Psychiatry Neurosci* 1997; 22: 201-2.
7. Pascale P, Oddo M, Pacher P, Augsburger M, Liaudet L. Severe rhabdomyolysis following venlafaxine overdose. *Ther Drug Monit.* 2005; 27: 562-4.
8. Daniels RJ. Serotonin syndrome due to venlafaxine overdose. *J Accid Emerg Med* 1998; 5: 333-4.
9. Hanekamp BB, Zijlstra JG, Tulleken JE, Ligtenberg JJ, van der Werf TS, Hofstra LS. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis in venlafaxine poisoning: a case report. *Neth J Med* 2005; 63: 316-8.
10. Atta-Potilou J, Kolioliou M, Havaraitou M, Koustselinis A, Loupparis MA. An in vitro evaluation of fluoxetine adsorption by activated charcoal and desorption upon addition of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution. *Clin Toxicol*; 1998; 36:117-124.
11. Giroud C, Horisberger B, Eap C, Augsburger M, Ménétrey A, Baumann P, et al. Death following acute poisoning by moclobemide. *Forensic Sci Int* 2004; 140: 101-107.

INTOXICACIÓN AGUDA POR NEUROLÉPTICOS

Palomar M, Souto J.

1.- INTRODUCCIÓN

Los neurolépticos (antipsicóticos o tranquilizantes mayores), constituyen el principal tratamiento de la esquizofrenia, la fase maníaca de los trastornos bipolares y las alteraciones de la conducta, desde su introducción en clínica a mitad de la década de 1950. Poseen además otras propiedades que pueden ser útiles, como su efecto antiemético, antihistamínico y la capacidad de potenciar a los analgésicos, sedantes y anestésicos generales. Comparten la capacidad de anta-

gonizar las acciones de la dopamina, lo que se acepta (aunque con controversia) como mecanismo de acción más importante para explicar la mayoría de sus efectos sobre el SNC.

La intoxicación puede producirse tras la administración de dosis terapéuticas o bien por sobredosis accidental o con fines autolíticos. Aunque los casos mortales asociados al uso terapéutico o sobredosis son poco frecuentes, sus efectos tóxicos sí lo son y pueden manifestarse como síndrome anticolinérgico, síndrome extrapiramidal, síndro-

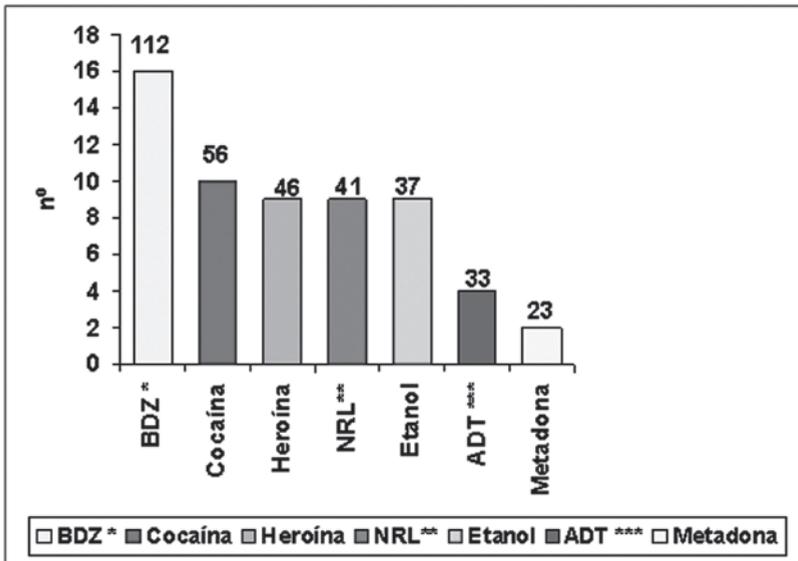


Figura 1.- Estudio multicéntrico SEMICYUC. Frecuencia de tóxicos.
*BZD: Benzodiazepinas; **NRL: Neurolépticos; ***ADT: Antidepresivos tricíclicos

me neuroléptico maligno, alteraciones del sistema nervioso central y depresión cardiovascular.

2.- EPIDEMIOLOGÍA

Las intoxicaciones agudas por neurolépticos representan alrededor de un 4-5% de las atendidas en los Servicios de Urgencias y pueden alcanzar hasta el 18% de las que requieren ingreso en UCI. En un estudio multicéntrico realizado en los Servicio de Medicina Intensiva de nuestro país entre los años 2001-2005 se controlaron 300 pacientes que ingresaron en UCI por intoxicación aguda, estando implicados un total de 599 tóxicos. De ellos 41 eran neurolépticos (7%). Podemos observar en la Figura 1 la distribución por frecuencias de los agentes implicados con más frecuencia en los casos que se documentó la etiología ⁽¹⁾. La mayoría de los pacientes intoxicados con antipsicóticos están recibiendo esta medicación.

3.- CLASIFICACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

Tienen acción diencefálica y se caracterizan, además, por su discreto efecto antiemético y por provocar reacciones extrapiramidales. Su acción específica es el bloqueo de los receptores, sobre todo los D-1 y D-2, por tanto se comportan como antagonistas noradrenérgicos y dopaminérgicos.

Los efectos anticolinérgicos son responsables de la taquicardia, sequedad de mucosas, etc., mientras que el bloqueo α -adrenérgico genera hipotensión y miosis.

Los neurolépticos clásicamente se clasificaban en típicos o clásicos y atípicos o nuevos; actualmente se usa la clasificación que se detalla en la Tabla 1.

TABLA I
CLASIFICACIÓN DE LOS NEUROLÉPTICOS

FENOTIAZINAS	
Derivados alifáticos	clorpromazina, promazina, prometazina
Derivados piperidínicos	metopimazina, tioridazina, pipotiazina
Derivados piperazínicos	flufenazina, tioproperazina, clorperazina
BUTIROFENONAS	
haloperidol, droperidol, moperona	
TIOXANTINAS	
clopentixol, flupentixol, tiotixano, clorprotixano, zuclopentixol	
ANÁLOGOS DE LAS FENOTIAZINAS	
clotiapina, clozapina, olanzapina, oxipendilo	
OTROS ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS	
metoclopramida, sulpiride, pimozide, tiopride, reserpina, tetrabenazina	
NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS	
risperidona, remoxipiride	

Los neurolépticos clásicos o típicos (fenotiazinas, butirofenonas, tioxantinas) bloquean diferentes tipos de receptores, lo que condiciona tanto su acción terapéutica como sus efectos secundarios: el bloqueo de receptores dopaminérgicos de la vía nigro-estriada da lugar a aparición de cuadros extrapiramidales; el bloqueo dopaminérgico vía tubero-hipofisaria puede causar galactorrea; el bloqueo dopaminérgico a nivel bulbar efecto antiemético; el efecto bloqueante α -adrenérgico central y periférico, hipotensión ortostática; el efecto anticolinérgico central y periférico: menor incidencia efectos extrapiramidales, sequedad boca, atonía gastrointestinal, confusión mental y finalmente el bloqueo de receptores histaminérgicos (H1) produce sedación.

Los neurolépticos considerados nuevos o atípicos (análogos de las fenotiazinas, metoclopramida, sulpiride, reserpina, risperidona, remoxopiride) pretenden incrementar la eficacia y eficiencia de los clásicos, actuar sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia y disminuir los efectos secundarios de los neurolépticos clásicos, principalmente los extrapiramidales. Los neurolépticos atípicos actúan bloqueando receptores específicos DA del área mesolímbica (sulpiride, olanzapina, clozapina, risperidona) y algunos de ellos también son capaces de bloquear receptores 5-HT_{2A} (clozapina, olanzapina, risperidona)^(2,3). Este segundo mecanismo de acción es responsable de la reducción o ausencia de efectos extrapiramidales, así como, de la mayor eficacia para controlar la sintomatología negativa de la esquizofrenia observada con estos tres fármacos. Por otra parte, la clozapina tiene un importante efecto anticolinérgico y es bloqueante de los adrenoceptores-alfa y de los receptores H1. La

clozapina y olanzapina han demostrado su eficacia antipsicótica en pacientes refractarios a los neurolépticos clásicos.

4.- FARMACOCINÉTICA

Muchos de estos fármacos se absorben de manera irregular en el tracto gastrointestinal (40-80%), alcanzando el pico sérico a las 2-4 horas. Se fijan en un 90-99% a las proteínas plasmáticas. Tienen un volumen de distribución de 10-20 L/Kg debido a su liposolubilidad. Presentan un tiempo de semivida de 16-30 horas. Son metabolizados por el hígado y una pequeña cantidad es excretada casi sin cambios por el riñón y por las heces. Su paso por el hígado puede producir metabolitos activos (como la mesodirazina, que es un metabolito activo resultante de la tioridazina). En situaciones de insuficiencia renal puede aumentar la toxicidad de estos fármacos por aumento de los niveles plasmáticos.

5.- DOSIS TÓXICA

La dosis diaria puede oscilar entre 200-2.000 mg, con una dosis tóxica variable entre 15-150 mg/Kg, dependiendo del neuroléptico.

Con dosis terapéuticas pueden presentarse síntomas extrapiramidales, anticolinérgicos e hipotensión.

6.- CLÍNICA

Dado que los neurolépticos son fármacos de lenta absorción la aparición de los síntomas puede estar retardada. Producen una disminución del nivel de conciencia, con ausencia de depre-

sión respiratoria, alteraciones del ritmo cardíaco, conservación del tono muscular y reflejos, o bien, hipertonía / hiperreflexia ^(4,5).

Cambios electrocardiográficos: son frecuentes en la intoxicación aguda, en forma de taquicardia sinusal y trastornos de la repolarización (alargamiento del QT, que puede degenerar en Torsade de Pointes). La tioridazina puede producir bradicardia, trastornos de la conducción intraventricular y con menos frecuencia Torsades de Pointes y riesgo de parada cardíaca ^(6,7).

Signos anticolinérgicos: son muy frecuentes en la intoxicación aguda, aunque no siempre están presentes, generalmente son: midriasis, sequedad de boca, hipoperistaltismo, retención urinaria, febrícula o taquicardia sinusal.

Bloqueo α -adrenérgico: produce hipotensión y miosis.

Rabdomiolisis: frecuentemente producida por fenotiazinas.

Signos extrapiramidales: estos signos son frecuentemente signos secundarios al uso crónico de neurolépticos, no se suelen observar en la intoxicación aguda ^(8,9).

- Reacción distónica aguda. Se caracteriza por presentar un inicio agudo, intermitente y repetitivo. Aunque estas reacciones no son mortales, en el caso de afectar a los músculos de la lengua, mandíbula, cuello y tórax pueden comprometer las vías aéreas superiores. Responde rápidamente a la administración de fármacos colinérgicos.

- Acatisia. Imposibilidad para mantenerse de pie o sentado, intranquilidad. Son movimientos no intencionados, temblor y movimientos mioclónicos bruscos, sobre todo de las extremidades inferiores.

- Parkinsonismo. Rigidez motora con bradicinesia, temblor en reposo e inestabilidad postural. El temblor se produce de forma característica a nivel de antebrazos y manos, está presente en reposo y empeora con la agitación o la excitación, desaparece con el sueño.

- Las fasciculaciones y mioclonías son frecuentes con el uso de tioridazina. Tras la recuperación del nivel de consciencia, son frecuentes los temblores, mioclonías y disartria de 3-4 días de duración.

Síndrome neuroléptico maligno: debe sospecharse siempre ante la presencia de disminución del nivel de consciencia, rigidez muscular, hipertermia $> 40^{\circ}\text{C}$ o rabdomiolisis. Se trata de una complicación grave de la intoxicación aguda por fármacos antipsicóticos como los neurolépticos (los más frecuentes haloperidol, fenotiazinas, butirofenonas y tioxantinas) ⁽¹⁰⁾, IMAO's, simpaticomiméticos o succinilcolina. El cuadro se caracteriza por la tétrada de rigidez muscular, hipertermia, alteración del estado mental similar a la catatonía y disfunción autonómica. Los criterios diagnósticos se encuentran en la Tabla 2 ⁽¹¹⁾. La temperatura acostumbra a oscilar entre $38,5^{\circ}\text{C}$ - 42°C , aunque puede no estar presente ⁽¹⁰⁾. Otros signos son temblor, sialorrea, bradicinesia, distonía, corea, trismus, opistótonos y disfagia. La altera-

TABLA II

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

1. Tratamiento con neurolépticos entre el inicio y el 7º día.
2. Hipertermia $\geq 38^{\circ}\text{C}$
3. Rigidez muscular
4. Cinco de los siguientes:
 - a. Alteración del estado mental
 - b. Taquicardia
 - c. Hipertensión o hipotensión arterial
 - d. Diaforesis o sialorrea
 - e. Disartria o disfagia
 - f. Temblor
 - g. Incontinencia urinaria
 - h. Aumento de las CK o mioglobinuria
 - i. Acidosis metabólica
 - j. Leucocitosis
5. Ausencia de otras drogas inductoras o patología neuropsiquiátrica o sistémica

ción del estado mental puede variar desde confusión y agitación a letargia, estupor y coma. Las manifestaciones autonómicas son en forma de taquicardia, inestabilidad hemodinámica, taquipnea, incontinencia urinaria, diaforesis y parada cardíaca.

La complicación más frecuente de esta patología es la rabdomiolisis resultante de la rigidez muscular. Otras complicaciones son el embolismo pulmonar, edema de pulmón, SDRA, sepsis, CID, IAM, neuropatía periférica y muerte ^(12,13). Puede aparecer también íleo paralítico e incluso enterocolitis necrotizante, asociado al efecto anticolinérgico que poseen los neurolépticos ⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico diferencial debe incluir causas de fiebre, leucocitosis y rigidez como sepsis,

encefalitis, tirotoxicosis, catatonía letal, hipertermia maligna y reacciones extrapiramidales ⁽¹¹⁾.

Se estima una mortalidad del 20-30% según las series. La muerte suele acontecer tres días después del inicio del cuadro, siendo la insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular, insuficiencia renal, arritmias y tromboembolismo las principales causas de muerte.

Otros efectos secundarios descritos son; en el caso del sulpiride puede producir galactorrea. La clozapina puede generar hipertermia maligna, leucopenia, agranulocitosis y su utilización se debe restringir a enfermos que no responden o no toleran otros neurolépticos. La risperidona puede causar hipotensión ortostática, secreción de prolactina, agitación, cefaleas, vértigos, náuseas, taquicardia.

7.- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en la intoxicación aguda por neurolépticos es clínico, basado principalmente en la historia clínica y los antecedentes psiquiátricos. El análisis toxicológico en suero y orina mediante cromatografía o inmunoanálisis pueden servirnos para detectar el fármaco, aunque los análisis cuantitativos no son de utilidad y no se practican de manera rutinaria en los laboratorios de urgencias.

8.- TRATAMIENTO

A los pacientes con historia de ingesta elevada de neurolépticos se les debe realizar control de las constantes vitales, temperatura, electrocardiograma, equilibrio ácido-base y niveles séricos de CK.

Se realizará vaciado gástrico tras la ingesta de dosis elevadas en un intervalo de tiempo < 4-6 h y se administrará carbón activado como alternativa o complemento al vaciado, en monodosis de 25 - 50 g. El elevado volumen de distribución y unión a proteínas plasmáticas hacen que la hemodiálisis y la diuresis forzadas sean inefectivas.

No existe antídoto específico.

En el tratamiento de las alteraciones ECG la quinidina, procainamida y disopiramida están contraindicadas. Si el paciente presenta QRS ancho se realizará alcalinización y sodificación mediante bicarbonato 1/6 M 500 ml /6 h hasta que, orientativamente, el pH > 7,55, $\text{Na}^+ > 150$ mmol/L, PVC > 15 cmH₂O o aparezcan signos de hiperhidratación. Los efectos secundarios del

uso de bicarbonato son hipopotasemia, hipernatremia, edema de pulmón y edema cerebral. En el caso de bloqueo aurículo-ventricular de 1er grado se mantendrá al paciente bajo observación, si progresa a 2º o 3er grado se procederá a alcalinización, seguido de isoprenalina y/o marcapasos si no existe respuesta. La presencia de aplanamiento o inversión de la onda T es un hallazgo muy frecuente que refleja la impregnación farmacológica del miocardio y que no debe tratarse. Ante la presencia de taquicardia ventricular es obligatorio establecer el diagnóstico diferencial con la taquicardia sinusal de QRS ancho. El tratamiento es la alcalinización del medio, asociado a lidocaína o cardioversión eléctrica en el caso inestabilidad hemodinámica. La Torsade de Pointes se tratará con atropina, isoproterenol y/o marcapasos de alta frecuencia. En algunos casos se ha visto respuesta al sulfato de magnesio 1,5-3 mg iv. La evolución a bradicardia ventricular es un signo de mal pronóstico, con mala respuesta al tratamiento médico. En estos casos podría estar indicado de manera temporal el uso de balón de contrapulsación y finalmente en los casos de parada cardíaca son mandatorias las maniobras de RCP prolongadas, junto con una perfusión rápida de bicarbonato.

La hipotensión arterial es el signo más común de cardiotoxicidad y suele responder a maniobras de Trendelenburg y fluidoterapia. Los vasopresores de elección son los agonistas α -adrenérgicos (noradrenalina).

El síndrome anticolinérgico es frecuente con el uso de fenotiazinas. En caso de agitación o delirio, puede usarse en diazepam 5-10 mg iv lento o fisoestigmina 2 mg iv lento. La fisoestigmina

debe usarse en casos de afectación grave de SNC dados los importantes efectos secundarios (hipotensión arterial, bradicardia, convulsiones).

Para la hipertermia maligna, el dantroleno debe ser administrado a dosis iniciales de 2,5 mg/Kg hasta un máximo de 10 mg/kg. La dosis de mantenimiento es de 2,5 mg/Kg/6 h hasta la desaparición de los síntomas. Debe monitorizarse los gases arteriales, electrolitos y niveles de CK. Por vía oral el 70% del dantroleno es absorbido.

Si el paciente presenta convulsiones; las benzodiazepinas y la fenitoína son los fármacos de elección. La loxapina produce en particular convulsiones prolongadas y recurrentes. Debe controlarse la mioglobina en orina y los niveles de CK plasmáticos en todos los pacientes que presenten rigidez muscular o convulsiones.

Reacciones distónicas agudas se tratarán con difenhidramida iv o el mesilato de benztropina que mejoran los síntomas en 5 y 15 minutos respectivamente. Presentan como efecto secundario moderada sedación.

No hay fármacos efectivos y seguros a largo plazo para el tratamiento de la discinesia tardía.

La acatisia y síndrome Parkinson-like requerirán propranolol 20-50 mg/día que puede ser efectivo para reducir la hiperreactividad motora resultante de la ingesta de haloperidol. Estas drogas deben ser utilizadas con precaución en pacientes con hipertrofia prostática, retención urinaria, glaucoma, taquicardia, miastenia gravis, trastornos respiratorios y embarazo.

El síndrome neuroléptico maligno constituye una emergencia médica y requiere monitorización y cuidados intensivos. Se inicia con la retirada inmediata de fármacos antipsicóticos, así como litio y fármacos anticolinérgicos. Es necesario también el tratamiento sintomático con antipiréticos y enfriamiento superficial, lavado gástrico con agua fría, rehidratación y medidas para mantener la estabilidad hemodinámica ⁽¹⁴⁾.

Debe controlarse el potasio sérico. Oxigenoterapia aún en ausencia de hipoxemia grave. Bicarbonato sódico para el control de la acidosis grave y prevenir la insuficiencia renal por rhabdomiólisis. Debe administrarse dantrolene sódico (Dantrium®), 1 mg/Kg./6 h y en casos graves hasta 2,5 mg/Kg./6 h. En casos de hipertermia maligna la dosis utilizada es de hasta 10 mg/Kg./6 h. Durante la perfusión del fármaco éste debe estar protegido de la luz solar. La administración del dantrolene se asocia con el uso de bromocriptina (Parlodel®) a 5 mg/8 h por vía digestiva ⁽¹⁵⁾. Puede usarse también amantadita 100 mg/8 h en lugar de bromocriptina. Debe considerarse también como alternativa la terapia electroconvulsiva ⁽¹⁶⁾. La recuperación suele producirse entre dos y tres semanas.

En función de las series, la mortalidad de los pacientes intoxicados por neurolépticos puede alcanzar el 20-30%. La muerte suele acontecer tres días después del inicio del cuadro, siendo la insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular, insuficiencia renal, arritmias y tromboembolismo las principales causas de muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Socías A, Palomar M, Nogue S et al. Epidemiología de las intoxicaciones agudas que ingresan en UCI: resultados de un estudio multicéntrico. *Medicina Intensiva* 2006; 30: 236.
2. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2003;48:62-4.
3. Ronald J. Gurrera, M.D. Sympathoadrenal Hyperactivity and the Etiology of Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am J Psychiatry* 1999; 156:169-180.
4. Blackll JL, Richelson E, Richardson JW. Antipsychotic agents. A clinical update. *Mayo clinic Proc* 1985; 60: 777-81.
5. Trenton A, Currier G, Zwemer F. Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2003;17(5):307-24.
6. Kresse-Hermsdorf M, Muller-Oerlinghausen B. Tricyclic neuroleptic and antidepressant overdose: epidemiological, electrocardiographic, and clinical features. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23 Suppl 1: 17-22.
7. Strachan EM, Kelly CA, Bateman DN. Electrocardiogram and cardiovascular changes in thioridazine and chlorpromazine poisoning. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 60(8):541-5.
8. Kulisevsky J, Otermin P. Extrapyramidal effects of antipsychotic drugs. *Neurologia* 2003; 18(5):262-8.
9. Katz SE. Tardive dyskinesia associated with molindone treatment. *Am J Psychiatry.*
10. Lev R, Clark RF. Neurolepticmalignant síndrome presenting without fever: Case report and review of the literatura. *J Emerg Med* 1994; 12:49-55.
11. Caroff SN, Mann SC, Lazarus A, et al. Neuroleptic malignant syndrome: Diagnostic issues. *Psychiatr Ann* 1991; 21:130-147.
12. Malprota AK, Litman RE, Picar D. Adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 1993;9:429-436.
13. Scheneider SM. Neuroleptic malignant síndrome: Controversias in treatment. *AM J Emerg Med* 1991; 9: 360-362.
14. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome: review of response to therapy. *Arch Int Med* 1989; 149: 1927-31.
15. T. Krause, M. U. Gerbershagen, M. Fiege, R. Weißhorn and F. Wappler. Dantrolene – A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004; 59: 364
16. Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A. A successful electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75: 237-9.

INTOXICACIÓN POR LITIO

Palomar M, Socías A.

1.- INTRODUCCIÓN

El litio fue descubierto por Afwerdson en Suecia en 1817. A lo largo de la historia ha sido utilizado para el tratamiento de diversas patologías. En el siglo XIX se utilizó para el tratamiento de la artritis gotosa y posteriormente como profilaxis de la depresión, antiepiléptico e hipnótico. En los años 40 se prescribía como sustituto de la sal común en pacientes con insuficiencia cardíaca, lo que dio lugar a múltiples intoxicaciones, en ocasiones mortales.

Su efecto antimaníaco, descrito por Cade en 1949, que observó que al solubilizar los uratos urinarios de pacientes con trastornos mentales para inyectarlos en animales de laboratorio, estos presentaban un letargo especial cuando recibían litio ⁽¹⁾.

El litio es el más ligero de los metales alcalinos con un número atómico de 3. Su peso molecular es de 42 Daltons. Su forma farmacológicamente activa es el ión Li^+ . Se desconoce su función en el organismo, pero de forma fisiológica se halla en concentraciones 10-40 $\mu\text{g/l}$.

2.- EPIDEMIOLOGÍA

Según el informe anual de 2004 del Toxic Exposure Surveillance System; registró en

EEUU 5474 consultas relacionadas con toxicidad por litio. De estas 4283 requirieron tratamiento médico, 286 fueron intoxicaciones graves y 9 fallecieron ⁽²⁾.

En nuestro medio, un estudio multicéntrico que engloba 300 pacientes intoxicados ingresados en UCI entre 2002 y 2005 se diagnosticaron 18 intoxicaciones por litio (6% del total) falleciendo 3 pacientes ⁽³⁾.

3.- MECANISMO DE ACCIÓN

Tres mecanismos principales son los que se pueden producir intoxicación por litio:

1. Ingesta aguda de dosis altas en pacientes que no están en tratamiento con litio.
2. Ingesta aguda de dosis altas en pacientes en tratamiento crónico.
3. Aumento de los niveles séricos en pacientes que toman litio de forma crónica.

Las sobredosis agudas suelen deberse a intentos de autolisis en personas cercanas a pacientes que toman litio o en pacientes con patología psiquiátrica en tratamiento crónico con este fármaco. Las intoxicaciones crónicas pueden deberse a la modificación de la dosis de litio o a la modifi-

cación de sus niveles séricos por interacción con otros fármacos o por aparición de alteraciones hidroelectrolíticas.

Las más frecuentes son las intoxicaciones crónicas seguidas por las sobredosis agudas en pacientes psiquiátricos en tratamiento crónico.

4.- FARMACOCINÉTICA

Es un fármaco de administración oral, que se halla disponible en nuestro medio en forma de carbonato de litio. Su absorción digestiva se produce entre 1 y 2 horas postingesta, alcanzándose el pico sérico máximo a las 2-4 horas en preparados de liberación rápida y entre 6 y 12 horas en los de liberación lenta. Su biodisponibilidad es elevada, rondando el 100%. Presenta un volumen de distribución similar al del agua corporal (0,7-0,9 l/Kg), sin unión a proteínas plasmáticas.

Su difusión a través de las membranas celulares se produce de forma lenta ya que el transporte transmembrana del litio, de forma bidireccional, se lleva a cabo mediante sistemas de transporte activo. El mecanismo más habitual es la sustitución del ión Na^+ por el ión Li^+ en su unión a las diferentes proteínas de transporte. Su afinidad por los diferentes transportadores es variable, dependiendo del tejido en que se encuentra ⁽⁴⁾.

Debido a la complejidad de su transporte en los diferentes compartimentos, el litio presenta características farmacocinéticas variables en función de la duración del tratamiento. Así, en adultos con ingesta aguda la vida media plasmática se sitúa en torno a las 24 h, llegando a las 36 h en pacientes

ancianos con ingesta aguda y alcanzando las 60 h en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con litio durante más de un año ⁽⁵⁾.

La eliminación del litio es predominantemente urinaria, el 95% se excreta de forma inalterada en orina y el 5% restante en saliva, sudor, heces y leche materna. Debido a su falta de unión a proteínas plasmáticas pasa libremente al filtrado glomerular. El 80% del litio excretado es reabsorbido, principalmente a nivel del túbulo renal proximal y menormente en el asa de Henle y en el túbulo colector, siguiendo aquí también los mecanismos de transporte del sodio. Esto hace que los niveles de litio se alteren fácilmente si hay alteraciones del filtrado glomerular o del metabolismo del sodio.

5.- DOSIS TÓXICA

Se trata de un fármaco con un rango terapéutico muy estrecho, que oscila entre 0,7 y 1,2 mEq/l. Son tóxicos niveles por encima de 1,6 mEq /l. La dosis máxima de carbonato de litio recomendada es de 1800 mg/d. El hecho de tener un rango terapéutico tan estrecho hace que 75-90% de los pacientes que reciben litio presenten algún tipo de toxicidad.

6.- FACTORES FAVORECEDORES

Cualquier factor que altere el filtrado glomerular o el metabolismo del sodio puede alterar los niveles plasmáticos de litio. Entre estos encontramos las alteraciones de la función renal, fármacos y circunstancias como el ejercicio físico intenso, la deshidratación, etc.

El efecto adverso más frecuente en los pacientes que reciben tratamiento con litio es la aparición de diabetes insípida nefrogénica, que afecta entre 20-70% de los pacientes; produciéndose una depleción de volumen que genera aumento de la reabsorción de litio a nivel del túbulo renal aumentando sus niveles.

Otro efecto adverso menos frecuente es el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con tratamientos a largo plazo. En los estudios recientes en los que se han practicado biopsias renales ⁽⁶⁾, se ha confirmado el desarrollo de nefritis intersticial en los pacientes que reciben tratamiento crónico con litio. En estos pacientes se produce una disminución en el filtrado glomerular que se correlaciona con la duración del tratamiento con litio. El 4% de los pacientes que tomaron litio durante 6,5 años presentaban insu-

ficiencia renal, pero esta cifra aumentaba al 12% en los que la duración del tratamiento alcanzaba los 19 años ⁽⁶⁾. La insuficiencia renal inducida por litio progresa lentamente y suele ser poco importante, aunque en algunos casos puede evolucionar a insuficiencia renal terminal y llegar a requerir diálisis.

Todas aquellas circunstancias que favorezcan la pérdida de agua o sodio pueden alterar la litemia (Tabla 1). Los pacientes ancianos son más proclives a presentar toxicidad por litio por la disminución del volumen de distribución a consecuencia de la disminución del agua corporal total y de la disminución fisiológica del filtrado glomerular; además, son pacientes que frecuentemente presentan comorbilidad y fármacos que pueden alterar los niveles de litio.

TABLA I
FACTORES QUE FAVORECEN LA INTOXICACIÓN POR LITIO

Vómitos	Ayuno	Diabetes mellitus
Diarreas	Aumento reciente de dosis	Síndrome nefrótico
Dieta hiposódica	Insuficiencia renal	Edad avanzada
Hipertermia	Insuficiencia cardíaca	Fármacos
Dietas de adelgazamiento	Diabetes insípida	

TABLA II
FÁRMACOS QUE ALTERAN LOS NIVELES DE LITIO

FÁRMACO	EFECTO SOBRE LA LITEMIA
DIURÉTICOS	
Tiazidas	Aumenta
Diuréticos de asa	Leve aumento
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Disminuye
Diuréticos osmóticos	Disminuye
Ahorradores de K+	Disminuye
METILXANTINAS	
IECA	Aumenta
ARA - II	Aumenta
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	
Indometacina	Aumenta
Ibuprofeno	Aumenta
Ácido mefenámico	Aumenta
Naproxeno	Aumenta
Sulindac	Sin efecto
Aspirina	Sin efecto
INHIBIDORES COX-2	
	Aumenta

Existen múltiples fármacos que pueden alterar los niveles de litio (Tabla 2)^(4,7). El grupo más importante lo constituyen los diuréticos, que tendrán efectos variables en función de su mecanismo de acción y de su efecto sobre la reabsorción de sodio. Los que tienen un efecto más potente son las tiazidas, que aunque inicialmente provocan un aumento en la natriuresis y por tanto de la excreción de litio, provocan una elevación de la litemia al ponerse en marcha un mecanismo compensador que aumenta su reabsorción.

Existe controversia en cuanto al efecto de la furosemida, aunque inicialmente se utilizó para

aumentar la excreción de litio en pacientes intoxicados, la mayoría de trabajos publicados no evidencian ningún efecto sobre la concentración de litio tras el inicio de diuréticos de asa. A pesar de ello se han descrito casos de toxicidad por litio asociada a su uso⁽⁸⁾.

Los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina producen aumento de los niveles de litio posiblemente por deplección de sodio, aunque su mecanismo de acción no está claro.

Los antiinflamatorios no esteroideos también incrementan los niveles de litio. Este efecto se

produce por un mecanismo desconocido y es variable para cada fármaco dentro de este grupo, ya que no todos afectan a la litemia del mismo modo.

Se ha descrito un aumento de la toxicidad por litio en pacientes que reciben antagonistas de los canales del calcio no dihidropiridínicos que cursa con clínica similar a la intoxicación por litio pero sin cambios sus niveles séricos.

7.- CLÍNICA

La manifestación clínica más frecuente de la intoxicación por litio es la afectación neurológica, seguida de la aparición de alteraciones electrocardiográficas.

Debido a su estrecho rango terapéutico, al inicio del tratamiento alrededor de 30-40% de los pacientes presentan clínica de intoxicación leve. Esta consiste en apatía, letargia, debilidad, temblor fino, náuseas, vómitos y diarreas. Este cuadro suele revertir disminuyendo la dosis de litio.

En la intoxicación moderada encontramos confusión, disartria, ataxia, nistagmo y mioclonias. Aparecen cambios electrocardiográficos inespecíficos, como alargamiento del intervalo QT y aplanamiento o inversión de la onda T.

En intoxicaciones graves aparece disminución del nivel de conciencia, hiperreflexia, convulsiones, arritmias graves que pueden cursar con síncope e insuficiencia renal, produciendo un cuadro muy grave que puede conducir a la muerte del paciente.

Además de la sintomatología neurológica y cardíaca la intoxicación por litio frecuentemente se asocia a clínica inespecífica como anorexia, náuseas y vómitos, diarreas, dolor abdominal, fiebre y leucocitosis, lo que muchas veces retrasa su diagnóstico al atribuirse la clínica a otra patología.

Aunque la correspondencia entre los niveles de litio en sangre y la clínica depende del tiempo de exposición al fármaco, de forma general, podemos afirmar que en las intoxicaciones agudas niveles de litio mayores a 3-4 mEq/l se asocian con clínica grave. En el caso de intoxicaciones crónicas, la presencia de concentraciones entre 1,5-2 mEq/l se suele asociar con clínica leve, entre 2 y 2,5 mEq/l con clínica de gravedad moderada y con litemias > 2,5 mEq/l suele aparecer sintomatología grave.

8.- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de intoxicación por litio se hará en base a la presencia de clínica compatible y a los niveles de litio en sangre. Se considerará intoxicado todo paciente con clínica neurológica y litemia mayor de 1,2 mEq/l o con litemia mayor de 1,6 mEq/l independientemente de la clínica.

La gravedad de la clínica no siempre se correlaciona con la litemia. En el caso de intoxicaciones crónicas pueden producirse cuadros graves con litemias no demasiado elevadas, mientras que en el caso de intoxicaciones agudas pueden encontrarse litemias muy elevadas en pacientes prácticamente asintomáticos.

Por dicho motivo se ha postulado que la determinación del litio intraeritrocitario refleja

mejor los niveles intracerebrales de litio, pero esta técnica no se utiliza rutinariamente. Existen trabajos preliminares que postulan la posible utilidad de la resonancia magnética para determinar la concentración de litio a nivel cerebral ⁽⁹⁾.

9.- GRAVEDAD

La gravedad del cuadro depende del tipo de intoxicación y de los niveles séricos. La intoxicación crónica es más grave que la aguda debido a que los niveles intracelulares del fármaco son más altos. Esto hace que en la intoxicación crónica o en la intoxicación aguda en pacientes en tratamiento crónico pueda aparecer clínica grave con niveles plasmáticos relativamente bajos, mientras que en las intoxicaciones agudas litemias muy altas no tienen apenas repercusión clínica inicial, ya que el litio tarda alrededor de 24 h en alcanzar niveles estables es el tejido cerebral.

10.- TRATAMIENTO

El tipo de tratamiento dependerá de la gravedad del cuadro y de los niveles séricos.

Evidentemente la primera medida es suspender el fármaco. Una vez que existe clínica de intoxicación esta medida aisladamente no es efectiva para el tratamiento, aunque la litemia sea baja. Se ha visto que, a pesar de dejar el fármaco y bajar los niveles de litio, la mayoría de los pacientes presentan progresión de la clínica ⁽¹⁰⁾.

En las ingestas masivas o preparados de liberación lenta podría estar indicado el uso de lavado gástrico, aunque no hay evidencia científ-

fica que apoye su utilidad ⁽¹¹⁾. El carbón activado no adsorbe el litio. El empleo de lavado intestinal con polietilenglicol, en las ingestas masivas de preparados de liberación retardada de litio, podría disminuir la absorción digestiva de litio y por lo tanto sus niveles plasmáticos, aunque estos datos se derivan de un único trabajo llevado a cabo con diez voluntarios sanos y serían necesarios más trabajos para recomendar su uso de forma rutinaria ⁽¹²⁾. La administración de resinas de intercambio iónico se ha demostrado eficaz para la reducción de litemia en animales de experimentación y en voluntarios sanos aunque todavía no queda clara su utilidad clínica ya que su uso se asocia con hipokaliemia potencialmente grave ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Aunque en las guías clásicas se recomendaba la utilización de diuresis forzada neutra en pacientes con función renal conservada, intoxicación leve y niveles entre 1,5 y 2,5 mEq/l, existen trabajos que demuestran que una vez restaurada la normovolemia esta técnica no aumenta la excreción de litio, pero sí aumenta el riesgo de complicaciones, por lo que no estaría indicada ^(16,17).

El tratamiento de elección en intoxicaciones graves es la hemodiálisis. Al tratarse de una molécula de pequeño tamaño, con un volumen de distribución pequeño y que no se une a proteínas se convierte en el tóxico ideal para la utilización de esta técnica. Sin embargo, no existe consenso en cuanto a los criterios que deben cumplirse para aplicar la técnica. En general se establece que en pacientes con niveles mayores de 3,5 mEq/l o clínica neurológica grave y niveles mayores de 2 mEq/l o con insuficiencia renal se realizará hemodiálisis. Debido al lento movimiento

TABLA III
TASA DE ELIMINACIÓN DE LITIO PARA LAS DIFERENTES TÉCNICAS

RENAL	15-20 ML/MIN
HEMODIÁLISIS	60-100 ML/MIN
DIÁLISIS PERITONEAL	13-15 ML/MIN
HEMODIAFILTRACIÓN CONTINUA	20-25 ML/MIN
HEMODIAFILTRACIÓN CONTINUA DE ALTO VOLUMEN	40-62 ML/MIN

del litio a través de las membranas, se recomienda la realización de sesiones largas (mínimo de 6 horas) para minimizar el repunte en los niveles plasmáticos que se produce unas horas después de terminar la diálisis por paso del litio intracelular a la sangre. Por este motivo hay que monitorizar los niveles de litio inmediatamente post-diálisis y varias horas después de finalizada esta. Esto hará que habitualmente deban realizarse varias sesiones de hemodiálisis para conseguir niveles menores de 1 mEq/l de forma mantenida.

El uso de técnicas continuas de depuración extrarrenal en este tipo de intoxicaciones está empezando a cobrar protagonismo con la aparición de técnicas de alto volumen, que aumentan la eliminación de litio. Tradicionalmente el uso de técnicas continuas se reservaba para aquellos casos en los que no era posible hemodiálisis discontinua, bien por inestabilidad hemodinámica, bien por falta de disponibilidad de la técnica. Esto era debido a su baja capacidad para depurar litio de forma rápida, con un clearance sólo ligeramente superior al conseguido por diuresis espontánea. La aplicación de técnicas continuas con flujos altos de líquido de diálisis

permite aumentar el clearance de manera que se optimiza la eliminación de litio evitando el rebote de litemia asociado a las técnicas discontinuas^(18,19) (Tabla 3). Por otro lado, no hay que descartar el uso de técnicas continuas con volúmenes de reposición convencionales ya que en pacientes que se han recibido litio de forma crónica, con intoxicaciones graves y diuresis conservada constituyen una buena forma de aumentar la excreción de litio evitando el rebote que se producirá de forma segura en este tipo de pacientes. La tabla 4 recoge de forma orientativa las relaciones entre litemia, clínica y tratamiento más adecuado.

11.- PRONÓSTICO

La mortalidad de la intoxicación por litio oscila entre el 10 y 20%, con una tasa elevada de secuelas neurológicas. Dichas secuelas comprenden ataxia, temblor, nistagmus, neuropatía, coreoatetosis, desorientación, pérdida de memoria, síndrome cerebeloso, extrapiramidalismo. La probabilidad de presentar secuelas se correlaciona con el tiempo de exposición a niveles elevados de litio y con la existencia de afectación neurológica previa⁽²⁰⁾.

TABLA IV
ACTITUD TERAPÉUTICA EN LA INTOXICACIÓN POR LITIO

Litemia ¹ (mmol/l)	Clínica	Función renal ²	Tratamiento Li previo > 1 mes	Terapia de elección
1,3-2,0	Ausente	Cl. Cr. \geq 60 30 \leq Cl. Cr. < 60 Cl. Cr. < 30	Si	Fluidoterapia Forzar diuresis Forzar diuresis ⁵
1,3-2,4	Ausente	Cl. Cr. \geq 60 30 \leq Cl. Cr. < 60 Cl. Cr. < 30	No	Fluidoterapia Forzar diuresis Forzar diuresis ⁵
1,3-2,0	Moderada ³	Cl. Cr. \geq 60 30 \leq Cl. Cr. < 60 Cl. Cr. < 30	Si	Forzar diuresis Forzar diuresis Hemodiálisis
1,3-2,4	Moderada ³	Cl. Cr. \geq 60 30 \leq Cl. Cr. < 60 Cl. Cr. < 30	No	Forzar diuresis Forzar diuresis Hemodiálisis
1,3-2,0	Grave	Indiferente	Indiferente	Hemodiálisis
2,1-3,5	Ausente / Moderada ³	Cl. Cr. \geq 60 30 \leq Cl. Cr. < 60 Cl. Cr. < 30	Si	Forzar diuresis Hemodiálisis Hemodiálisis
2,5-3,5	Ausente / Moderada ³	Cl. Cr. \geq 60 30 \leq Cl. Cr. < 60 Cl. Cr. < 30	No	Forzar diuresis Hemodiálisis Hemodiálisis
2,1-3,5	Grave ⁴	Indiferente	Indiferente	Hemodiálisis
>3,5	Indiferente	Indiferente	Indiferente	Hemodiálisis

¹ Rango litemia normal (determinada a las 4 horas de la ingesta): 0,5-1,2 mmol/l.

² Clearance de Creatinina (Cl. Cr.) en ml/min

Fórmula de Cockcroft y Gault para calcular aproximadamente el Cl. Cr. a partir de la cifra de creatinina plasmática (Cr. P.)

$(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso} \times 0,85 \text{ en mujeres} / (\text{Cr. P. en mg/dL} \times 72)$

$(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso} \times 0,85 \text{ en mujeres} / (\text{Cr. P. en } \mu\text{mol/L} \times 0,81)$

³ Temblor, hipertonia, hipotonia, disartria.

⁴ Mioclonias, fasciculaciones, vértigo, alteración de la conciencia, delirium, convulsiones.

⁵ Considerar hemodiálisis en lugar de diuresis forzada según débito urinario en 6 horas, presencia de insuficiencia cardiaca, alteración hemodinámica, interacciones farmacológicas (diuréticos, IECAs, AINEs, ISRS, etanol, valproico, carbamacepina, fenitoina, haloperidol, fenelzina, astemizol) estado de hidratación, cuadro febril.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aus* 1949; 10: 349-51.
2. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC et al. 2004 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 589-666.
3. Socías A, Palomar M, Nogué S et al. Epidemiología de las intoxicaciones agudas que ingresan en UCI: resultados de un estudio multicéntrico. XLI Congreso Nacional de la SEMICYUC. Pamplona 25-28 junio 2006.
4. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:666-74.
5. Goodnick PJ, Fieve RR, Meltzer HL et al. Lithium pharmacokinetics, duration of therapy, and the adenylate cyclase system. *Int Pharmacopsychiatry*. 1982;17:65-72.
6. Presne c, Fakhouri F, Noël LH et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int*. 2003; 64: 585-92.
7. Ismail N, Hakim RM. Lithium intoxication.. En: Uptodate.com [on line]. Abril 2002.
8. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A et al. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:794-8.
9. Pierson E, Luterbach K, Rzepka E et al. 7Li MR measures of blood lithium--correlation with chemical analysis data. *Magn Reson Imaging*. 2004; 22(1):123-6.
10. Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. (Report of 23 cases and review of 100 cases from the literature). *Q J Med*.1978;47: 23-44.
11. Teece S, Crawford I. No clinical evidence for gastric lavage in lithium overdose. *Emerg Med J* 2005; 22:43-4.
12. Smith SW; Ling LJ; Halstenson CE Whole-bowel irrigation as a treatment for acute lithium overdose. *Ann Emerg Med* 1991 May;20(5):536-9.
13. Linakis JG, Savitt DL, Wu TY et al. Use of sodium polystyrene sulfonate for reduction of plasma lithium concentrations after chronic lithium dosing in mice. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36:309-13.
14. Linakis JG, Hull KM, Lacouture PG et al. Sodium polystyrene sulfonate treatment for lithium toxicity: effects on serum potassium concentrations. *Acad Emerg Med*. 1996;3:333-7.
15. Tomaszewski C, Musso C, Pearson JR et al. Lithium absorption prevented by sodium polystyrene sulfonate in volunteers. *Ann Emerg Med*. 1992;21:1308-11.
16. Jacobsen, Aasen G, Frederichsen P et al. Lithium intoxication: pharmacokinetics during and after terminated hemodialysis in acute intoxications. *J Toxicol Clin Toxicol* 1987; 25: 81-94.
17. Eyer, Pfab R, Felgenhauer N et al. Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 325-30.
18. Leblanc M, Raymond M, Bonnardeaux A et al. Lithium poisoning treated by high- performance continuous arteriovenous and venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27:365-72.

19. Van Bommel EF, Kalmeijer MD, Ponsen HH. Treatment of life-threatening lithium toxicity with high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Am J Nephrol.* 2000; 20: 408-11.
20. Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 38-49.

CORAZÓN E INTOXICACIONES

Civeira E.

1.- INTRODUCCIÓN

En el ámbito de la toxicología, la patología cardíaca presenta dos grandes vertientes. Por un lado; tenemos las enfermedades que un tóxico exógeno provoca en el corazón, y por otro; las alteraciones propiamente dichas del corazón del paciente crítico. En el proceso de enfermar del corazón del paciente crítico contribuye la alteración del medio interno. Esta alteración puede actuar como una situación tóxica en sí misma o incrementar la toxicidad de fármacos que habitualmente no lo son.

Dado que fisiopatológicamente ambas situaciones están íntimamente relacionadas, las estudiaremos de forma conjunta.

Denominamos **CARDIOTOXICIDAD** a la alteración que un tóxico produce en el corazón. Para entender los diferentes mecanismos de cardiotoxicidad necesitamos conocer las sustancias tóxicas y su mecanismo de acción, haciendo especial énfasis en aquellas que tienen al corazón como órgano diana. Se trata de uno de los capítulos más interesantes de la toxicología clínica ⁽¹⁾.

Los tóxicos pueden afectar a cualquiera de las funciones cardíacas, por lo que la cardiotoxicidad puede referirse; a la excitabilidad y a su capacidad de producir arritmias rápidas, a

la conducción produciendo bloqueos auriculo-ventriculares (BAV) de diferente grado y de rama, puede referirse al automatismo o a la contractibilidad pudiendo producir insuficiencia cardíaca ⁽²⁾.

En el abordaje de la disfunción cardíaca del paciente crítico existen varios aspectos. Por un lado; el paciente intoxicado es un paciente crítico más en el que aunque el tóxico implicado no tenga al corazón como órgano diana puede contribuir a su disfunción. Es interesante enfocar el tema como un aspecto más de la disfunción cardíaca, esta vez en el seno del paciente intoxicado grave, independientemente de la cardiotoxicidad del tóxico implicado. Por otro lado; existen situaciones que podemos denominar como tóxicas en el paciente crítico no intoxicado, se trata de modificaciones metabólicas inherentes al paciente crítico grave que son tóxicas por ellas mismas y que pueden alterar la disponibilidad de los fármacos aumentando su toxicidad.

El diagnóstico diferencial de esta situación tiene implicaciones terapéuticas, lo que la hace de especial interés en el ámbito de los Cuidados Intensivos ⁽¹⁾.

El desarrollo de la toxicología clínica moderna, abarca el estudio y tratamiento de los pacientes, desde el reconocimiento de los síntomas y

signos que constituyen un síndrome tóxico y no sólo desde el conocimiento del agente. No siempre conocemos el tóxico causal, si se sospecha su existencia debemos llegar hasta él a través del reconocimiento de los grandes síndromes toxicológicos también llamados toxíndromes.

2.- TOXÍNDROME ELECTROCARDIOGRÁFICO

El estudio del ECG nos lleva a la sospecha de la presencia de un agente tóxico como responsable del cuadro y nos orienta a su tratamiento⁽³⁾. Existen unos patrones electrocardiográficos que muy frecuentemente aparecen en una intoxicación y nos ponen en el camino de la sospecha clínica. El conocimiento del toxíndrome electrocardiográfico ayuda también al diagnóstico precoz de las arritmias de origen tóxico; los principales son taquicardia sinusal, taquicardia de complejo ancho, alteración de la morfología y duración del QRS (pudiendo simular verdaderos bloqueos de rama), taqui-

cardia ventricular, del tipo Torcida de punta, aparición de QT largo y alteraciones en la morfología del ST y de la repolarización⁽⁴⁾.

2.1.- QT LARGO

Existen numerosos fármacos y sustancias tóxicas que afectan la repolarización ventricular, sobre todo alargándola, y que son responsables de aumentar la inestabilidad eléctrica cardíaca y, eventualmente, de producir muerte súbita.

El alargamiento del QT se ha convertido en uno de los signos electrocardiográficos de alarma más interesantes desde el punto de vista toxicológico, tanto en la exposición aguda como crónica (Figura 1). Es la representación gráfica de la mala repolarización miocárdica que objetivamos a través del registro electrocardiográfico, pero representa también la mala repolarización de otras células excitables, sobre todo las nerviosas (puede predecir crisis convulsivas), e indica una cierta isquemia celular.

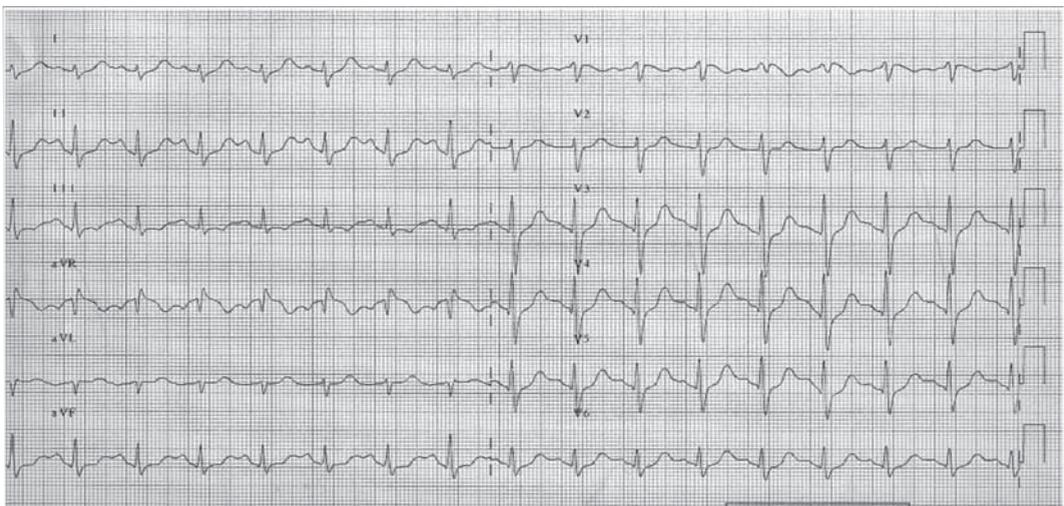


Figura 1.- Alargamiento del segmento QT

TABLA I

**MEDICAMENTOS MÁS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS EN EL
ALARGAMIENTO DEL QT**

ANTIARRÍTMICOS
quinidina, procainamida, disopiramida, sotalol, amiodarona, flecainida, tocainida
ANTIISTAMÍNICOS
ANTIBIÓTICOS
eritromicina
PSICOTROPOS
neurolépticos: fenotiacinas
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS
anafranil, imipramina, amitriptilina, maprotilina
OTROS
haloperidol, risperidona, fluoxetina

El mecanismo por el que el QT se alarga es múltiple; es el resultado de un efecto competitivo entre el bloqueo y la activación de las distintas corrientes del potasio en la membrana celular. Este bloqueo de los canales, sobre todo del potasio y del calcio tiene etiologías diversas. Es lo que se conoce como enfermedades del canal o canalopatías. Las enfermedades del canal, pueden ser primarias, con un componente genético la mayoría de las veces, o bien, secundarias a alteraciones estructurales miocárdicas o funcionales ⁽³⁾.

Las que más nos interesan en este capítulo son las secundarias ya que son las que van a contribuir a incrementar la toxicidad de algunos fármacos; siendo de enorme interés las anomalías iónicas, que así mismo, aumentan el efecto tóxico.

Puede existir una sensibilización especial en ciertos individuos en quienes, posiblemente por

un defecto genético de la función del canal, incluso con dosis bajas de algunos fármacos alargan su QT.

El QT puede prolongarse por acción directa de algunos fármacos que tienen en la repolarización su órgano diana, o por coexistencia de alteración iónica; hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia o por alteraciones del equilibrio ácido-base. Por lo que el alargamiento del QT puede ser debido a la presencia de agentes externos, alteraciones metabólicas del paciente crítico o potenciación de ambos ⁽⁵⁾. Los medicamentos más frecuentemente implicados se detallan en la Tabla 1.

Es conocido el bloqueo de los canales de potasio provocado por la metadona, con una clara relación de dependencia con la dosis pero también con un mecanismo genético relacionado con el gen HERG. Otros tóxicos no medicamen-

tosos también pueden producirlo, uno de ellos es el arsénico⁽⁶⁾.

Todas estas circunstancias han de tenerse presentes antes de iniciar el tratamiento del paciente con QT largo y controlarlas según el manejo habitual del paciente crítico para prevenir arritmias que pueden ser mortales y que erróneamente se pueden achacar a cardiopatía isquémica.

2.2.- ARRITMIAS VENTRICULARES

Pueden aparecer por diferentes mecanismos. El aumento de la excitabilidad puede ser absoluta o reactiva al enlentecimiento del sistema fisiológico de conducción, al alargamiento del QT o ser el resultado de varias de estas alteraciones.

El enlentecimiento de la conducción intraventricular, con bloqueo unidireccional, puede generar una reentrada que mantenga la taquicardia ventricular hasta llegar a la fibrilación ventricular y a la muerte súbita. Este, es un mecanismo fisiopatológicamente distinto y contrario en su manejo al de la taquicardia ventricular provocada por un aumento absoluto de la excitabilidad, lo que hace imprescindible su conocimiento.

La taquicardia ventricular bidireccional o polimórfica (cambia la morfología del QRS latido a latido) es otra de las arritmias ventriculares específicas presentes en el seno del paciente intoxicado. Son debidas a exceso de catecolaminas, intoxicación digitálica o trastorno hidroelectrolítico, y tienen especial gravedad y mortalidad si ocurren en un paciente con patología cardíaca

estructural previa. Son de difícil manejo y deben ser reconocidas de forma muy precoz.

La etiología de las arritmias ventriculares, en el contexto de la patología tóxica es muy compleja. La asociación de sustancias o patologías potenciadoras, (alteración estructural miocárdica) o incluso la arritmogenicidad intrínseca individual, son capaces de provocar inestabilidad eléctrica y de aumentar el riesgo de taquiarritmias ventriculares.

Algunos fármacos, sobre todo los excitadores directos como los simpaticomiméticos (cocaina, anfetamina, extasis) las producen como efecto directo de su toxicidad. El transmisor responsable suelen ser las catecolaminas. Así, se explica la mayor toxicidad cuando coexisten dos fármacos con el mismo mecanismo de acción, o si existe exceso de catecolaminas por otro motivo.

La inhalación de partículas y la polución del aire (contaminantes de los vehículos de motor, de las fábricas y de otros focos de combustión), se ha relacionado directamente con el aumento de la capacidad arritmogénica de algunas personas⁽⁷⁾. Así, sustancias como el monóxido de carbono, gases con sulfuro u otros son generadores de arritmias ventriculares por inhalación tóxica⁽⁸⁾.

2.3.- TORCIDAS DE PUNTA

Son taquicardias ventriculares caracterizadas por complejos QRS anchos con cambios de amplitud que parecen cambiar de eje y mantiene una frecuencia entre 200-250 latidos por minuto. Hoy se les considera un síndrome caracterizado por repolarización ventricular prolongada, QT largo y onda

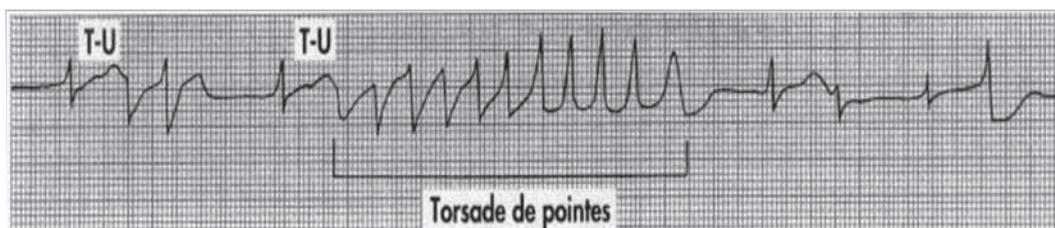


Figura 2.- Torcida de puntas

U prominente. Se desencadenan tras un complejo ventricular relativamente tardío sobre la base de RR lentos (Figura 2). Lo pueden producir todas las sustancias que producen bloqueo de los canales de K^+ y es frecuente en el contexto de alteraciones metabólicas del paciente crítico⁽⁹⁾.

2.4.- QRS ANCHO

El diagnóstico diferencial del ensanchamiento del QRS es complejo. Los trastornos en la conducción intraventricular pueden estar relacionados con; isquemia, hipoxia, trastornos electrolíticos, enfermedad genética o estructural, pero, también pueden ser de origen tóxico⁽¹⁰⁾. Los mecanismos por los que el QRS se ensancha en el contexto de una intoxicación son diferentes (Figura 3). El bloqueo de canales tipo IA de Na^+ es uno de los mecanismos fisiopatológicos más habitualmente implicados, fenómeno conocido como “quinidin like”. En esta situación, se prolonga la fase 0 de la despolarización con ensanchamiento de QRS en el ECG, la conducción se retrasa en ambas ramas, pero suele ser mayor en la derecha provocando desviación del eje a la derecha.

Los trastornos ECG y la gravedad del cuadro no siempre están directamente relacionados con los niveles del tóxico implicado. Interviene de forma muy especial la existencia de los otros

factores etiológicos, la presencia de una intoxicación múltiple e incluso factores individuales con componente genético.

El diagnóstico preciso del tipo de trastorno y la concreción de los factores asociados son los principales determinantes del tratamiento. Ante un trastorno de conducción debe tenerse siempre presente la posibilidad de la presencia de una intoxicación (que puede, o no, ser conocida).

Los tóxicos más frecuentemente implicados en este mecanismo son: antidepresivos tricíclicos (que pueden simular síndrome de Brugada), antiarrítmicos (sobre todo los de Clase I), anti-histamínicos (difenilhidramina, que posee efecto anticolinérgico y produce bloqueo de los canales rápidos de Na^+ en el sistema de His- Purkinje).

3.- ANTIARRÍTMICOS

Obviamente, uno de los principales grupos terapéuticos que tiene al corazón como órgano diana es de los antiarrítmicos. Son fármacos capaces de hacer desaparecer una arritmia de forma rápida, eficaz y mantenida, mediante una concentración sérica útil, pero no tóxica⁽¹⁾.

El mecanismo de acción de los antiarrítmicos es modificar, en todo o en parte, el potencial de acción

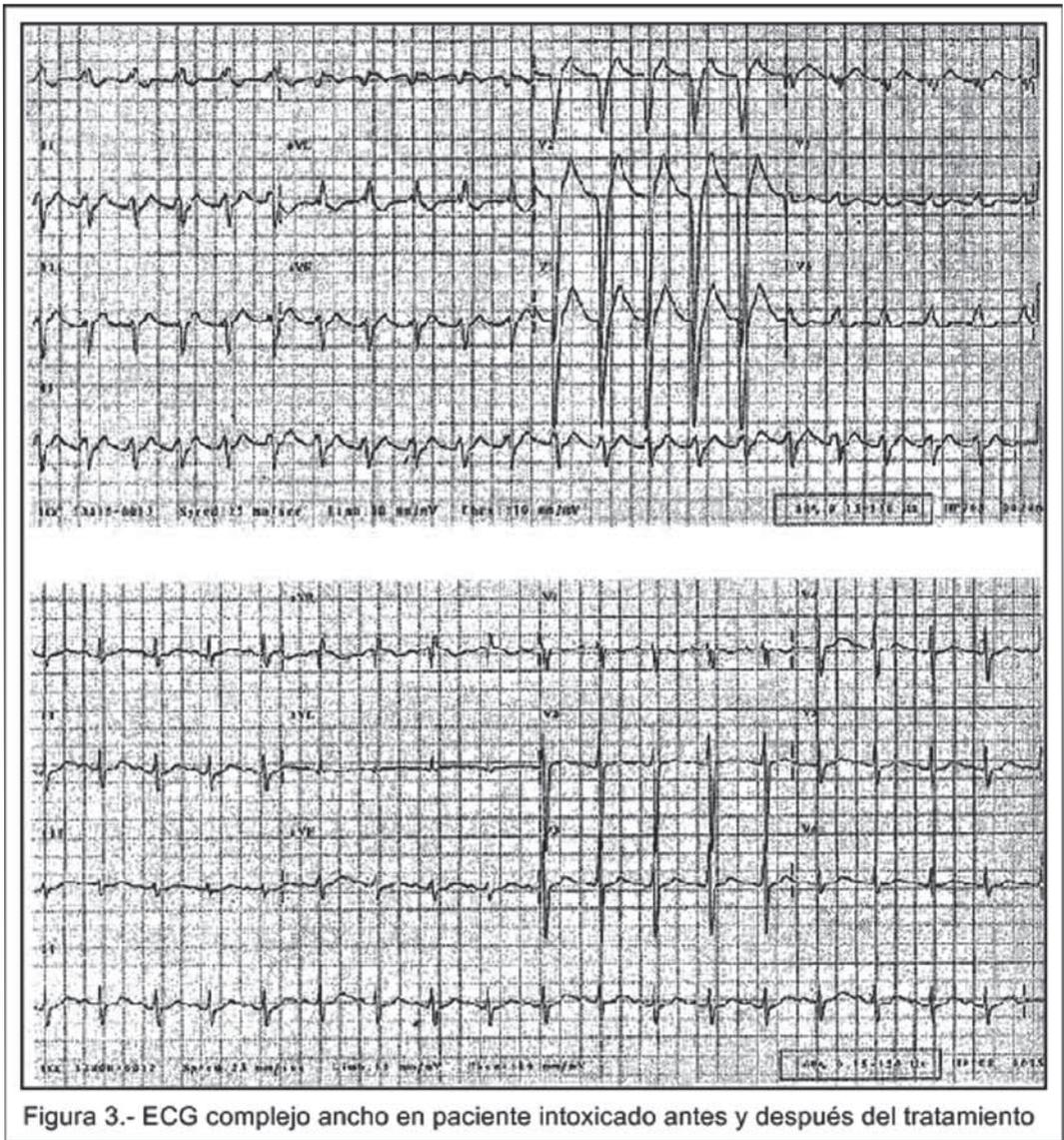


Figura 3.- ECG complejo ancho en paciente intoxicado antes y después del tratamiento

de membrana. El movimiento de los iones a través de la membrana celular produce una despolarización transitoria conocida como potencial de acción. Este potencial de acción tiene varias fases en cada una de las cuales está implicado el movimiento de uno o varios iones (Figura 4). El mantenimiento de este potencial de reposo necesita energía, aportada por el ATP;

y las circunstancias metabólicas deben ser favorables. En circunstancias de isquemia o alteración metabólica grave la ATPasa falla y este potencial de reposo no se mantiene.

El transporte de iones y de pequeñas moléculas orgánicas, a través de la membrana celular,

se consigue a través de proteínas transmembrana especializadas en el transporte de una o un grupo de moléculas. Estas proteínas son de dos grandes grupos proteínas transportadoras y proteínas de canal⁽¹¹⁾. Las proteínas transportadoras, realizan su función mediante cambios conformacionales que exponen el soluto a un lado y otro de la membrana. A este tipo pertenece la familia de ATPasas, incluida la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$, de enorme interés en la comprensión de la génesis de los mecanismos toxicológicos de los antiarrítmicos. Los antiarrítmicos actúan compitiendo con la entrada y salida iónica a través de la membrana celular; así inducen la pérdida de la capacidad de la célula cardíaca de mantener el potencial de acción y hacen al corazón más excitable y con conducción retrasada según actúe más en las células marcapasos o en las del sistema de conducción.

Las alteraciones del medio interno contribuyen a la disfunción celular; las que nos interesan en este capítulo, son las que van a dificultar el transporte de iones a través de la membrana celular y por lo tanto a competir con la función normal y con la acción de la sustancia tóxica. Principalmente son la hiper o hipopotasemia, las alteraciones del calcio, del magnesio y la acidosis.

El efecto tóxico de los antiarrítmicos, es la exageración de su acción terapéutica. Llamamos arritmogénesis o capacidad proarritmogénica, a la capacidad que tienen los antiarrítmicos de producir una arritmia nueva o aumentar la arritmia que pretenden evitar. Se trata de un fenómeno individual e impredecible. Sin embargo, existen factores de riesgo conocidos que aumentan la capacidad tóxica de los fármacos y que es necesario conocer al enfrentarnos al diagnóstico de

un paciente con intoxicación por antiarrítmicos. Estos factores dependen, unas veces, de la alteración estructural miocárdica (las miocardiopatías, sobre todo la isquémica), otras, son secundarios a alteraciones iónicas y del equilibrio ácido-base. Existen también factores genéticos que explican el poder arritmogénico de diferentes fármacos individualmente⁽¹²⁾.

La morfología de las arritmias más frecuentemente asociadas a la arritmogénesis son las torcidas de punta y las taquicardias ventriculares incesantes.

El mecanismo de producción de las diferentes arritmias es distinto. Las torcidas de punta se asocian a la administración de antiarrítmicos clase Ia. Su mecanismo de producción está relacionado con despolarizaciones precoces.

La taquicardia ventricular sostenida monomórfica ocurre en intoxicación por antiarrítmicos tipo Ic y su mecanismo de producción son las reentradas.

La extrasistolia supraventricular o ventricular frecuentes, sobre todo en el transcurso de tratamiento de arritmias supraventriculares, tiene mecanismos complejos y todavía no del todo explicados⁽¹³⁾.

Las arritmias lentas se explican por la prolongación de la repolarización.

Para entender la acción de los antiarrítmicos es necesario entender el mecanismo de formación de cada arritmia y la acción que se busca del fármaco en cada caso.

4.- TIPOS DE INTOXICACIÓN

4.1.- Intoxicación Aguda

La intoxicación aguda puede ocurrir en dos circunstancias distintas; sobredosificación e ingesta masiva intencionada o accidental.

Llamamos sobredosificación a la situación clínica en la que la utilización no correcta del

fármaco lleva a una mayor dosificación (situaciones adversas para uso de los fármacos antiarrítmicos). En este caso ocurre una exageración de la acción del fármaco por efecto tóxico. Las circunstancias en las que se ha producido pueden ser muy diferentes y deben ser precisadas en la historia clínica para su manejo posterior. La sobredosificación ocurre; o bien, porque la arritmia no sea bien conocida y el fármaco no sea el adecuado, o bien, porque no se haya valorado la posibilidad de que un trastorno o enfermedad

TABLA II
CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

CLASE I. ESTABILIZADORES DE MEMBRANA. BLOQUEAN EL CANAL RÁPIDO DEL Na^+
Tipo Ia. Alargan la duración del potencial de acción y el periodo refractario
Procainamida, disopiramida, quinidina
Tipo Ib. Acortan la duración del potencial de acción o no lo modifican. Cinética rápida
Lidocaina, mexiletina, tocainida, morizacina
Tipo Ic. Pocos cambios en el potencial de acción. Disminuyen la velocidad de conducción y pueden prolongar el período refractario. Cinética lenta
Propafenona, flecainida, encainida
CLASE II. BETABLOQUEANTES. BLOQUEAN RECEPTORES β-ADRENÉRGICOS
Propranolol, metoprolol, nadolol, atenolol, sotalol
CLASE III. BLOQUEAN CANALES DE K^+. ALARGAN LA REPOLARIZACIÓN. ANTIADRENÉRGICOS
Bretilio, amiodarona, sotalol, azimilida
CLASE IV. ANTAGONISTAS DEL Ca^{2+}. BLOQUEAN EL CANAL LENTO DEL Ca^{2+}
Verapamilo, diltiazem, bepridil
OTROS
ADENOSINA
Disminuye el automatismo. Acorta el potencial de acción auricular
DIGITAL
MAGNESIO
ATROPINA

previa la pueda agravar (alteraciones hidroelectrolíticas, edad avanzada, insuficiencia cardíaca, isquemia o fibrosis miocárdica), que pueden modificar la farmacocinética y farmacodinámica.

La ingesta aguda de una gran cantidad de fármaco con intento autolítico o de forma accidental, es la otra forma de producción de intoxicación. En este caso puede ocurrir en un paciente joven y previamente sano. Pueden ser asintomáticas.

Estas diferencias de toxicidad respecto a la sobredosificación y de las diferentes sustancias implicadas hacen que el manejo terapéutico sea muy distinto, lo que redundará en su interés para el médico que debe abordarlas. La clasificación en función de los mecanismos de acción de los antiarrítmicos se detalla en la Tabla 2 ⁽¹¹⁾.

5.- DIAGNÓSTICO

Los fármacos antiarrítmicos tienen características comunes que hacen que el abordaje inicial sea igual para todos ellos. Existe un estrecho margen terapéutico. No existe correlación entre los niveles séricos, los terapéuticos y los tóxicos. La efectividad y la toxicidad dependen del estado miocárdico previo. Tienen metabolitos activos capaces de ejercer efecto antiarrítmico y tóxico. Por todo ello, en el diagnóstico de la intoxicación por antiarrítmicos, el pilar fundamental es la clínica.

Los niveles séricos, habitualmente no disponibles, ayudan en alguna ocasión, pero no suelen ser determinantes en las decisiones del tratamiento, por lo que en ningún caso el tratamiento debe demorarse esperándolos.

6.- TRATAMIENTO

La mayoría de los aspectos de tratamiento también son comunes en la mayoría de las intoxicaciones por antiarrítmicos. El conocimiento de los antecedentes patológicos del paciente intoxicado es de vital importancia. La misma intoxicación tiene aspectos clínicos distintos si ocurre en un joven sano o en un enfermo anciano con patología cardíaca. Se debe normalizar el medio interno, sobre todo lo que hace referencia a trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base; y es fundamental el reconocimiento y tratamiento de la clínica (bien sea arrítmica o hemodinámica).

En pacientes asintomáticos en los que existe sospecha de intoxicación aguda por antiarrítmicos debe mantenerse al paciente monitorizado 24h. En general, deben evitarse los antiarrítmicos para el tratamiento de las arritmias tóxicas, sobre todo, antes de conocer el mecanismo generador de la arritmia.

Los antiarrítmicos menos tóxicos son: atropina (bradicardia), lidocaina (taquicardia ventricular) y betabloqueantes (taquicardia por hiperestimulación adrenérgica conocida).

6.1.- Bradicardia

El tratamiento de la bradicardia, sobre todo sinusal es la atropina iv a dosis de 1 mg y repetir según respuesta. En las torcidas de punta con bradicardia, el tratamiento de elección es la colocación de marcapasos provisional independientemente de la causa que la haya provocado, excepto en los casos de intoxicación digitálica,

en la que el uso de marcapasos puede aumentar la excitabilidad y generar arritmias ventriculares.

En taquicardias de complejo ancho, en las que existan dudas razonables de que sean ventriculares y necesite choque eléctrico, debe colocarse un marcapasos provisional como protección de la posibilidad de provocar una asistolia.

6.2.- Taquicardia sinusal

En todos los casos, probar inicialmente con benzodicepinas. En las taquicardias tóxicas suele ser suficiente ya que suelen ser por efecto de la hiperestimulación adrenérgica y generalmente que suele ser transitoria. En taquicardias más prolongadas o con clínica, pueden utilizarse los betabloqueantes por vía i.v u oral.

En las intoxicaciones por cocaína se ha de tener cautela a la hora de administrar betabloqueantes por la posible vasoconstricción⁽¹⁴⁾.

6.3.- QRS ancho

Es importante distinguir esta entidad de las arritmias ventriculares. El bicarbonato Na⁺ puede ser utilizado como antídoto, sobre todo en las intoxicaciones en las que están implicados fármacos con efecto quinidin-like.

6.4.- QT largo

El tratamiento del QT largo pasa por reconocer al agente etiológico. El empleo de magnesio puede actuar como tratamiento del QT largo, como antiarrítmico y como antídoto. Para su administración no es necesario que la magnesemia

sea baja, únicamente hay que tener cuidado en los pacientes con insuficiencia renal (1,5 g; 1 ampolla de Sulmetín en 5-10 cc que puede repetirse o/y seguir con perfusión de 6 ampollas en 500 cc de suero glucosado en 24 h. hasta normalización de QT o desaparición de las torcidas de punta)⁽¹⁴⁾.

6.5.- Hipotensión

Su tratamiento es difícil. Es importante precisar si la hipotensión depende del efecto vasodilatador periférico o del efecto inótrope negativo, que todos los antiarrítmicos poseen en mayor o menor medida. Se realizará ecocardiograma⁽¹⁵⁾ y medición de presiones y de gasto cardiaco⁽¹⁶⁾ mediante los distintos procedimientos de medida de que se disponga en cada unidad, catéter de arteria pulmonar o de Swan Ganz, PICCO, LIDCO etc.⁽¹⁷⁾. Ajustándose el tratamiento a las necesidades individuales.

6.6.- Aspectos específicos

6.6.1.- Antiarrítmicos de Clase I:

Son fármacos llamados estabilizadores de membrana. Se unen a lugares específicos del canal rápido del Na⁺ por lo que disminuyen el número disponible de canales para la despolarización en la fase 0. La despolarización se endentece, se ensancha el QRS y disminuye de la frecuencia en las células marcapaso (Figura 4)⁽⁴⁾. Estos antiarrítmicos se unen más, si el canal está activo (los canales se encuentran menos activos en diástole); si el enfermo está bradicárdico, la diástole es larga y la unión del fármaco al canal es pequeña, pero en taquicardia la diástole es corta, los canales están abiertos más tiempo y el fármaco es más efectivo y en caso de intoxi-

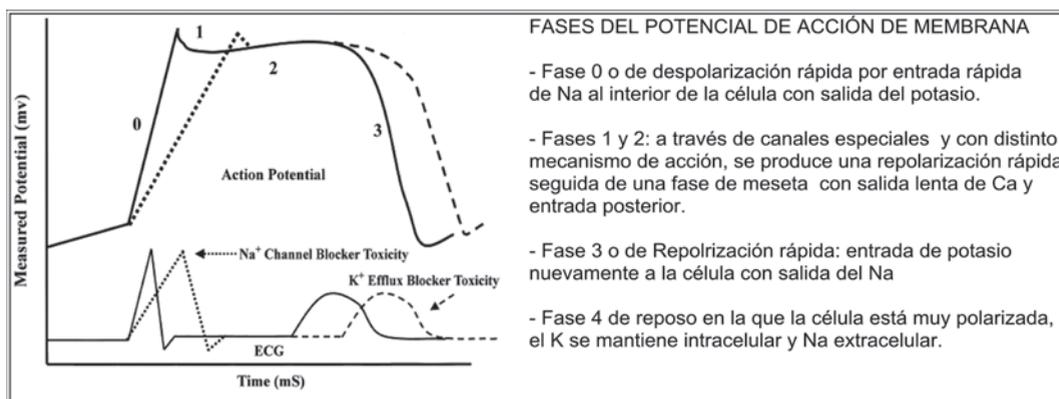


Figura 4.- Esquema del potencial de acción normal y con el efecto del estabilizador de membrana. Tomado de Holstege y col (4)

cación, mas tóxico⁽²⁾. Estos fármacos liberan el canal en relación al tiempo o al voltaje; lentamente si la despolarización es incompleta (aumentando la toxicidad; por ejemplo en situación de isquemia o en otras alteraciones metabólicas) siendo el efecto tóxico mayor. Este mecanismo de acción sobre los canales de Na⁺ es el que se llama quinidin-like.

Por ello, el mismo fármaco a la misma dosis es más o menos tóxico dependiendo del individuo y de las circunstancias clínicas de cada momento.

La forma de unirse y separarse del canal, más o menos rápida, hacen que este grupo de fármacos se divida en tres grupos: Ia, Ib, Ic. Todos tienen acción parasimpaticolítica y producen retención urinaria, visión borrosa y sequedad mucosa oral.

6.6.1.1.- Tipo Ia

Actúan sobre el sistema de conducción sin afectar el nódulo sinusal ni en el AV. Alargan la duración del potencial de acción y el periodo refractario. El tiempo en el que se separan del

canal es intermedio. Producen bloqueo intraventricular con QRS ancho (que debe ser distinguido de la taquicardia ventricular) o BAV e hipotensión arterial. Su cierto efecto bloqueante del canal del K⁺ hace que puedan alargar el período refractario, el QT y producir de torcidas de punta. Las arritmias de este grupo son muy graves y de manejo difícil.

El fármaco representante de este grupo es la quinidina. Tiene una buena absorción por vía oral, su vida media es de 5-8 h, circula muy unido a proteínas y su metabolización es hepática. Incrementa los niveles plasmáticos de digoxina por lo que su uso conjunto favorece la intoxicación de ambos fármacos y debe evitarse. Son ineficaces las maniobras de depuración renal y extrarenal.

Otros fármacos de este grupo son la procainamida (muy utilizada actualmente en el tratamiento de las taquicardias ventriculares). Es algo menos inotropo negativo que la quinidina. La disopiramida es el más inotropo negativo del grupo. Se elimina en un 60% por riñón por lo que en intoxicaciones graves es el único en el que

puede estar indicadas las técnicas de depuración extrarrenal.

6.6.1.2.- Tipo Ib

Los fármacos de este grupo, se unen y se liberan del canal de forma muy rápida y cuando el canal está inactivo, por lo que son más eficaces en frecuencia cardíaca rápida que en bradicardia. Se unen más en las células ventriculares y en situaciones de isquemia, lo que justifica que su principal indicación sean las arritmias ventriculares en procesos isquémicos agudos. Son menos efectivos en las arritmias supraventriculares, y menos tóxicos al bradicardizarse el paciente. Acortan algo o no modifican la duración del potencial de acción, por lo que actúan poco sobre la velocidad de conducción del nódulo sinusal y no modifican la duración del QRS.

La toxicidad en este grupo de fármacos es dosis dependiente. A dosis altas y rápidas pueden producir bloqueo de diferentes grados, incluso asistolia, y afectar también al sistema nervioso central con aparición de vértigo, somnolencia, confusión, convulsiones, coma e incluso parada respiratoria central (sobre todo en dosificación i.v excesiva accidental).

La tocainida es un potente agente antiarrítmico utilizado sobre todo para la extrasistolia ventricular, pero su uso está muy limitado por ser de los agentes con mayor poder arritmogénico. En intoxicación aguda el tratamiento es fácil al ser un agente que se absorbe bien por vía oral, su disponibilidad es cercana al 100%, se une poco a proteínas y su eliminación es buena por vía renal, lo que hace que la eliminación forzada sea

posible e incluso que pueda ser utilizada la diálisis en sobredosificaciones graves.

La mexiletina acorta la duración del potencial de acción y el período refractario de las fibras de Purkinje pero no las del nódulo sinusal. Por vía oral, es eficaz en el tratamiento de las arritmias ventriculares pero es excesivamente tóxico y arritmogénico. Posee gran capacidad bradicardizante, sobre todo en presencia de disfunción o enfermedad del nódulo sinusal, da lugar a la aparición de nuevos focos ectópicos, por lo que su uso debe quedar reservado a casos muy excepcionales y con gran control. No modifica el QT. Las arritmias debidas a su toxicidad son de muy difícil control. Al ser su metabolización hepática, no es útil la vía renal para su eliminación. La monitorización de niveles séricos es poco útil para controlar su toxicidad.

La lidocaina es el fármaco de primera línea en el tratamiento de las arritmias ventriculares, principalmente las secundarias a cardiopatía isquémica aguda. Se utiliza sólo por vía intravenosa. Su corta vida media le hace ser bien tolerado y de fácil manejo en las UCIs. En caso de intoxicación la supresión de la perfusión suele ser suficiente.

6.6.1.3.- Tipo Ic

Presentan una cinética muy lenta permaneciendo varios segundos unidos al canal de Na⁺. Producen pocos cambios en el potencial de acción, disminuyen la velocidad de conducción y pueden prolongar el período refractario, ensanchan el QRS también en ritmo sinusal. Esta capacidad de deprimir la conducción, hace que

tengan poder arritmogénico favoreciendo las reentradas, sobre todo en pacientes isquémicos o con patología cardíaca previa.

Su principal indicación son las taquicardias paroxísticas (mecanismo de producción por re-entrada), en intoxicación aguda o crónica, son capaces de prolongarlas o incluso de crear otras. Esto hace difícil el diagnóstico diferencial entre su efecto tóxico o su ineficacia. Son poco tóxicos en sobredosificación en corazón sano.

La propafenona alarga la conducción a nivel del nódulo AV y en el ventrículo, lo que se manifiesta en el ensanchamiento del QRS, bloqueo de rama y perpetuación de reentradas. Es eficaz para el tratamiento de taquiarritmias ventriculares y auriculares refractarias y en la prevención de la taquicardia supraventricular debidas a reentrada. Tiene poca toxicidad en ausencia de cardiopatía estructural pero ejerce un efecto inotropo negativo intenso en pacientes con cardiopatía isquémica o disminución de la fracción de eyección. Además de sus efectos bloqueantes del canal del Na^+ tiene efecto betabloqueante y bloqueante de los canales del calcio. La clínica de la intoxicación es fundamentalmente cardíaca pero está descrita la aparición de convulsiones como manifestación de la intoxicación aguda. Su utilización por vía parenteral debe ser con precaución y monitorizando el ECG.

Se absorbe por vía oral de forma rápida, con biodisponibilidad variable según los preparados. Tiene un alto volumen de distribución y circula en plasma muy unida a proteínas, por todo ello no están indicadas las medidas de extracción renal ni extrarenal en casos de intoxicación grave.

Su metabolismo es hepático muy lento por la vía del citocromo P450, este tipo de metabolización está determinado de forma genética existiendo un 7% de la población que son metabolizadores pobres, por lo que a igualdad de dosis de tratamiento tienen más altos los niveles de propafenona que el resto de la población. Además son muchos los fármacos que tienen esta vía metabólica lo que hay que considerar a la hora de la dosificación y ante posibles intoxicaciones, por lo que a interacciones se refiere.

La flecainida está indicada en la supresión de las arritmias ventriculares, su uso se restringe debido a sus potentes efectos proarritmogénicos.

La ajmalina utilizada por vía intravenosa (iv) para frenar las taquiarritmias del Síndrome de Wolf-Parkinson-White, tiene una vida media muy corta, por lo que la intoxicación es difícil.

6.6.1.4.- Tratamiento específico

El bicarbonato Na^+ a dosis altas actúa como antídoto en las intoxicaciones por antiarrítmicos clase I y en todas las intoxicaciones con efecto quinidin-like.

Los incrementos en suero de la concentración de bicarbonato Na^+ , revierten los efectos tóxicos de estos fármacos, a través de un mecanismo no claro pero seguramente competitivo a nivel del canal, por lo que este tratamiento es muy útil.

Su utilización está indicada, como primer escalón de tratamiento, en todos los casos de intoxicación grave por fármacos de este grupo. Para desplazar el tóxico del canal se necesitan

dosis altas de bicarbonato Na^+ , se debe alcanzar un pH cercano a 7,60 con estricto control clínico en UCI ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾.

6.6.2.- Intoxicación por antiarrítmicos Clase II (Betabloqueantes)

Se trata de una intoxicación no demasiado frecuente pero muy grave. El bloqueo de los receptores beta miocárdicos modifica el flujo de calcio intracelular. La síntesis de AMP cíclico (que se realiza por la interacción de la molécula beta adrenérgica y su receptor); está bloqueada y provoca una disminución de la producción del AMP cíclico intracelular, que a su vez, es facilitador de la entrada de calcio al interior de la célula. Se produce así su efecto inotrópico negativo ⁽²⁰⁾. Se consigue además el bloqueo de la acción de las catecolaminas sobre sus receptores, dis-

minuyendo la frecuencia cardíaca. La arritmia tóxica fundamental es la bradicardia por enlentecimiento de la conducción a cualquier nivel, incluidos el nódulo sinusal y en el aurículo ventricular. Los betabloqueantes son un grupo farmacológico heterogéneo, con importantes diferencias farmacodinámicas y el bloqueo que producen puede ser selectivo, o no, de los receptores cardiacos o β_1 , lo que diferencia los betabloqueantes en cardioselectivos o no cardioselectivos. Algunos tienen, a bajas dosis, un efecto estimulante de los receptores; este efecto es conocido como actividad simpaticomimética intrínseca (ISA).

Unos son liposolubles, con baja biodisponibilidad, metabolismo hepático y alta unión a proteínas. Otros son hidrosolubles, casi sin efecto de primer paso, biodisponibilidad alta y presentan

TABLA III
BETABLOQUEANTES: CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

NOMBRE GENÉRICO	SELECTIVIDAD	ISA	LIPOSOLUBILIDAD	VASODILATADOR	OTRA ACCIÓN
acebutol	β_1 +	+	+	+	-
atenolol	β_1 +	0	0	0	via venosa
bisoprolol	β_1 ++	0	+	0	-
carvedilol	β_1 +, α	0	+	++	-
esmolol	β_1 +	0	0	+	acción rápida
labetalol	β_1 , β_2 , α	0	++	++	via venosa
metoprolol	β_1 +	0	++	0	-
oxprenolol	β_1 , β_2	0			-
propranolol	β_1 , β_2	0	+++	0	-
sotalol	β_1 , β_2	0	0	0	antiarrítmico III
timolol	β_1 , β_2	0	0	0	-

niveles sanguíneos más estables sin variación por patologías como la insuficiencia hepática o la hipoproteïnemia. La eliminación es renal. Su toxicidad debe evaluarse desde un punto de vista doble; por un lado tienen toxicidad de clase (por ser betabloqueantes), y por otra, la toxicidad específica que depende de las características particulares de cada principio activo y preparado. En la Tabla 3 se describen las diferentes particularidades entre betabloqueantes ⁽¹¹⁾.

El atenolol es muy cardiosselectivo e hidrosoluble, no sufre efecto de primer paso, su efecto clínico y tóxico, está muy relacionado con los niveles plasmáticos alcanzados, y varía poco interpersonalmente, lo que hace fácil su dosificación. Tiene poca unión a proteínas y su eliminación es renal. Se puede dar por vía intravenosa. Es muy utilizado y bien tolerado. La clínica de la intoxicación aguda es bradicardia e hipotensión. En caso de intoxicación grave puede utilizarse la vía renal o la diálisis para su eliminación.

El bisoprolol ⁽²⁰⁾ es un betabloqueante muy selectivo, que combina propiedades β_1 adrenérgicas y agonistas β_2 con lo que se reduce al máximo el riesgo de vasoconstricción y broncoconstricción. Presenta propiedades comunes a los hidro y liposolubles. Tiene una alta biodisponibilidad y una vida media larga. Su eliminación es 50% hepática y 50% renal. No puede utilizarse por vía endovenosa.

El propanolol no es cardiosselectivo, es bloqueante β_1 y β_2 es liposoluble por lo que su biodisponibilidad inicial es baja, tiene una alta unión a proteínas y un gran volumen de distribu-

ción. Una vida media muy corta por lo que debe administrarse varias veces al día. Puede darse por vía venosa. Tiene, además, capacidad estabilizadora de membrana por producir bloqueo de las corrientes de Na^+ . Puede producir reacciones adversas en el S.N.C. En caso de intoxicación grave, la hipotensión es de origen cardiaco y periférico; y no son útiles las técnicas de eliminación renal ni extrarenal.

El labetalol es un antagonista específico β_1 $\beta_2\alpha_1$, sin efecto agonista parcial, tiene importante efecto vasodilatador por tener un efecto bloqueante α muy superior al efecto β . Es liposoluble. Su eliminación fundamental es hepática. No son útiles las medidas de depuración renal o extrarenal. Su efecto tóxico fundamental es la hipotensión arterial por vasodilatación, por lo que el tratamiento debe incluir fármacos vasoconstrictores preferentemente sobre los inotrópicos.

El carvedilol es un betabloqueante no selectivo sin actividad simpaticomimética intrínseca. Al ser un bloqueante selectivo del receptor α_1 postsináptico es un potente vasodilatador. Tiene una baja biodisponibilidad debido a su mecanismo de primer paso, es muy liposoluble y tiene una alta unión a proteínas. No son útiles las medidas de eliminación renal ni extrarenal en caso de intoxicación.

El sotalol tiene efecto quinidin-like y puede producir torcidas de punta.

En general, la intoxicación o sobredosificación por betabloqueantes se sospecha por las manifestaciones clínicas, pero dada su poca es-

pecificidad es imprescindible la valoración de la historia clínica. Deben contemplarse factores como comorbilidad y tratamientos asociados. La clínica común a todas las intoxicaciones por betabloqueantes es la combinación de dos síntomas fundamentales bradicardia grave e hipotensión. La disminución de la frecuencia debe tomarse como el síntoma guía. Frecuentemente suele ser bradicardia sinusal pero pueden existir también alteraciones de la conducción intrasinusal, auriculoventricular e intraventricular.

6.6.2.1.- Tratamiento general de la Intoxicación por betabloqueantes

La atención al paciente con intoxicación grave, demostrada, por betabloqueantes debe hacerse en una Unidad de Cuidados Intensivos, independientemente de la dosis ingerida. El tratamiento se indica por la gravedad de la clínica (Evidencia D) o por la coexistencia en la intoxicación de antagonistas del calcio u otros antiarrítmicos (evidencia C). En el caso de ingesta de preparados de acción lenta la descontaminación digestiva mediante carbón activado está indicada (evidencia A) ⁽²¹⁾. En los preparados sin enlentecimiento de la absorción la recontaminación digestiva estaría indicada en la primera hora postingesta. Técnicas de depuración extrarenal no son efectivas, excepto en los principios hidrosolubles.

El tratamiento sintomático es inespecífico; y consiste en medidas de mantenimiento del medio interno corrigiendo todos los trastornos iónicos. En pacientes asintomáticos, con sospecha de ingestión alta dosis, deben monitorizarse frecuencia de pulso y tensión arterial al menos durante 6 horas si el preparado es de acción

rápida y hasta 12 si lo es de acción lenta (evidencia D).

La bradicardia extrema se intentará revertir con Atropina iv. (1mg repetida hasta 3 dosis) seguida de perfusión de isoproterenol. En casos extremos puede valorarse la colocación de un marcapasos transitorio.

La hipotensión es el efecto tóxico mas grave, su gravedad es variable en función del preparado implicado en la intoxicación; se empleara monitorización con ecocardiografía o catéter en arteria pulmonar para valoración del inotropismo y de las presiones intracavitarias. Es muy importante determinar la necesidad de infusión de líquidos y fármacos vasoactivos durante la evolución del cuadro. La hipotensión grave con bradicardia se tratará con noradrenalina y/o dopamina con las dosis necesarias para revertir el efecto. Si existe un importante compromiso inotrópico negativo, puede utilizarse el levosimendan asociado a noradrenalina. Al estar los receptores β bloqueados, el efecto de β agonistas, como la dobutamina, es poco eficaz.

En caso de fallo de estas medidas, en intoxicaciones graves puede utilizarse tratamiento específico antidótico con glucagón. Este antídoto ejerce una acción inotropa positiva por estimulación de la producción de AMP cíclico, siendo capaz de producir la formación de APC cíclico, por un mecanismo no mediado por los receptores β . Las dosis a administrar son 50-150 ng/kg iv en bolo, seguido de infusión de 1 a 5 mg/h, hasta revertir el efecto tóxico ⁽¹⁴⁾. El principal efecto adverso del glucagón puede ser una ligera hiperglucemia fácilmente reversible.

6.6.3.- Intoxicación por antiarrítmicos Clase III

Bloquean los canales del potasio por lo que alargan la repolarización, el cuadro clínico tóxico es la aparición de QT largo y posibilidad de aparición de arritmias ventriculares.

La amiodarona por su cinética, es un fármaco con poca posibilidad de intoxicación aguda. Su absorción oral es muy lenta, tiene una gran unión a proteínas y un gran volumen de distribución. La toxicidad es sobre todo crónica, en tomadores habituales. Están descritas lesiones dérmicas, pulmonares y hepatitis graves. En sobredosificación por intento de autólisis y en fase muy precoz, puede intentarse el lavado gástrico y el carbón activado

El sotalol prolonga la duración del potencial de acción por bloqueo de la corriente de K^+ con inhibición selectiva de subcorriente rápida. Tiene también acción betabloqueante no selectiva por lo que se estudia en los dos grupos de fármacos. Absorción oral, con alta biodisponibilidad y poca unión a proteínas. Su eliminación es urinaria sin metabolitos. Puede producir bradicardia extrema y QT largo con torcida de punta. En intoxicaciones graves, la hemodiálisis puede ser útil.

6.6.4.- Intoxicación por antiarrítmicos Clase IV (Antagonistas del calcio)

Se trata de una intoxicación muy grave y de difícil manejo puesto que el calcio es necesario para la contracción miocárdica, para mantener el automatismo, la conducción y el tono vascular.

El bloqueo de los canales de calcio (tipo L) provoca disminución del inotropismo e hipotensión arterial. La fisiopatología de la hipotensión arterial se explica por un lado; por el inotropismo negativo y por otro; al aumento de la vasodilatación periférica.

En función del agente utilizado la toxicidad es diferente. Así, si el implicado es el diltiacen o el verapamil predomina la bradicardia e hipotensión, y si el implicado es el nifedipino o similar, existe gran hipotensión arterial sin bradicardia ⁽²²⁾.

La sospecha de ingestión en paciente asintomático, obliga a su monitorización durante 6 o 24 horas en dependencia de que el preparado ingerido sea de acción corta o larga y sobre todo si el implicado es Verapamil (Evidencia D) ⁽²³⁾. Se mantendrá el medio interno corrigiendo todos los trastornos iónicos. Para el tratamiento de la hipotensión puede ser necesaria la medida de presiones endocavitarias y resistencias periféricas para aplicación de líquidos y drogas vasoactivas ⁽¹⁷⁾.

El verapamil puede producir edema de pulmón no cardiogénico, por un mecanismo inmunogénico no del todo conocido, lo que complica todavía más el diagnóstico del cuadro y exige mayor precisión en las medidas de control hemodinámico. La mayoría son accidentales y asintomáticas. El tratamiento es sintomático. Se recomienda observación monitorizando tensión arterial y pulso durante 24h ⁽²⁴⁾.

La intoxicación por antagonistas del calcio, es muy poco frecuente en niños lo que hace que la experiencia en su manejo sea poca.

Se practicará descontaminación del tubo digestivo con lavado y carbón activado, si la ingestión ha sido reciente (4 h), en los preparados retard pueden ser algo más tardías.

El antídoto de estas intoxicaciones es la administración de calcio y además, será siempre útil siempre que exista hipocalcemia agravante del cuadro. La administración de calcio revierte la depresión del sistema de conducción, tanto a nivel del nódulo sinusal como del aurículo ventricular; aumentando también la tensión arterial. El calcio favorece la eficacia de la atropina en bradicardia tóxica. Se empleará en forma de Cloruro Cálcico 1g cada 15 minutos hasta 4 dosis. Mantenimiento 2g/h; o bien en forma de Gluconato Cálcico 200-300 mg iv en 100 cc de glucosado en 10 minutos y seguir a 2 mg/h en perfusión continua ⁽¹⁴⁾.

6.6.5.- INTOXICACIÓN DIGITÁLICA

La intoxicación con intenciones suicidas por digital es la más frecuente en adultos; y la accidental (poco frecuente) es la forma de presentación más frecuente en niños ⁽²⁵⁾.

En tomadores crónicos puede existir intoxicación digitálica por dosis errónea, por interacción con otros fármacos y por algunas circunstancias agravantes, sobre todo edad avanzada, hipopotasemia, insuficiencia renal y cardíaca. En estos casos hablaríamos preferentemente de sobredosificación de digital más que de intoxicación aguda, pero ambos conceptos se usan rutinariamente de forma sinónima.

La digital, se une a un receptor específico en la superficie extracitoplasmática de la subunidad α de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa de forma reversible. De esta manera inhibe la ATPasa de la membrana celular, impidiendo el transporte activo de Na^+ y K^+ a su través. La mayor concentración de Na^+ intracelular dificulta la salida de Ca^{++} que también aumenta en el interior de la célula. La digital aumenta la fase 4 del potencial de acción, reduce la velocidad de conducción y aumenta el automatismo de focos habitualmente no activos o ectópicos. El incremento del automatismo de focos habitualmente en reposo es la principal causa de las arritmias.

Es inotropo positivo debido a que aumenta la concentración de Ca^{++} en el citosol durante la sístole. Es cronotropo negativo en parte por efecto vagal y en parte por acción directa en el nódulo aurículo ventricular.

La absorción es buena por vía oral, con una disponibilidad cercana al 100%. Se elimina por riñón hasta un 60%. Sólo un 1% de la digoxina total es circulante debido a su alto volumen de distribución 6-10 L/Kg en el adulto. La vida media es 36 horas.

La intoxicación digitálica se sospecha por la clínica. Existe una clínica general relacionada con la acción vagotónica, en la que predominan las náuseas, vómitos y diarreas. La toxicidad fundamental radica en la aparición de arritmias de difícil manejo.

Pueden existir arritmias por aumento del automatismo auricular; extrasístoles o taquicardia auricular; o del ventricular; extrasístoles, taqui-

cardia e incluso torcidas de punta o fibrilación ventricular ⁽²⁶⁾. El efecto sobre la conducción miocárdica unido a la acción vagotónica es el responsable de la bradicardia extrema, el bloqueo A-V o el bloqueo de la conducción intraventricular, pudiendo aparecer conducción aberrada.

En tomadores crónicos, la aparición de cualquier arritmia nueva debe hacer sospechar la presencia de una intoxicación digitálica.

La digoxinemia añade datos a la clínica, pero, el tratamiento depende de la clínica más que de los niveles séricos. En general, si la digoxinemia es inferior a 1ng/ml excluye la intoxicación aguda (pueden existir signos clínicos en tomadores crónicos con digoxinemia en rango terapéuticos). Si está entre 1ng/ml y 2 ng/ml, apoya los datos clínicos. Los niveles superiores a 2 ng/ml confirman el diagnóstico clínico

En función de las combinaciones entre la clínica que presente el paciente y la digoxinemia, distinguiremos tres grupos de pacientes.

INTOXICACIÓN SOSPECHADA; paciente potencialmente expuesto a digital pues la toma habitualmente o ha sido encontrado en un escenario sospechoso. No tenemos analítica o los niveles son inexistentes. En presencia de clínica compatible, es importante recordar que pueden existir signos de intoxicación digitálica en tomadores de hierbas medicinales ⁽²⁷⁾.

INTOXICACIÓN PROBABLE; la clínica es compatible y existen niveles de digoxina en sangre que confirman la exposición del paciente al fármaco. La catalogación como situación tóxi-

ca depende de la clínica y de las circunstancias de cada enfermo. Los niveles plasmáticos serán tóxicos o terapéuticos en función de que el enfermo esté sintomático o asintomático.

INTOXICACIÓN CONFIRMADA; existen datos concluyentes, hay clínica y la digoxinemia es definitivamente alta y estableciendo el diagnóstico también analítico.

6.6.5.1.- Tratamiento de la intoxicación digitálica

La mayor eficiencia terapéutica se obtiene del diagnóstico precoz, que no siempre es fácil debido a la poca especificidad de la clínica. Puede estar indicada la evacuación gástrica muy precoz. Se deberá mantener el potasio en cifras en torno a 4,5 mEq/l. Si existe insuficiencia renal puede existir indicación de hemodiálisis o hemodiafiltración, no para eliminar la digital, sino para aminorar su efecto tóxico por el desbalance iónico. Es imprescindible corregir las alteraciones del medio interno (acidosis, hipoxia, isquemia) para disminuir la toxicidad digitálica.

La clínica digestiva es poco importante y necesita tratamiento sintomático. Puede contribuir a la deshidratación y la alteración del medio interno por lo que hay que evitar especialmente la deshidratación.

Los antiarrítmicos de elección en el manejo de las arritmias en el contexto de la intoxicación digitálica son la lidocaina y la fenitoina. La desfibrilación eléctrica debe ser evitada. En casos extremos puede ser necesario el marcapasos transitorio ⁽²⁸⁾.

El tratamiento antidótico con anticuerpos antidigital se emplea desde 1976, sobre todo para tratamiento de las arritmias graves en el contexto de intoxicación aguda. Se trata de fragmentos Fab antidigital que se unen a la digital circulante. Se crea un complejo Fabantidigital-digital con lo que disminuye el nivel de digital circulante. Se origina un gradiente de concentración entre los tejidos y el torrente sanguíneo, que fuerza la salida de la digital de los tejidos que sigue uniéndose al antídoto. El complejo formado es inactivo y excretable por el riñón ⁽²⁹⁾.

La indicación de los anticuerpos antidigital es el control de las arritmias potencialmente mortales que no se controlan con el tratamiento médico en la intoxicación digitálica comprobada. Otros factores de mal pronóstico, que cuando coexisten aconsejan también la utilización del antídoto serían; la hiperkaliemia superior a 6 mEq/l, digoxinemia >15 ng/ml y la coexistencia de enfermedades o situaciones vitales de alto riesgo como por ejemplo la edad avanzada y la miocardiopatía previa ⁽³⁰⁾.

En niños se recomienda la utilización del anticuerpo antidigital, si han ingerido más de 0,3 mg de digoxina por kilo de peso, si tienen una digoxinemia \geq 6,4 nmol/litro, o bien, si presentan arritmias incontrolables. Los adolescentes y los niños con patología cardíaca previa son más sensibles a la digital y pueden necesitar tratamiento con anticuerpos con ingestas menores y con niveles séricos más bajos. Como en el adulto, la indicación es clínica. Los anticuerpos se utilizan para el control de las arritmias ⁽²⁵⁾.

No existen contraindicaciones para la utilización del antídoto que ha demostrado ser muy eficaz en el manejo de las arritmias. El único inconveniente real, es su elevado precio. Debe utilizarse sólo cuando la indicación está bien establecida. Debe centralizarse su almacenamiento en algún centro de referencia toxicológica, que sea conocido por todas las unidades de tratamiento urgente (UCIs). Debemos recordar que la intoxicación no es muy frecuente y que el anticuerpo antidigoxina tiene una elevada caducidad. Otro inconveniente que se le ha atribuido es el desencadenamiento de insuficiencia cardíaca, esta complicación puede ser tratada con otros fármacos.

La presentación de los anticuerpos antidigoxina es en viales de 40 mg para utilización por vía venosa. La administración tiene tres pautas.

- 1.- Si se conocen los niveles de digoxina se darán 80 mg de anticuerpo por 1 ng/ml de digoxina en sangre.
- 2.- Si se conoce la cantidad ingerida se dan 48 mg por cada 1 mg de digoxina ingerida.
- 3.- Si no se tiene ninguna de estas referencias se dan 480 mg.

En todos los casos se dará una dosis única, pudiéndose repetir si la respuesta ha sido buena pero no del todo consistente. La respuesta inicial se obtiene en un tiempo medio de 19 minutos y la completa entorno a 90 minutos. En el supuesto de no obtener ninguna respuesta debe replantearse el diagnóstico.

6.6.6.- INTOXICACIÓN POR ADENOSINA

La adenosina disminuye la velocidad de conducción en el nudo AV y aumenta el periodo refractario auricular; por lo que está indicada en las taquicardias por reentrada que afectan al nudo A-V y para diferenciar las taquicardias supraventriculares de QRS ancho.

Activa los canales celulares de K^+ de forma parecida a la de la acetilcolina y por tiempo muy breve. Puede producir parada sinusal transitoria, pero es difícil que se produzca intoxicación por este fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Net A, Marruecos L. Intoxicaciones agudas graves. Barcelona, Ars Medica, 2006.
2. Goldfrank's: Toxicologic Emergencies 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 724-40. 2002.
3. Gussak I, Litwin J, Kleiman R, Grisanti S, Morganroth J. Drug-Induced Cardiac Toxicity: Emphasizing the Role of Electrocardiography in Clinical Research and Drug Development *Journal of Electrocardiology* 2004 Vol. 37 No. 1
4. Holstege C, Baer A, Brady W J, "The electrocardiographic toxidrome: the ECG presentation of hydrofluoric acid ingestion" *The American Journal of Emergency Medicine*. March 2005 Volume 23 Number 2
5. Ridruejo Saez R, Zalba Etayo B, Civeira Murillo E, Montes Castro N, Munárriz Hinojosa J. Síndrome de QT largo adquirido en pacientes ingresados en UCI. *Medicina Intensiva* 2005; 29: 379-383.
6. Ortega Carnicer J, Ruiz Lorenzo F, Mañas García D y Ceres Alabau F. Torsades de Pointes precoces y elevación de troponina I debidas a intoxicación aguda por arsénico. *Med Intensiva*.2006; 30: 77-80.
7. Dockery DW, Luttmann-Gibson H, Rich DQ, Link MS, Mittleman MA, Gold DR, Koutrakis P, Schwartz JD, Verrier RL. Association of Air Pollution with Increased Incidence of Ventricular Tachyarrhythmias Recorded by Implanted Cardioverter Defibrillators *Environ Health Perspect*. 2005; 113: 670-674.
8. Henry CR, Satran D, Lindren B, et al. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *JAMA* 2006; 295:398-402
9. Kymizakis DE, Chimona TS, Kanoupakis EM, Papadakis CE, Velegrakis GA, Helidonis ES. QT prolongation and torsades de pointes associated with concurrent use of cisapride and erythromycin. *Am. J. Otolaryngol*; . 2002; 23: 303-307.
10. Montaban-Kooistra, Wilma E, Van den Berg Maarten P, Tulleken Jaap E, Ligtenberg Jack J.M, Meertens Lohn H.J.M. Zijlstra Jan G, Brugada electrocardiographic pattern elicited by cyclic antidepressants overdose. *Intensive Care Med* 2006; 32: 281-285
11. Braunwald . *Heart Disease. A Textbook*.5th De.Saunders 1997
12. Roden DM, Anderson ME. Proarrhythmia. *Handb Exp Pharmacol*. 2006;171:73-97.
13. Levine JH, Morganroth J, Kadish AH. Mechanisms and risk factors for proarrhythmia with type Ia compared with Ic antiarrhythmic drug therapy. *Circulation*. 1989; 80:1063-9.
14. Nogue Xarau Santiago *Intoxicaciones Agudas: Protocolos de Tratamiento*. Morales y Torres Editores 2003.
15. J.M^a Ayuela, J.M. Lopez Perez, M Fiol. *Ecocardiografía en el paciente crítico*. Springer- Verlag Ibérica 2000.
16. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41:1797-1804.

17. Rhodes A. Are the less invasive techniques for monitoring cardiac output as accurate as the pulmonary artery catheter? Haemodynamic monitoring in shock and implications for management 8^o International Consensus Conference. Paris 2006.
18. Bou-Abboud E, Nattel S. Relative role of alkalosis and sodium ions in reversal of Class I antiarrhythmic drug-induced sodium channel blockade by sodium bicarbonate. *Circulation* 1996; 94: 1954-1961.
19. Sharma AN, Hexdall AH, Chang EK, Nelson LS, Hoffman RS, Diphenhydramine-Induced Wide Complex Dysrhythmia Responds to Treatment With Sodium Bicarbonate *Am J Emerg Med* 2003; 21:212-215.
20. Cardona M, Montori E y Nogue S. Intoxicación grave por Bisoprolol: necesidad de un tratamiento multidireccional. *Rev Toxicol* 2005; 22: 209-211.
21. Wax PM, Erdman AR, Chyka PA, Keyes DC, Caravati EM, Booze L, Christianson G, Woolf A, Olson KR, Manoguerra AS, Scharman EJ, Troutman WG. Beta blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005; 43:131-146.
22. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev*. 2004; 23:223-238.
23. Olson KR, Erdman AR, Woolf AD, Scharman EJ, Christianson G, Caravati EM, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS, Keyes DC, Chyka PA, Troutman WG; American Association of Poison Control Centers. Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005; 43: 797-822.
24. Belson M, Gorman Sue E, Sullivan Kevin, and Geller Robert J. Calcium Channel Blocker Ingestions in Children *Am J Emerg Med* 2000;18: 581-586.
25. Woolf AD; Wenger T; Smith TW; Lovejoy FH. The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1739-1744.
26. Ma G, Brady WJ, Pollack M, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: Digitalis toxicity *Journal of Emergency Medicine*. 2001; 20: 145-152.
27. Barrueto F Jr, Jortani SA, Valdes R Jr, Hoffman RS, Nelson LS Cardioactive steroid poisoning from an herbal cleansing preparation. *Ann emerg Med*. 2003; 41: 396-399.
28. Menduina MJ, Candel JM, Alamitos P, Gómez FJ, Vilchez J. Bidirectional Ventricular Tachycardia due to Digitalis Poisoning *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 991- 993.
29. Antman E, Wenger T, Butler V, Haber E, Smith T. Treatment of 150 Cases of Life-Threatening Digitalis Intoxication with Digoxin-specific Fab Antibody Fragments. Final Report of a multicenter Study. *Circulation*. 1990; 81: 1744-1752.
30. Salvado Perez E, Pajaron Guerrero M, Nogue Xarau S, Bragulat Bair E. Fatal digitalis poisoning. *Rev Clin Esp*. 2005; 1:43-4.

INTOXICACIONES POR COLCHICINA, ISONIACIDA, TEOFILINA Y CLOROQUINA

Marruecos Ll, Morán I, Baldirà J, Nuñez K.

1.- INTRODUCCIÓN

En este capítulo se revisan cuatro intoxicaciones agudas por fármacos que tienen en común su potencial gravedad, su estrecho margen entre las dosis terapéuticas y las dosis tóxicas y su difusión en la práctica clínica.

2.- INTOXICACIÓN POR COLCHICINA

La colchicina es un fármaco con amplia utilidad en la práctica clínica. Su indicación fundamental es el tratamiento de las artritis gotosas, pero también ha sido utilizada en el tratamiento de la pericarditis aguda, la fibrosis pulmonar, la fiebre mediterránea familiar, la cirrosis biliar primaria y en el síndrome de Behçet.

Es un fármaco habitualmente preparado para su administración por vía oral, pero también son posibles preparaciones parenterales.

La colchicina es un alcaloide extraíble de plantas como el *Colchicum autumnale* (colquico o azafrán silvestre) y de la *Gloriosa superba*. Se han descrito intoxicaciones agudas por colchicina por la confusión de estas plantas con el ajo (*Allium ursinum*).

No son frecuentes las intoxicaciones agudas por colchicina, predominando en la literatura la publicación de casos aislados, pero son intoxicaciones potencialmente graves con una elevada morbimortalidad⁽¹⁻⁷⁾.

2.1.- Mecanismo de acción

La colchicina es un inhibidor de la mitosis celular, interfiriendo en la metafase de la división celular mediante su unión con la tubulina del citoplasma.

Como tóxico, su acción se manifiesta predominantemente en los tejidos con un elevado recambio celular (médula ósea, riñón, tracto digestivo, hígado y bazo); por lo que la expresión clínica de un paciente intoxicado por colchicina es multiorgánica^(8,9).

2.2.- Cinética

La absorción por vía digestiva es muy rápida, presentando el pico plasmático entre los 30 a 120 minutos tras la ingesta. Posee una elevada circulación enterohepática. En el plasma la unión a las proteínas es de un 50% y el volumen de distribución aparente (Vd) es de 2,2 L/Kg siendo elevadas las concentraciones en hígado, riñón, bazo y tracto gastrointestinal. La semivida (vida media: Vm) es

corta, de 20-60 minutos. Se elimina principalmente mediante desacetilación hepática y un 20% por vía renal no metabolizada. Hemos de considerar que todos estos datos son farmacocinéticos y que la toxicocinética se verá influenciada por factores clínicos debidos a la propia intoxicación ^(9,10).

2.3.- Dosis tóxica y criterios de gravedad

La colchicina es un fármaco con un margen terapéutico estrecho, produciendo fácilmente efectos secundarios, principalmente en el tubo digestivo. Se consideran dosis potencialmente tóxicas las que superan los 0,5 mg/Kg y potencialmente letales si son superiores a 0,8 mg/Kg. La dosis terapéutica generalmente utilizada en un ataque agudo de gota es de 0,5 mg cada 2-3 horas, hasta un máximo de 8 mg.

Están descritas muertes por la ingesta de 8-12 mg de colchicina. Si bien, hay una relación entre la dosis ingerida y los efectos tóxicos, la intoxicación grave puede aparecer de forma independiente de la dosis, pudiendo estar potenciada por una insuficiencia hepática o renal.

La gravedad de la intoxicación estará definida por las manifestaciones clínicas puesto que, no existe generalmente la posibilidad de cuantificar los niveles plasmáticos de colchicina ⁽⁷⁻⁹⁾.

2.4.- Clínica

Las primeras manifestaciones clínicas, tras la ingesta de una dosis potencialmente tóxica de colchicina, se presentarán en un intervalo aproximado de seis horas predominando la sin-

tomatología de lesión en el tubo digestivo: náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal. Pueden asociarse desde el inicio de la clínica diselectrolitemias, hipovolemia, shock, hipotonía generalizada, delirio, convulsiones y edema cerebral.

Si la ingesta ha sido entre 0,5-0,8 mg/Kg se puede desarrollar; aplasia medular, secreción inadecuada de hormona antidiurética, edema pulmonar y polineuritis.

Tras la ingesta de dosis superiores a 0,8 mg/Kg se puede producir en un intervalo de 24-72 horas un cuadro de fallo multiorgánico, expresado como shock cardiogénico, arritmias, rabdomiolisis, coagulación intravascular diseminada, hepatitis, pancreatitis e insuficiencia renal. Si el paciente sobrevive a esta grave alteración, la aplasia medular y la alopecia pueden expresarse en el transcurso de 8-10 días ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

2.5.- Tratamiento

Son fundamentales las medidas generales de apoyo que requiera la situación clínica del paciente y la vigilancia clínica estricta para un tratamiento adecuado y precoz.

Las medidas de descontaminación precoz del tracto intestinal (vaciado gástrico, carbón activado vía oral en dosis múltiples por la presencia de recirculación enterohepática de la colchicina) están indicadas, aunque la alta frecuencia de expresión de clínica digestiva en estos intoxicados, puede dificultar estos tratamientos.

Las técnicas depurativas renales y extrarrenales no son efectivas y no existe un antídoto específico para esta intoxicación ^(8,9,12,15).

3.- INTOXICACIÓN POR ISONIACIDA

Las intoxicaciones agudas por isoniacida son infrecuentes en nuestro medio asistencial, pero son intoxicaciones potencialmente graves como muestran las mortalidades de entre un 7-10% descritas en la literatura en casos aislados ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Dado el incremento de infecciones por el bacilo tuberculoso en la actualidad, la isoniacida es un fármaco ampliamente empleado, pudiendo formar parte de las polintoxicaciones medicamentosas. Hay preparados farmacéuticos para su administración por vía oral y parenteral.

3.1.- Mecanismo de acción

A dosis tóxica, la isoniacida aumenta la eliminación de piridoxina por vía renal que determina una reducción de ácido γ -aminobutírico (GABA), siendo esta última la causa de un cuadro convulsivo grave. También se bloquea el paso de lactato a piruvato por lo que se produce acidosis metabólica por incremento de ácido láctico, que cursa con un aumento del hueco aniónico ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

3.2.- Cinética

La isoniacida se absorbe rápidamente en el tubo digestivo, con un pico máximo a las 1-2 horas de una ingesta. Se une a las proteínas plasmáticas en un 10%, con un Vd de 0,60 L/Kg. La Vm es de 1-4 horas y hasta 6 horas en sobredosis. La eliminación es por metabolización hepática en un 90% ⁽²²⁾.

3.3.- Dosis tóxica y criterios de gravedad

La dosis terapéutica de la isoniacida es de 3-5 mg/Kg/día, para alcanzar niveles plasmáticos de 5-8 μ g/ml. Una ingesta de 35-40 mg/Kg es potencialmente tóxica, pudiendo ser letal si la ingesta es superior a 80 mg/Kg.

Los criterios de gravedad son exclusivamente clínicos, estando en relación directa con la aparición de convulsiones y acidosis metabólica ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

3.4.- Clínica

En un intervalo de unos 30 minutos posteriores a la ingesta de una dosis elevada de isoniacida el paciente puede manifestar; vómitos, vértigo, visión borrosa o un síndrome anticolinérgico. De forma progresiva puede ir construyendo un cuadro clínico compuesto por depresión del nivel de conciencia (que puede evolucionar a estupor y coma), convulsiones tónicoclónicas generalizadas y refractarias a tratamiento anticonvulsivante, acidosis por hiperlactacidemia, hipokaliemia e hipotensión ^(22,23).

La aparición de hiperglicemia, glucosuria y cetonuria puede desorientar al clínico debiendo hacerse el diagnóstico diferencial con una descompensación diabética. Están descritas elevaciones de las transaminasas hepáticas.

En la práctica clínica no suele ser factible disponer de niveles plasmáticos de isoniacida.

3.5.- Tratamiento

El vaciado gástrico mediante lavado puede estar indicado y ser efectivo si se produce

de forma precoz en las dos primeras horas postingesta del tóxico. El jarabe de ipecacuana está formalmente contraindicado por su capacidad de inducir una convulsión. La indicación de carbón activado por vía oral en monodosis y dentro de las dos primeras horas puede ser eficaz ⁽²²⁾.

El cuadro convulsivo puede ser tratado con anticonvulsivantes (benzodiazepinas, difenilhidantoína, valproico), pero la reticencia de las convulsiones y la gran dificultad en controlarlas no cederá hasta que no se indique el antídoto de esta intoxicación. La piridoxina (vitamina B6) es el tratamiento específico de la sobredosis de isoniácida. Ante toda sospecha de una sobredosificación de hidracidas está indicado administrar de 3-5 g I.V. de piridoxina en 5 minutos, dosis que puede ser repetida a los 15-20 minutos si el paciente convulsiona. Si la clínica inicial es ya de convulsiones generalizadas se indicará 1 g i.v. de piridoxina por cada gramo de isoniácida ingerido, administrándose en una disolución al 5-10%. Se ha de saber que una dosis excesiva de piridoxina puede desencadenar taquipnea, parálisis y convulsiones ^(23,24).

La acidosis metabólica con un pH inferior a 7,10 se debe tratar con bicarbonato sódico por vía endovenosa, no debiéndose administrar por la misma vía que la piridoxina.

Las características cinéticas de la isoniácida pueden sugerir que su depuración mediante hemodiálisis puede ser eficaz, pero es una intoxicación tratable mediante su antídoto, siendo este el método terapéutico fundamental y de elección ⁽²⁵⁾.

4.- INTOXICACION POR TEOFILINA

La teofilina (1,3-dimetilxantina) es una xantina, igual que la cafeína, la pentoxifilina y la enprofilina. En la actualidad la teofilina en el tratamiento del asma ha quedado relegada a un segundo lugar frente a los corticoides inhalados y los broncodilatadores adrenérgicos, por lo que se han reducido las intoxicaciones por este fármaco. No obstante, la teofilina tiene un estrecho margen terapéutico, lo cual facilita el riesgo de una intoxicación, que puede ser potencialmente grave con una mortalidad de hasta un 10%. Hay la posibilidad de administrarla por vía oral, en formulaciones de liberación continuada (retard) y por vía parenteral ^(26,27).

Los casos de intoxicación son predominantemente voluntaria en adultos y accidental en pediatría.

4.1.- Mecanismo de acción

Hay diversos mecanismos que posibilitan la acción tóxica de la teofilina; la inhibición de la fosfodiesterasa, la translocación del calcio celular, una acción antagonista de las prostaglandinas, estimulación de la secreción de catecolaminas endógenas, actividad α -agonista, actividad antagonista de los receptores de adenosina y un efecto inmunomodulador han sido propuestos como efectos biológicos que puede producir la teofilina. También es un relajante de la musculatura lisa y tiene efecto inhibitorio de los mediadores liberados por los mastocitos.

A nivel metabólico puede producir; hiperglicemia, hipokaliemia (efecto catecolaminérgico),

hipofosfatemia, hipomagnesemia, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria, hipocalcemia e hiperlactacidemia. Posee un efecto inotrópico y cronotrópico positivo y puede disminuir las resistencias vasculares sistémicas.

A nivel del sistema nervioso central puede determinar agitación, temblores generalizados, convulsiones e hipertonicidad, efectos que se ha relacionado (igual que su capacidad arritmogénica) con el bloqueo de la síntesis de adenosina ^(26,27).

4.2.- Cinética

La absorción tras la ingesta de soluciones orales y en comprimidos de liberación rápida muestra un pico máximo a las 1-2 horas. En las formas retard, que posibilitan una liberación del principio activo durante períodos entre 8 y 12 horas, el pico máximo se produce entre las 4-6 horas. Los preparados retard facilitan la formación de conglomerados gástricos si la ingesta de comprimidos es elevada, facilitando la producción de picos de elevación repetidos.

La unión a las proteínas plasmáticas es entre el 50-70%. La V_m entre 3-30 horas, con un valor medio de 8 horas en el adulto. El V_d entre 0,2-0,7 L/Kg.

Distintos factores influyen en la farmacocinética de la teofilina determinando importantes variaciones interindividuales. En los ancianos, los cirróticos y las situaciones de acidosis hay una elevación del V_d . La obesidad disminuye el V_d . Encontraremos una V_m aumentada en casos de hepatopatía, cardiopatía, edad avanzada, cimetidina, alopurinol. El tabaquismo, los barbitúricos, las hidantoínas y el isoproterenol reducen la V_m .

Se elimina el 90% metabolizada a nivel hepático, siguiendo una cinética de primer orden si las dosis son terapéuticas, pero en una sobredosificación la cinética de eliminación puede también ser de orden cero ⁽²⁷⁾.

4.3.- Dosis tóxica y criterios de gravedad

Una dosis superior a 10 mg/Kg es potencialmente tóxica. El rango terapéutico es de 10-20 $\mu\text{g/ml}$ (55-110 $\mu\text{mol/L}$) en plasma, siendo tóxicos niveles superiores a 20 $\mu\text{g/ml}$.

Los criterios fundamentales de gravedad son clínicos. En pacientes no tratados basalmente con teofilina la clínica tiene una buena correlación con las cifras plasmáticas. Concentraciones plasmáticas entre 40-100 $\mu\text{g/ml}$ definen una intoxicación moderada, siendo etiquetable de grave si superan cifras de 100 $\mu\text{g/ml}$. La correlación entre clínica y cifras plasmáticas desaparece en pacientes en tratamiento con teofilina y en los que la intoxicación es por ingesta de formulaciones retard ⁽²⁸⁾.

Se consideran factores indicativos de gravedad: la ingesta de formulaciones retard, antecedentes patológicos cardíacos o hepáticos, edad avanzada, hipokaliemia, acidosis metabólica, presencia de arritmias ventriculares, hipotensión y convulsiones.

4.4.- Clínica

Dentro del rango terapéutico, la teofilina puede producir con relativa facilidad náuseas, dispepsia, insomnio, cefalea, diarrea y temblores como efectos secundarios ⁽²⁶⁾.

Las manifestaciones gastrointestinales de una intoxicación aguda por teofilina incluyen: náuseas y vómitos, hematemesis, diarreas y dolor abdominal.

A nivel cardiocirculatorio puede producir: taquiarritmia supraventricular y ventricular, isquemia miocárdica, hipotensión arterial sistémica e hipovolemia.

La expresión neurológica de la intoxicación incluye: agitación psicomotriz, temblores generalizados, convulsiones y depresión del sensorio que puede degenerar a coma.

A nivel analítico puede evidenciarse: hipokaliemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria. Se han descrito también rhabdomiolisis e insuficiencia renal aguda.

El diagnóstico es clínico pero requiere de una confirmación analítica que permite matizar la gravedad clínica de la intoxicación.

4.5.- Tratamiento

Las medidas generales de soporte y mantenimiento de las constantes vitales son fundamental como en todas las intoxicaciones, debiéndose tratar todas las complicaciones que puedan surgir. Es prioritario corregir las diselectrolitemias (hipokaliemia, hipocalcemia). En las arritmias cardíacas los fármacos β -bloqueantes y el verapamilo pueden estar indicados. Las benzodiazepinas y los barbitúricos ante un cuadro convulsivo. La metoclopramida, la domperidona y el ondansetrón ante la presencia de náuseas y vómitos ⁽²⁹⁾.

Si la puerta de entrada del tóxico ha sido la vía oral, el lavado gástrico y el carbón activado indicados de forma precoz (dentro de las dos primeras horas) pueden ser eficaces. Siempre se han de tener en consideración en las formulaciones retard, la posibilidad de que formen conglomerados gástricos. El carbón activado por vía oral en dosis repetidas de 30-50 g cada tres horas durante 12 horas más un catártico coadyuvante puede ser eficaz como método de extracción a nivel del tubo digestivo.

Es un tóxico que no tiene un antídoto específico y en que la diuresis forzada es ineficaz por su elevada unión con las proteínas plasmáticas.

La hemoperfusión con cartuchos de carbón activado es el método depurativo de elección si la intoxicación tiene características de gravedad, clínicas y/o analíticas: niveles plasmáticos de teofilina superiores a 60 $\mu\text{g/ml}$; o bien, niveles plasmáticos entre 30-60 $\mu\text{g/ml}$ más criterios clínicos de gravedad; o criterios clínicos de gravedad suficientes por si mismos (convulsiones y/o hipotensión refractarias al tratamiento convencional) ⁽³¹⁻³⁴⁾. La hemodiálisis consigue aclaramientos muy inferiores, alrededor de un 20-25 % de los 2-6 ml/Kg/min que se consiguen con la hemoperfusión.

5.- INTOXICACIÓN POR CLOROQUINA

En la práctica clínica la cloroquina se utiliza, fundamentalmente, como agente antirreumático y como antimalárico. Produce intoxicaciones frecuentes en países con malaria endémica ⁽³⁵⁻³⁷⁾. Habitualmente se administra en formulaciones

orales, pero también en algunos países como Estados Unidos, Canadá y Australia es posible su administración por vía parenteral.

Potencialmente las intoxicaciones agudas por cloroquina tienen un elevado riesgo de mortalidad por la generación de arritmias y eventualmente paro cardíaco.

5.1.- Mecanismo de acción

Los efectos cardíacos son los principales problemas de la intoxicación por cloroquina. Por su capacidad estabilizadora de la membrana se comporta como un antiarrítmico clase I, produciendo una depresión de la contractilidad miocárdica, una reducción de la conductividad, una disminución de la excitabilidad y una estimulación de los fenómenos de reentrada. En resumen, es un agente inotropeo negativo con alta capacidad arritmogénica. También se han descrito alteraciones musculares a nivel de musculatura esquelética y miocárdica, producidas por mionecrosis y por miopatía vacuolar. A nivel del sistema nervioso central y periférico puede producir lesiones por desmielinización segmentaria. Se han descrito lesiones hepáticas y pancreáticas. Algunos pacientes desarrollan una lesión retiniana por vasoespasmio en la arteria central de la retina^(38,39).

5.2.- Cinética

La absorción en el tubo digestivo es rápida, con un pico máximo a las 1,5-3 horas de la ingesta. Se une a las proteínas plasmáticas en un 50-60%. El Vd es muy amplio, de 204 L/Kg, acumulándose en parénquima renal, hepático, pulmonar y

esplénico. La V_m es de 275 horas en el paciente adulto. Se elimina el 70% no metabolizado, un 55% por orina y un 10% por las heces⁽⁴⁰⁾.

5.3.- Dosis tóxica y criterios de gravedad

Una dosis superior a 2 g por vía oral puede producir una intoxicación en un adulto. Si la ingesta oscila de 2 a 5 g es calificable de moderada y como potencialmente letal si supera los 5 g. Se considera que el rango terapéutico de la cloroquina está en cifras de 6 $\mu\text{mol/L}$ (1 $\mu\text{mol/L}$ = 0,32 mg/ml). Las intoxicaciones pueden calificarse como graves si el nivel plasmático es superior a 12 $\mu\text{mol/L}$ y potencialmente letales si supera los 25 $\mu\text{mol/L}$. En la práctica clínica no es habitual disponer de esta analítica.

La posible hipopotasemia que estos pacientes pueden presentar matiza la gravedad de la intoxicación, observándose hipopotasemias inferiores a 3,5 mmol/L en las moderadas y cifras inferiores a 2,5 mmol/L en las graves^(41,42).

La expresividad clínica de la intoxicación definirá la gravedad. Las intoxicaciones leves muestran sintomatología visual, náuseas y vómitos. Las moderadas añadirán alargamiento del intervalo QT y depresión de la onda T del electrocardiograma (ECG). Las graves la hipotensión arterial sistémica y ensanchamiento del QRS en el ECG superior a 0,12 segundos.

5.4.- Clínica

De forma rápida, a los 10-30 minutos de la ingesta, pueden aparecer cefalea, vértigos, vómi-

tos, depresión del sensorio, convulsiones, agitación, alteraciones visuales (diplopia, fotofobia, amaurosis) ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

El paciente puede presentar una apnea o una polipnea que se pueden asociar a convulsión o a parada cardíaca, está también descrito el edema pulmonar no cardiogénico. En el 50% de los casos los problemas cardiocirculatorios son los predominantes. Las arritmias iniciales como taquicardia / fibrilación ventricular, extrasistolia ventricular y torsades de pointe. En el ECG puede objetivarse: incremento de la onda U, depresión del segmento ST y de la onda T, alteraciones de la conducción intraventricular, alargamiento del intervalo QRS, prolongación del segmento QT y bloqueo AV.

El shock cardiogénico puede suceder a una situación inicial de hipotensión. También el paro circulatorio puede ser la forma inicial de expresarse la intoxicación aguda por cloroquina, o presentarse tras las arritmias en un intervalo aproximado de ocho horas.

Como dato clínico la analítica general puede mostrar hipopotasemia, que por si también es un factor arritmogénico ⁽⁴³⁾.

La intoxicación aguda por cloroquina plantea el diagnóstico diferencial con las intoxicaciones agudas por antidepresivos cíclicos, por neurolepticos o por antiarrítmicos.

5.5.- Tratamiento

Las medidas generales de apoyo pueden ser requeridas de forma precoz en estas intoxicaciones. Los fármacos simpaticomiméticos como la

adrenalina podrán indicarse en las situaciones de shock, en el paro circulatorio y en el alargamiento del intervalo QRS. El bicarbonato sódico, con el fin de alcalinizar el pH plasmático, puede estar indicado en el tratamiento de las arritmias; igual que la cardioversión en las taquicardias y fibrilaciones ventriculares y la colocación de un marcapasos ventricular en el bloqueo AV ^(39,42).

Se aconseja no corregir la hipopotasemia de las fases iniciales (individualizar en función de los niveles), ya que el potasio incrementa el efecto quinidínico y generalmente se normaliza espontáneamente pasadas las primeras 24 horas. Ante una extrasistolia ventricular y torsades de pointe, pasadas ya las primeras 8 horas, una corrección prudente del potasio plasmático puede estar indicada ⁽⁴³⁾.

En las intoxicaciones graves la indicación precoz de diacepan endovenoso en infusión (dosis de carga: 1mg/Kg, con una dosis de mantenimiento de 0,25-0,40 mg/Kg/hora) asociado a control de la vía aérea, ventilación mecánica y el apoyo hemodinámico que la situación requiera puede reducir la mortalidad. Este, no es un tratamiento antidótico propiamente dicho, debiéndose valorar con finalidad antiarrítmica ^(42,44).

La descontaminación precoz de la vía digestiva (lavado gástrico, carbón activado vía oral) tiene indicación formal.

Los métodos de depuración renal y extrarrenal son inútiles por las características toxicocinéticas del tóxico (Vd elevadísimo) ⁽⁴⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hermanns-Clausen M, Schindler F, Stedtler U, Zilker T, Felgenhauer N. Poisoning by the autumn crocus plant. *MMW Fortschr Med* 2006; 148: 45-7.
2. Sundov Z, Nincevic Z, Definis-Gojanovic M, Glavina-Durdov M, Jukic I, Hulina N, Tonkic A. Fatal colchicine poisoning by accidental ingestion of meadow saffron-case report. *Forensic Sci Int* 2005; 149: 253-6.
3. Bülent A, Hüseyin Ç, Oguz T, Ercan K, Cihangir A, Dursun O. Four children with colchicine poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23: 353-4.
4. Brvar M, Ploj T, Kozelj G, Mozina M, Noc M, Bunc M. Case report: fataql poisoning with *Colchicum autumnale*. *Crit Care* 2004; 8: 56-9.
5. Danel VC, Wiart JF, Hardy GA, Vincent FH, Houdret NM. Self-poisoning with *Colchicum autumnale* L. Flowers. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 409-11.
6. Brncic N, Viskovic I, Peric R, Dirlic A, Vitezic D, Cuculic D. Accidental plant poisoning with *Colchicum autumnale*: report of two cases. *Croat Med J* 2001; 42: 673-5.
7. Jaspersen-Schib R, Theus L, Guirguis-Oeschger M, Gossweiler B, Meier-Abt PJ. Serious plant poisonings in Switzerland 1966-1994. Case analysis from the Swiss Toxicology Information Center. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 1085-98.
8. Hood RL. Colchicine poisoning. *J Emergency Med* 1994; 12: 171-7.
9. López-Mesa JB, Sanz JJ, Valverde A, Soques J, Peñas L, García M. Fallo multiorgánico secundario a intoxicación por colchicina. *Med Intensiva* 1992; 16: 111-3.
10. Rochdi M, Sabouraud A, Baud FJ, Bismuth C, Scherrmann JM. Toxicokinetics of colchicine in humans: analysis of tissue, plasma and urine data in ten cases. *Human Exper Toxicol* 1992; 11: 510-6.
11. Baud JF, Sabouraud A, Vicaut E. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med* 1995; 332: 642-5.
12. Dominguez de Villota E, Galdos P, Mosquera JM, Tomás MI. Colchicine overdose. An unusual origin of multiorgan failure. *Crit Care Med* 1979; 278-9.
13. Bismuth C, Gaultier M, Conso F. Aplasie médullaire après intoxication aiguë à la colchicine. *Nouv Presse Med* 1977; 6: 1625-9.
14. Mery P, Riou B, Chemla D, Lecarpentier Y. Cardiotoxicity of colchicine in the rat. *Intens Care Med* 1994; 20: 119-23.
15. Critchley AJH, Critchley AH, Yeung EA. Granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of colchicine poisoning. *Human Exper Toxicol* 1997; 16: 229-32.
16. Alvarez FG, Guntupalli KK. Isoniacid ovedose: four case reports and rewiev of the literature. *Intensive care Med* 1995; 21: 641-4.
17. Temmerman W, Dhondt A, Vandewoude K. Acute isoniacid intoxication: seizures, acidosis and coma. *Acta Clin Belg* 1999; 54: 211-6.

18. Panginaban LR, Makalinao IR, Corte-Maramba NP. Rhabdomyolysis in isoniazid poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 143-51.
19. Topcu I, Yentur EA, Kefi A, Ekici NZ, Sakarya M. Seizures, metabolic acidosis and coma resulting from acute isoniazid intoxication. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 518-20.
20. Hesani T, Malkoff MD. Acute isoniazid poisoning simulating meningoencephalitis. *Neurology* 1995; 45: 1627-8.
21. Romero JA, Kuczler FJ. Isoniazid overdose: recognition and management. *Am Fam Physician* 1998; 57: 749-52.
22. Siefkin AD, Albertson TE, Corbett MG. Isoniazid overdose: pharmacokinetics and effects of oral charcoal in treatment. *Hum Toxicol* 1987; 6: 497-501.
23. Brent J, Vo N, Kulig K, Rumack BH. Reversal of prolonged isoniazid-induced coma by pyridoxine. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1751-3.
24. Lovecchio F, Curry SC, Graeme KA, Wallace KL, Suchard J. Intravenous pyridoxine-induced metabolic acidosis. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 62-4.
25. Nogué S, Nadal P, Intriago V. Depuración extrarrenal en la intoxicación por isoniácida. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 277-8.
26. Minton NA, Henry JA. Acute and chronic human toxicity of theophylline. *Hum Exper Toxicol* 1996; 471-81.
27. Vassallo R, Lipsky JJ. Theophylline: recent advances in the understanding of its mode of action and uses in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 346-54.
28. Shannon MW. Predictors of major toxicity after theophylline overdose. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1161-7.
29. Minton NA, Henry JA. Treatment of theophylline overdose. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 606-12.
30. Minton NA, Glucksman E, Henry JA. Prevention of drug absorption in simulated theophylline overdose. *Hum Exper Toxicol* 1995; 14: 170-4.
31. Shannon MW. Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. *Acad Emerg Med* 1997; 4: 674-8.
32. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 731-51.
33. Henderson JH, McKenzie CA, Hilton PJ, Leach RM. Continuous venovenous haemofiltration for the treatment of theophylline toxicity. *Thorax* 2001; 56: 242-3.
34. Shalkhman AS, Kirrane BM, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS. The availability and use of charcoal hemoperfusion in the treatment of poisoned patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 239-41.
35. Toyas C, Sánchez JI, Aráiz JJ, Ferrer A, Gil I, Ortas MR. Intoxicación aguda por cloroquina, potencialmente letal. *Med Intensiva* 2003; 27: 249-51.

36. Messant I, Jérémie N, Lenfant F, Freysz M. Massive chloroquine intoxication: importance of early treatment and pre-hospital treatment. *Resuscitation* 2004; 60: 343-6.
37. Jousset N, Guilleux M, de Gentile L, Le Bouil A, Turcant A, Rouge-Maillart C. Spectacular suicide associated with mefloquine. *Press Med* 2006; 35: 789-92.
38. Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Flesch F. Clinical features and management of poisoning due to antimalarial drugs. *Med Toxicology* 1987; 2: 242-73.
39. López-Navidad A, Marruecos L, Ruiz D, Muñoz J, Farrerons J. Intoxicación aguda letal por sobredosis de cloroquina. *Med Intensiva* 1992; 16: 218-21.
40. Ducharme J, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics and metabolis of chloroquine. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 257-74.
41. Worthley LI. Clinical toxicology: part II. Diagnosis and management of uncommon poisonings. *Crit Care Resusc* 2002; 4: 216-30.
42. Riou B, Barriot P, Rimailho A, Baud FJ. Treatment of severe cholroquine poisoning. *N Engl J Med* 1988; 318: 1-6.
43. Megarbane B, Resiere D, Sommeville R, Guerrier G, Deyne N, Baud F. Acute hydroxychloroquine poisoning. The danger of rapid or excessive correction of initial hypokalemia. *Presse Med* 2005; 34: 933-4.
44. Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman JR, Hantson Ph, Barriot P, Bismuth Ch, Baud J. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Crit Care Med* 1996; 24: 1189-95.
45. Boereboom F, Ververs F, Meulenbelt J, Dijk A. Hemoperfusion is ineffectual in severe chloroquine poisoning. *Crit care Med* 2000; 28: 3346-50.

SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

Palomar M, Socías A.

1.- INTRODUCCIÓN

En los últimos años el uso de fármacos antidepresivos ha experimentado un incremento notable, produciéndose un descenso en el uso de antidepresivos tricíclicos, a favor del uso de los inhibidores, selectivos o no, de la recaptación de la serotonina. Este grupo farmacológico se relacionó inicialmente con una menor tasa de efectos adversos graves cuando se comparaba con los antidepresivos tricíclicos. No obstante, su uso masivo ha puesto de manifiesto la posibilidad de desarrollar cuadros clínicos graves que pueden poner en peligro la vida del paciente.

En Estados Unidos, en el informe del Toxicology Exposures Surveillance System del 2002 se documentaron 26.733 consultas por exposición a los inhibidores de la recaptación de la serotonina, de estas 7.349 (27,5%) presentaron algún tipo de toxicidad por estos fármacos, falleciendo 93 (1,26%) personas por este motivo ⁽¹⁾. En el informe de 2004 el número de consultas por dicho motivo aumentó a 48.204, requiriendo tratamiento médico 31.181 casos y falleciendo 103 pacientes ⁽²⁾.

En nuestro medio, en un estudio multicéntrico llevado a cabo en los Servicios de Urgencias de Hospitales de Cataluña en los años 1994 y 95, los inhibidores de la recaptación de la serotoni-

na ocupaban el quinto lugar entre las intoxicaciones por psicofármacos ⁽³⁾. En otro trabajo más reciente realizado en el 2000 en 14 Servicios de Urgencias de hospitales españoles, los inhibidores de la recaptación de la serotonina se habían convertido en el segundo tóxico más frecuente en las intoxicaciones medicamentosas, tras las benzodiacepinas, estando implicados en el 6,7% de los casos de intoxicación por fármacos ⁽⁴⁾.

Este aumento en la incidencia de las intoxicaciones por estos fármacos, que se correlaciona con un uso cada vez más extendido en la población, abre la posibilidad al aumento del número de intoxicaciones graves, por lo que es importante saber identificarlas incluso en los cuadros más incipientes y por tanto menos sintomáticos, así como manejarlas correctamente.

2.- DEFINICIÓN

El término síndrome serotoninérgico fue usado por primera vez por Insel en 1982 en un artículo publicado en la *American Journal of Psychiatry*, aunque su clínica había sido descrita ya en la década de los 50 en pacientes en los que se había combinado L-triptófano e inhibidores de la monoaminoxidasa. No fue hasta 1991 cuando aparecieron los primeros criterios diagnósticos, publicados por Sternbach a raíz de la revisión de 38 casos ⁽⁵⁾.

Probablemente el caso más famoso sea el de Libby Zion, una chica de 18 años que falleció en 1984 por un síndrome serotoninérgico causado inicialmente por fenelzina, a la que se añadió petidina y haloperidol como tratamiento para la agitación y que la condujo a una situación de hipertermia, disminución del nivel de consciencia y finalmente a la muerte ⁽⁶⁾.

El síndrome serotoninérgico es un cuadro producido por un exceso de serotonina a nivel sináptico y que se caracteriza por la presencia de trastornos neurológicos, disfunción autonómica y alteraciones neuromusculares. La presentación de la clínica puede ser tanto brusca como retardada tras el inicio de la administración del agente causante o tras un cambio en la dosificación.

Se calcula que el 14-16% de los pacientes intoxicados por inhibidores de la recaptación de la serotonina presentan un síndrome serotoninérgico.

3.- FISIOPATOLOGÍA Y FÁRMACOS RELACIONADOS

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neurotransmisor que se halla involucrado en múltiples vías neuroendocrinas. La mayor concentración de neuronas serotoninérgicas se encuentra a nivel de la línea media de la protuberancia y el bulbo encefálico, principalmente en los núcleos del rafe. De la parte ventral de este sistema parten las neuronas que regulan el sueño, el comportamiento afectivo, el apetito, la termoregulación, la emesis y el apetito sexual. De la parte caudal parten las vías que regulan el tono muscular y la nocicepción. La serotonina posee además un efecto periférico, participando en la regulación del tono vascular, la motilidad digestiva y la agregación plaquetaria.

La 5-HT se sintetiza en la neurona presináptica a partir del triptófano y se almacena en vesículas que posteriormente serán liberadas a la

TABLA I

MECANISMO DE ACCIÓN EN EL SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

Aumento de la síntesis	L-triptófano
Aumento de la liberación	Anfetaminas, cocaína, fenfluramina, reserpina, mirtazapina
Disminución de la recaptación	ISRS*, ADT**, trazodona, venlafaxina, meperidina
Disminución del metabolismo	IMAOs***
Estimulación directa de receptores postsinápticos	Buspirona, L-dopa, litio, LSD, trazodona, petidina

* ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. ** ADT: antidepresivos tricíclicos. *** IMAOs: inhibidores de la monoaminoxidasa

hendidura sináptica. La 5-HT se une a los receptores serotoninérgicos de la neurona postsináptica produciendo su efecto. Existen siete tipos conocidos de receptores serotoninérgicos, ninguno

de los cuales ha podido ser relacionado de forma específica con el síndrome serotoninérgico. Una vez activados los receptores postsinápticos, las moléculas de 5-HT se disocian del receptor, sien-

TABLA II
FÁRMACOS ASOCIADOS AL SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE LA SEROTONINA
Sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y citalopram
ANTIDEPRESIVOS
Trazodona, nefazodona, bupirona, clomipramina y venlafaxina
INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA
Fenelzina, moclobemida, clorgilina e isocarboxacida
ANTIÉPILÉPTICOS
Ácido valproico
ANALGÉSICOS
Meperidina, fentanilo, tramadol y pentazocina
ANTIEMÉTICOS
Ondansetron, granisetron y metoclopramida
Antimigrañosos
Sumatriptan
MEDICACIÓN BARIÁTRICA
Sibutramina
ANTIMICROBIANOS
Linezolid (inhibidor de la monoamino oxidasa) y ritonavir (mediante inhibición de la isoenzima 3A4 del citocromo p-450)
ANTITUSÍGENOS
Dextrometorfano
DROGAS DE ABUSO
Metil-dioxi-metanfetamina (MDMA), ácido lisérgico (LSD), 5-metoxi-di-isopropil-triptamina (foxy-methoxy), Syrian rue (contiene harmina y harmalina, ambas IMAOs)
SUPLEMENTOS DIETÉTICOS Y PRODUCTOS HERBALES
Triptófano, hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)
OTROS
Litio

do recaptadas por la neurona presináptica y metabolizadas por la monoaminoxidasa (MAO) ^(7,8).

Cualquiera de estos pasos puede ser interferido por diversas sustancias, produciéndose un aumento de la concentración de serotonina a nivel sináptico. En la Tabla 1 se muestran los mecanismos de acción de algunos de los fármacos con capacidad de desencadenar el síndrome serotoninérgico. El síndrome suele ser producido bien por la sobredosificación de fármacos serotoninérgicos o por la asociación de fármacos que actúan sobre el sistema serotoninérgico. Además de estas sustancias, otros medicamentos como antidepresivos, antieméticos, antibióticos, antivíricos, o productos dietéticos o vitamínicos se han relacionado con la aparición del síndrome serotoninérgico ^(1,7,8) (Tabla 2). Uno de los fármacos descrito más recientemente es Linezolid, el primer antibiótico de la familia de las oxazolidinonas. Este grupo de fármacos se desarrolló inicialmente como un inhibidor de la monoamino-oxidasa para el tratamiento de la depresión, hasta que se descubrió su actividad anti-grampositivos y fue desarrollado posteriormente como anti-infectivo. Su administración concomitante con

antidepresivos como paroxetina o venlafaxina ha dado lugar a esta clínica ^(9,10,11).

4.- CLÍNICA

El síndrome serotoninérgico se caracteriza por la presencia de clínica neurológica; incluyendo agitación, confusión, coma, disfunción autonómica y alteraciones neuromusculares como mioclonias, temblores o hiperreflexia.

Existe un amplio abanico de síntomas en función de la gravedad del cuadro. El cuadro puede variar desde un ligero temblor, midriasis, hiperreflexia y taquicardia hasta un cuadro grave con disminución del nivel de consciencia, convulsiones, rigidez, hipertermia e inestabilidad hemodinámica, que puede conducir a rabiomilosis y fallo multiorgánico en los casos más severos. Característicamente la afectación neuromuscular es más marcada en las extremidades inferiores (Tabla 3).

El cuadro aparece de forma aguda, habitualmente en las primeras horas tras la administración del fármaco/s, de manera que aproximadamente el 60% de los pacientes con síndrome serotoninérgico

TABLA III

SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS DEL SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

AFECTACIÓN NEUROLÓGICA	Agitación, confusión, convulsiones, coma
AFECTACIÓN NEUROMUSCULAR	Midriasis, mioclonias, hiperreflexia, clonus, rigidez muscular, temblor
AFECTACIÓN AUTONÓMICA	Taquicardia, hipertensión, hipotensión, diaforesis, hipertermia, diarreas

co presentan clínica en las primeras 6 horas tras el cambio en la medicación o la sobredosis⁽¹⁾.

Un dato a tener en cuenta es que la hipertermia, en este cuadro, a diferencia de otros cuadros tóxicos con los que debe hacerse diagnóstico diferencial, no está causada por una alteración del centro regulador de la temperatura, sino que se debe a la hiperactividad muscular, por lo que no suele exceder los 40-41°C.

5.- DIAGNÓSTICO

No se dispone de pruebas analíticas, de imagen o funcionales que permitan hacer el diagnóstico, por lo que este debe basarse en la clínica. En 1991 Sternbach publicó una revisión de 38 casos de síndrome serotoninérgico y estableció unos criterios diagnósticos que a partir de entonces se han usado como referente⁽⁵⁾;

a) Inicio reciente o aumento de la dosis de un fármaco serotoninérgico que provoca al menos tres de los siguientes signos y síntomas;

- Agitación
- Mioclonias
- Hiperreflexia
- Diaforesis
- Temblor
- Diarrea
- Incoordinación
- Hipertermia

b) Ausencia de otras posibles etiologías

c) Ausencia de inicio reciente o cambios de dosis de un neuroléptico

Estos criterios tienen una sensibilidad del 75% y una especificidad del 96%.

Recientemente Hunter, tras revisar unos 2000 casos de sobredosis de ISRSs estableció unos nuevos criterios diagnósticos⁽¹²⁾. Estos criterios se basan en la adición o cambio en la dosis de un fármaco serotoninérgico y la presencia de alguno de los siguientes signos y síntomas;

- Temblor e hiperreflexia
- Clonus espontáneo
- Rigidez muscular junto con temperatura >38°C y clonus ocular o inducible
- Clonus ocular o inducible y agitación o diaforesis

La sensibilidad de estos criterios es 84% y la especificidad 97%. Como podemos apreciar la presencia de clonus es el signo más importante para establecer el diagnóstico^(1,13).

6.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe de hacerse con; el síndrome anticolinérgico, la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno. La clínica común y la diferencial se detallan en la Tabla 4.

El síndrome anticolinérgico se caracteriza por la presencia de agitación, midriasis, sequedad de piel/mucosas y retención urinaria; los reflejos musculares profundos son normales. Por lo

TABLA IV
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

SÍNDROME SEROTONINÉRGICO
Inicio rápido, midriasis, agitación, diaforesis, diarrea, hiperreflexia, rigidez, hipertermia
SÍNDROME ANTICOLINÉRGICO
Midriasis, agitación, piel y mucosas secas, retención urinaria, estreñimiento, reflejos normales
HIPERTERMIA MALIGNA
EtCO₂ aumentado, rigidez muy importante, hiporreflexia, piel de color parcheado, hipertermia, acidosis metabólica
SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO
Inicio insidioso, bradicinesia-acinesia, rigidez “en tubería de plomo”, hipertermia, nivel de consciencia fluctuante, inestabilidad autonómica

Los hallazgos en negrita son los que permiten hacer el diagnóstico diferencial

tanto, ante un cuadro de agitación y midriasis, son el estado de la piel y las mucosas, el peristaltismo intestinal y los reflejos musculares los que permitirán hacer el diagnóstico diferencial entre el síndrome serotoninérgico y el anticolinérgico, ya que en el síndrome serotoninérgico encontramos hiperreflexia, diaforesis y diarreas.

La hipertermia maligna es un cuadro que aparece poco después de la exposición a anestésicos inhalados y se caracteriza por aumento del CO₂ exhalado, hipertoniá, hipertermia y acidosis metabólica. La piel presenta un aspecto parcheado, alternando áreas de cianosis con otras de rubor. Además existe hiporreflexia. Todos estos aspectos la diferencian del síndrome serotoninérgico.

El síndrome neuroléptico maligno es un cuadro de inicio insidioso que aparece como reacción idiopática a los antagonistas dopaminérgicos. El cuadro se caracteriza por la aparición

de bradicinesia, rigidez en “tubería de plomo”, hipertermia, fluctuación del nivel de consciencia e inestabilidad autonómica. En este caso son el tipo de sustancias implicadas, el inicio subagudo del cuadro y la bradicinesia las que permiten establecer el diagnóstico ⁽¹⁾.

7.- TRATAMIENTO

El primer paso, una vez se sospecha la existencia de un síndrome serotoninérgico, es la retirada del fármaco causante y en el caso de ingestas masivas recientes o de formulaciones de liberación retardada estaría indicada la administración de carbón activado. En pacientes con formas leves del síndrome esta medida podría ser suficiente, aunque se recomienda un periodo de observación de 6 h para asegurar que no hay progresión de la clínica ⁽¹³⁾.

Se deberán instaurar las medidas de soporte necesarias teniendo en cuenta que es preferible

el uso de fármacos de vida media corta para el control de la tensión arterial ya que estos pacientes pasan con facilidad de la hipertensión a la hipotensión arterial.

Si existe hipotensión arterial es preferible el uso de catecolaminas de acción directa, debido a que estas no precisan de metabolización intracelular. Las catecolaminas de acción indirecta, como la dopamina, son metabolizadas a adrenalina y noradrenalina a nivel intracelular. En condiciones normales, la monoaminoxidasa limita su concentración a dicho nivel, pero en el síndrome serotoninérgico, al estar inhibida la MAO, la respuesta a este tipo de fármacos puede ser exagerada e impredecible, por lo que no se recomienda su uso.

Las benzodiazepinas son útiles para el tratamiento de la agitación y la hipertermia, que es secundaria al aumento de la actividad muscular. De hecho, en un estudio llevado a cabo en un modelo animal, se objetivó una disminución de la mortalidad en aquellos animales que recibieron diazepam⁽¹⁴⁾. Lamentablemente no hay trabajos en humanos que confirmen ese efecto. En casos de hipertermia grave puede ser necesaria la instauración de ventilación mecánica y el uso de relajantes neuromusculares. En este caso se desaconseja el uso de succinilcolina por el riesgo de hiperpotasemia grave que comporta en pacientes con rabdomiolisis. Como medida alternativa pueden aplicarse medidas físicas para tratar de disminuir la hipertermia, ya que los fármacos antitérmicos no se han demostrado útiles en el control de la temperatura. En todos los casos el tratamiento de la hipertermia debe ser agresivo y precoz, para evitar el desarrollo de frac-

so multiorgánico. Se debe evitar en lo posible el uso de medidas físicas de contención puesto que aumentan la actividad muscular, empeorando la hipertermia y pudiendo llegar a producir acidosis láctica grave.

Como tratamiento específico se ha utilizado ciproheptadina, un fármaco con actividad para bloquear los receptores 5HT_{1A} y 5HT₂. La dosis inicial es de 12mg, administrándose posteriormente dosis de 2mg/2h hasta el control de la clínica, si fuera necesario y continuando con dosis de mantenimiento de 8mg/6h durante 24 horas. Aunque la ciproheptadina podría mejorar la clínica, acelerando su resolución, no existen trabajos que demuestren su eficacia de forma rigurosa. El efecto adverso más frecuente de la ciproheptadina a dosis altas es la sedación, que suele ser leve y que en este tipo de pacientes constituye parte del efecto buscado. La ciproheptadina presenta el inconveniente de que sólo puede ser administrada por vía oral. En pacientes en los que esta vía no esté disponible puede administrarse clorpromacina 50-100 mg por vía intramuscular, siempre que el paciente no presente hipotensión arterial o se pueda excluir con seguridad la presencia de un síndrome neuroléptico maligno.

El uso de bromocriptina y dantroleno está contraindicado, ya que no mejoran el cuadro y se han descrito empeoramientos de la hipertermia que pueden haber contribuido al fallecimiento del paciente tras su administración.

Aunque el propranolol ha sido usado con éxito en algunos casos por su efecto antagonista para el receptor 5-HT_{1A}, no se recomienda su uso al tratarse de un beta-

bloqueante con un tiempo de acción prolongado, lo que puede complicar el manejo de pacientes que presentan con frecuencia una marcada labilidad hemodinámica.

8.- CONCLUSIÓN

El síndrome serotoninérgico es un cuadro cada vez más frecuente debido al uso extendido de inhibidores de la recaptación de la serotonina. Probablemente se trate de una patología infradiagnosticada, debido a lo inespecífico de la clínica en los casos leves. Se trata de un cuadro de gravedad variable que oscila entre una ligera agitación y mi-driasis a un cuadro grave con hipertermia, disminución del nivel de consciencia, rigidez muscular importante, rabdomiolisis, inestabilidad hemodinámica y fallo multiorgánico.

El tratamiento consiste principalmente en la retirada de los fármacos implicados y la administración de medidas de soporte, siendo las benzodiazepinas de gran utilidad para el control de la agitación, de la hiperactividad muscular y de la hipertermia.

Al tratarse de un cuadro potencialmente grave es importante realizar un diagnóstico precoz, para poder evitar, en la medida de lo posible, la aparición de formas graves y el desarrollo de fracaso multiorgánico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112-20.
2. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC et al. 2004 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 589-666.
3. Nogué S. Inhibidores de la recaptación de la serotonina [CD-rom]. En: Alvar Net. Toxicología.net [Barcelona]. Mubimedia SL. 2001.
4. Burillo-Putze G, Munne P, Dueñas A et al. National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med* 2003; 10(2): 101-4.
5. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-13.
6. Nocera A, Khursandi DS. Doctors' working hours: can the medical profession afford to let the courts decide what is reasonable? *Med J Austr* 1998; 168: 616-8.
7. Bijl D. The serotonin syndrome. *Neth J Med* 2004; 62: 309-13.
8. Muñoz H, Vargas A. Síndrome serotoninérgico. *MedUNAB* 2004; 7 (20): 144-50.
9. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 180-7.
10. Clark DB, Andrus MR, Byrd DC. Drug interactions between linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors: case report involving sertraline and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2005; 26: 269-76.
11. Morales-Molina JA, Mateu de Antonio J, Marin-Casino M, et al. Linezolid-associated serotonin syndrome: what we can learn from cases reported so far. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 1176-8.
12. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003;96:635-42.
13. Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 205-14.
14. Nisijima K, Yoshino T, Yui K, Katoh S. Potent serotonin (5-HT_{2A}) receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res* 2001;890:23-31.

C) INTOXICACIONES NO MEDICAMENTOSAS

INTOXICACIONES POR INSECTICIDAS ORGANOCLORADOS Y CARBAMATOS

Martín-Rubí JC, Martínez S, López C, Sánchez D, Rodríguez R.

1.- INTOXICACIONES POR INSECTICIDAS ORGANOCLORADOS

1.1.- INTRODUCCIÓN

La liposolubilidad es una de las características más importantes de estos productos; que, ingeridos, inhalados o por dermis pueden acumularse en grandes cantidades en el tejido graso.

La mayoría de los cloruros orgánicos son, en cierto grado, desclorados, oxidados y conjugados. La principal vía de excreción es biliar, aunque casi todos los cloruros orgánicos producen metabolitos urinarios. La recirculación enterohepática impide que la excreción fecal del tóxico ingerido sea una vía eficaz de eliminación.

Químicamente están constituidos por moléculas orgánicas cloradas con peso molecular de 291 a 545 D, su estructura cíclica y su gran peso molecular los hace muy parecidos químicamente a los compuestos hidrocarburos clorados utilizados como disolventes. Los insecticidas organoclorados se diferencian de los hidrocarburos clorados en que los primeros son estimulantes del sistema nervioso central y los segundos son depresores. En realidad esta distinción no es absoluta, el gamma isómero del hexaclorobence-

no (Lindano) es un estimulante, pero hay otros isómeros que tienen efecto opuesto. Estos compuestos fueron sintetizados a finales del siglo pasado, su poder como insecticida fue conocido y empleado durante la segunda guerra mundial. El representante más importante es el diclorodifeniltricloroetano (DDT). Se usaron de forma indiscriminada contra los insectos en campañas, como la de la malaria de 1.940 a 1.960 con resultados muy buenos, por su bajo precio y gran eficacia. En 1.948 se descubrió que el DDT se acumulaba indefinidamente en tejidos humanos, en 1.970 varios estudios revelaron que se encontraba en la población general de Estados Unidos posteriormente se comprobó que esto también sucedía con otros insecticidas como hexaclorobenceno, diclorodifenildietano, heptaclor, aldrín y dieldrín ⁽¹⁾. El Instituto Nacional del Cáncer en USA relacionó el heptaclor con tumores malignos en ratas ⁽²⁾. En 1.972 fue prohibido el DDT en Estados Unidos, posteriormente lo fueron también el heptaclor, kepone, mirex, endrín, aldrín, dieldrín, hexaclorobenceno, strobane, clorobencilato y clordano. El uso de toxafeno está muy restringido, estando disponibles el metoxiclor, keltane y lindano. Posteriormente al demostrarse su persistencia en el medio, su acumulación en seres vivos y otros posibles efectos nocivos a largo plazo, se prohibió su uso en la mayoría de los países. El menor número de intoxicaciones

se debe a su menor uso, al haber sido desplazado por otros insecticidas de similar eficacia pero biodegradables ^(3,4).

1.2.- CLASIFICACIÓN

Se pueden dividir en varios grupos según su estructura molecular ⁽⁵⁾;

- Grupo del DDT y análogos como metoxi-cloro, peruano.
- Hexaclorociclohexano, con los isómeros alfa, beta y gamma o lindano.
- Ciclodienos, aldrín, endrín, dieldrín, clordano, endosulfán y heptaclor.
- Canfenos clorados, toxafén y clordecon.

Hay una tendencia entre los insectos a desarrollar resistencia para cada grupo en concreto, no produciéndose resistencia entre grupos. En cuanto a la toxicidad de los distintos tipos de organoclorados los dos extremos son el endrín como el más tóxico y el methoxychlor como menos tóxico ⁽⁶⁾. En la actualidad el más usado es el lindano que se usa contra garrapatas y piojos en champú y soluciones antiparasitarias.

1.3.- MECANISMOS DE INTOXICACIÓN

La mayoría de las intoxicaciones son en zonas rurales. La intoxicación puede ser a través de la vía digestiva de forma accidental o con fines suicidas, o a través de la vía cutánea en relación con fumigaciones en actividades agrícolas sin

guardar las medidas de seguridad. Aunque estos son los mecanismos más importantes hay otros como el mal uso o reciclado de envases, el no respetar los plazos entre tratamiento y recolección de la cosecha de vegetales tratados. Otras veces hay intoxicaciones masivas por contaminación de alimentos al transportarse o guardarse junto a algunos de estos productos. Ha habido contaminación en fábricas de producción de estas sustancias. Contaminación por el empleo de lindano para tratar diversos parásitos.

La exposición a largo plazo origina efectos tóxicos crónicos, en trabajadores en contacto con estos tóxicos que lo adquieren por vía inhalatoria y cutánea.

Las consecuencias del su uso indiscriminado durante muchos años sobre la población general (expuesta a estos productos y a sus metabolitos, con acumulación de estos en el tejido adiposo) se desconocen.

1.4.- CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS Y TOXICOCINÉTICAS

Son derivados clorados de hidrocarburos cíclicos asociados en algunos casos a oxígeno y azufre. Son solubles en disolventes orgánicos, insolubles en agua. Con peso molecular entre 291 y 545 D. Son compuestos escasamente degradados en el organismo y son lipófilos lo que favorece su depósito en el tejido adiposo.

Se ha estimado la dosis letal en humanos para algunos insecticidas; es de 2 a 7 g. para el toxafén, de 6 a 60 g. para el clordano, de 8 g.

para el lindano, de 20 a 30 g para el hexaclorociclohexano, 450 g para el metoxiclor. Para el lindano se calcula que la dosis tóxica es de 10 mg/kg y letal de 20 a 70 mg/kg en animales ⁽⁵⁾.

Estas sustancias en preparaciones acuosas se absorben mal, en cambio en disolventes orgánicos mejora mucho su absorción. Desde el intestino pasa a la vena porta y llega al hígado donde sufre metabolización que varía según la sustancia. Así el lindano origina diversos metabolitos que se eliminan por vía renal en forma de conjugados glucurónicos, sulfúricos y fenoles libres. Son potentes inductores enzimáticos del sistema microsomal hepatocitario. Experimentan un ciclo enterohepático, excretándose por la leche y las heces. Por el riñón se excretan los metabolitos hidrosolubles ⁽⁷⁾. El DDT y sus metabolitos son los que se acumulan más en tejidos. Las vidas medias de eliminación son largas, de entre semanas a meses.

1.5.- FISIOPATOLOGÍA

Estos compuestos debido a su lipofilia se acumulan en el tejido adiposo y actúan sobre el sistema nervioso central, produciendo un aumento de la excitabilidad de la membrana celular, ello facilita la transmisión del impulso nervioso. El DDT y sus análogos actúan sobre el axón nervioso interfiriendo con el transporte de Na^+ y K^+ forzando la apertura del canal de Na^+ por inhibición de la Ca^{++} -ATPasa ⁽⁸⁾.

1.6.- CLÍNICA

Tras la absorción del tóxico los síntomas aparecen en un intervalo de entre varios minu-

tos a pocas horas, con duración del cuadro de varias horas o días. El síntoma principal son las convulsiones.

En el caso del DDT existe un temblor como pródromo principal. En otras aparece cefalea, alteraciones visuales, vértigo, sudoración, malestar, náuseas y vómitos. Posteriormente hay convulsiones con pérdida de conciencia, alternando con depresión neurológica profunda. En el caso del Lindano aparecen náuseas, vómitos, alteración del nivel de conciencia, ataxia, temblor, convulsiones generalizadas e incluso estatus epiléptico. Puede aparecer necrosis hepática centrolobulillar debido a su hepatotoxicidad, también fracaso renal por hialinización de las células tubulares y aplasia medular tras exposiciones prolongadas. Existe una sensibilización del miocardio frente a catecolaminas en intoxicaciones graves, pudiendo desencadenarse arritmias graves favorecidas por el uso de drogas inotropas.

La causa principal de muerte es el fallo respiratorio por edema pulmonar no cardiogénico; de probable origen neurogénico, favorecido por solventes orgánicos ⁽⁹⁾.

En cuanto a la intoxicación crónica por exposición profesional origina dermatitis, alteraciones digestivas, alteraciones respiratorias, astenia, anemia aplásica ligada al lindano, discrasias sanguíneas y epilepsia.

1.7.- DIAGNÓSTICO

Actualmente el diagnóstico de laboratorio es de uso meramente forense, no teniendo repercusión en la orientación terapéutica cuya

base es clínica. La determinación de la acetil colinesterasa y butirilcolinesterasa en sangre puede ser screening rápido inicial, pero con poca sensibilidad y especificidad⁽¹³⁾ y es necesario establecer los niveles base para valorar la variabilidad individual⁽¹⁴⁾.

Los métodos cromatográficos hacen posible la detección de la mayoría de los cloruros orgánicos a concentraciones mucho más bajas que las que se asocian con un envenenamiento agudo; por consiguiente, un hallazgo positivo en una muestra de tejido no justifica, por sí mismo, un diagnóstico de envenenamiento.

Es posible identificar los pesticidas de cloruros orgánicos o sus metabolitos en la sangre mediante el análisis por cromatografía gas-líquido, de muestras tomadas pocos días después de una absorción importante del insecticida (e incluso con bajo nivel de exposición), pero estas se realizan únicamente de forma habitual en los centros de toxicología.

El diagnóstico clínico se realiza en base a los datos de exposición a estos productos. Debería investigarse la presencia del agente tóxico en el contenido gástrico (si hubo ingesta), en sangre y orina. La técnica más sensible para su detección es la cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas.

Realizaremos una analítica general con especial atención a la función hepática, renal y alteraciones electrolíticas. En la radiografía de tórax podemos encontrar neumonía aspirativa o edema agudo de pulmón. Los signos del electroencefalograma son indicativos de irritación cortical

inespecífica, pudiendo ser útiles para comprobar la persistencia de su efecto.

Hay que realizar diagnóstico diferencial con epilepsia y encefalitis entre otros cuadros.

1.8.- TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte y sintomático, no existe antídoto. Ante la sospecha de intoxicación por estos agentes situaremos al paciente en un ambiente exento de ruidos. Vigilaremos la aparición de convulsiones, que trataremos con diacepan a dosis de 5-10 mg (intravenoso) i.v. o fenobarbital a dosis de 100 mg i.v. Las intoxicaciones graves precisan ingreso en UCI. En caso de insuficiencia respiratoria procederemos a intubación y ventilación mecánica. Trataremos la deshidratación con líquidos i.v. y la acidosis metabólica. Se debe evitar las aminas simpaticomiméticas como la dopamina por el peligro de desencadenar arritmias cardíacas, aunque en ocasiones será necesario utilizarlas para remontar una hipotensión que no cede a pesar de administrar líquidos i.v.

Si la vía de entrada es cutánea se procederá a realizar un lavado prolongado durante al menos diez minutos, con precauciones por parte del individuo que lo lava para evitar ser contaminado. Si la vía es digestiva y estamos dentro de las primeras cuatro horas podremos realizar lavado gástrico, administración de carbón activado y seguidamente de un catártico, evitando provocar neumonitis química por broncoaspiración, y favorecer las convulsiones, por ello a veces hay que hacerlo con protección de la vía aérea e impregnación con anticonvulsivantes.

Las medidas de depuración renal y extrarrenal no son eficaces, al ser compuestos muy solubles en lípidos y con poca eliminación renal.

2.- INTOXICACIONES POR INSECTICIDAS CARBAMATOS

2.1.- INTRODUCCIÓN

Comparten con los organofosforados (OF), la capacidad de inhibir las enzimas colinesterásicas y, por lo tanto, comparten una sintomatología similar. Su afinidad por la Acetilcolinesterasa (ACE) es menor y son más fáciles de tratar. Las principales diferencias en la clínica estriban en la menor frecuencia de presentación de bradicardia y convulsiones. La depresión respiratoria, combinada con edema pulmonar son las causas más frecuentes de fallecimiento.

La reversibilidad de la unión a la ACE implica que la dosis letal sea mayor que en los OF, y que las mediciones de colinesterasa sean menos indicativas de la gravedad del envenenamiento, pudiendo darse, una reactivación *in vitro* del enzima. Las vías de intoxicación más frecuentes son la inhalatoria y la digestiva, siendo rara la dérmica. Los síntomas iniciales de toxicidad grave son la depresión del sistema nervioso central, manifestado a través de coma, convulsiones, hipotonía y efectos nicotínicos (hipertensión) y la depresión cardiorrespiratoria. La disnea, broncoespasmos y broncorrea con una eventual edema pulmonar son igualmente signos de gravedad⁽⁹⁾.

2.2.- CLASIFICACIÓN

Estos compuestos tienen una estructura química basada en el ácido carbámico, con una serie de radicales que le dan la acción anticolinesterá-

sica. En el caso de añadir un radical bencénico al éter de oxígeno o bien un hidrógeno o un radical metomilo al átomo de nitrógeno dan lugar a los metil y dimetilcarbamatos. Los ditiocarbamatos tienen actividad antifúngica y herbicida, con poco efecto anticolinesterásico.

2.3.- CLÍNICA

No existen diferencias importantes con respecto a la sintomatología de las intoxicaciones por organofosforados, suele haber un predominio de síntomas muscarínicos debido a su mínima penetración en el sistema nervioso central. Al ser la unión a la enzima colinesterasa reversible la duración de estas manifestaciones es mucho menor. Se han descrito efectos tóxicos sobre distintos órganos sobre todo sobre el parénquima renal.

Las intoxicaciones por ditiocarbamatos pueden ser graves, sobre todo si se asocian a consumo de alcohol. Pueden inhibir la dopamina hidroxilasa con la consiguiente disminución de la síntesis de noradrenalina, lo que puede conducir a shock en ocasiones irreversible⁽¹⁰⁾. Se han descrito casos con afectación del sistema nervioso central y periférico, así como fracaso renal agudo por acción directa del tóxico⁽¹¹⁾.

La evolución suele ser favorable en la mayoría de los casos debido a la corta duración del efecto tóxico y siempre que no haya complicaciones intercurrentes.

Algunos trabajos muestran neurotoxicidad retardada por carbamatos, que es infrecuente y con recuperación completa en la mayoría de

los casos. También, se han descrito alteraciones neuropsicológicas a largo plazo en ausencia de marcadores bioquímicos o estructurales ⁽¹²⁾.

2.4.- DIAGNÓSTICO

El tratamiento debe comenzarse inmediatamente frente a la sospecha clínica sin esperar a la confirmación por el laboratorio. En estos casos, salvo que la muestra de sangre se realice de forma muy precoz y la ingesta haya sido importante, los niveles de colinesterasa plasmática y eritrocitaria, pueden no encontrarse alterados ⁽¹¹⁾.

2.5.- TRATAMIENTO

El tratamiento de la intoxicación por carbamatos incluye la monitorización de signos vitales, el mantenimiento de vía aérea permeable con intubación y ventilación mecánica si es preciso, lavado gástrico o administración de jarabe de ipecacuana para retirar el tóxico del tubo digestivo si hubo ingesta, con las precauciones habituales. La administración de carbón activado y catárticos está indicada si hubo ingestión. Si el contacto con el tóxico fue a través de la piel, retiraremos toda la ropa y lavaremos al paciente con agua y jabón de cabeza a pies durante al menos diez minutos.

La atropina es la droga de elección en estas intoxicaciones. En adultos la dosis es de 0,4 a 2,0 mg i.v. repetidos cada 15-30 min. hasta que aparezcan los signos de atropinización, pupilas dilatadas (si estaban previamente mióticas), rubefacción facial, disminución de la sialorrea y broncorrea, aumento de la frecuencia cardíaca. La mayoría de los pacientes precisan dosis de

atropina durante las 6-12 primeras horas. Los pacientes críticos deben ser bien oxigenados además de recibir atropina. La dosis en niños es de 0,05 mg/kg inicialmente repitiendo la dosis en caso necesario con los mismos intervalos que en adultos.

La observación de los casos graves debe prolongarse durante al menos 24 horas. La intoxicación leve no precisa observación prolongada. No se debe usar morfina, fenotiacinas o clordiacepóxido por riesgo de depresión respiratoria.

Los pacientes críticos que han sufrido una parada cardíaca, edema pulmonar, requieren manejo en UCI con cuidados propios del paciente crítico, ventilación mecánica, manejo de líquidos y drogas vasoactivas, monitorización hemodinámica invasiva, monitorización ECG ^(11,12).

Las oximas no están indicadas en estas intoxicaciones porque la unión carbamil-colinesterasa es reversible, regenerándose la enzima espontáneamente ^(13,14).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hayes W.J. Pesticides studies in man. Baltimore, Willinans & Wilkins, 1.982.
2. Arena J.M. Poisoning: Toxicology, Symptoms, Treatment. 2nd de. Springfield, Charles C.Thomas, 1.970.
3. Jeyaratnam Y, De Alwis Seneviratne R., Copplestone J. Survey of pesticide poisoning in Sry Lanka. Bull WHO 1.982; 60: 615-619.
4. Proudfoot A., Dougall H. Poisoning treatment centre admissions following acute incidents involving pesticides. Hum Toxicol 1.988; 7: 255-258.
5. Ferrer Dufol A., Martínez Chuecos J. Insecticidas. En: Marruecos L., Nogué S., Nolla J. Toxicología Clínica. Springer-Verlag Ibérica, Barcelona, 1.993; 233-253.
6. Morgan D.P. Recognition and Management of Pesticide Poisonings. 3rd de. Washington DC, Environmental Protection Agency, 1.982.
7. Engst R., Macholz R., Kujawa M. Recent state of lindane metabolism. Part II. Res Rev 1.979; 72: 71-95.
8. Narahshi T. Nerve membrane ion channels as the target site of environmental toxicants. Environ Health Perspect 1.987; 71: 25-29.
9. Smith A.G. Chlorinated Hydrocarbons Insecticides. En: Hayes W, Laws E. Handbook of pesticide toxicology. Academy Press, London 1.991.
10. Koizumi A., Shiojima S., Omiya M., Nakano S., Sato N., Ikeda M. Acute renal failure and maneb. Manganous ethylenebis (dithiocarbamate) exposure. JAMA 1.979; 242: 2.583-2.585.
11. Solé Violán, Molinero Somolinos E., Martínez Chuecos J., Marco Moreno J.M., Rubio Sanz R., Rodríguez Zarallo A. Intoxicación aguda por insecticidas anticolinesterásicos (II). Carbamatos. Med Intens 1.985; 9: 118-120.
12. Environ Health Perspect. 2005 Jun;113(6):762-6.
13. Diagnosis aspect of organophosphate poisoning. Toxicology.2005 Oct 30;214(3):182-9.
14. Rational use of cholinesterase activity testing in pesticide poisoning. J Am Board Farm Pract.1999 Jul-Aug;12(4):307-14.

INTOXICACIONES POR INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Martín-Rubí JC, Martínez S, López C, Sánchez D, Rodríguez R.

1.- INTRODUCCIÓN

Los insecticidas organofosforados (OF) se clasifican en cuatro categorías según su toxicidad, de acuerdo con su estructura química (Figura 1), existiendo una amplia variedad de agentes. Se absorben fácilmente por inhalación, ingestión y transdérmica. La capacidad

de penetración dérmica es directamente proporcional a su toxicidad.

Fosforilan la enzima acetilcolinesterasa (ACE) con lo que se inactiva. Esto, ocasiona sobreestimulación por la acetilcolina no degradada en las terminaciones nerviosas. En uniones colinérgicas neuroefectoras causa efectos muscarínicos y

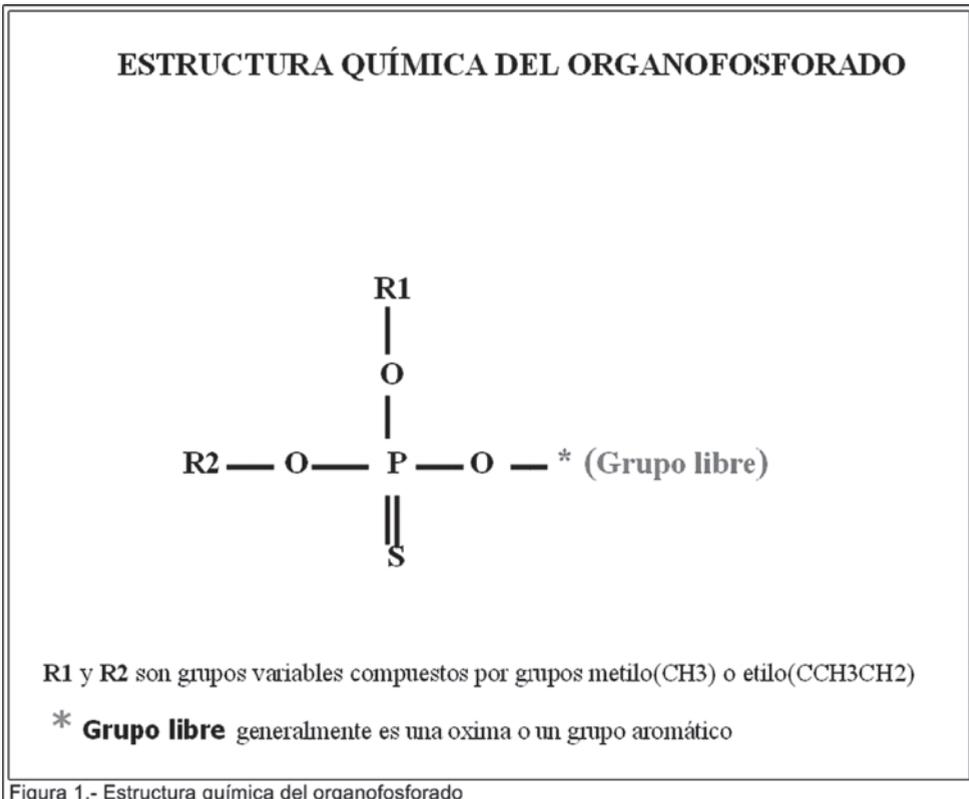


Figura 1.- Estructura química del organofosforado

El aumento en las secreciones pulmonares y la depresión respiratoria son las causas usuales de muerte en el envenenamiento por organofosforados. La hidrólisis del OF suele ser en gran medida por vía hepática, pudiendo almacenarse en tejido graso, dependiendo de la velocidad de degradación metabólica y la solubilidad lipídica del compuesto (diazinón, metilparation muy liposolubles), lo cual puede originar una liberación tardía y una toxicidad retardada (típica de diclorofention). El dimetoato produce más efecto tóxico inicial (poco liposoluble), lo que implica un aumento de biodisponibilidad ^(1,2).

La Tabla 1 resume las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda por insecticidas organofosforados y la Figura 3 muestra la asociación entre el mecanismo de acción y la sintomatología que se presenta.

No debemos esperar la confirmación del laboratorio para iniciar el tratamiento. Habitualmente se toman muestras de sangre para medir niveles de colinesterasa plasmática y eritrocitaria, así como muestras de contenido gástrico. La depresión de la actividad del enzima en plasma puede ser causada por dosis subclínicas de OF, pudiendo

TABLA I
CLÍNICA DE LA INTOXICACIÓN AGUDA POR ORGANOFOSFORADOS

MUSCARÍNICOS
Pulmón Disnea, broncorrea, edema pulmonar, tos
Digestivo Vómitos, dolor, abdominal diarrea, incontinencia fecal, tenesmo fecal
Cardiovascular Bradicardia, hipotensión, opresión torácica, cianosis
Glándulas Sudación, sialorrea, lagrimeo
Ojos Miosis, visión borrosa
Urinaria Incontinencia
NICOTÍNICOS
Fasciculaciones, palidez, debilidad, taquicardia, calambres, hipertensión, midriasis
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Mareo, temblor, cefalea, ansiedad-nerviosismo, depresión del nivel de consciencia, depresión respiratoria, parálisis respiratoria, convulsiones, ataxia, agitación, disartria, hiporreflexia

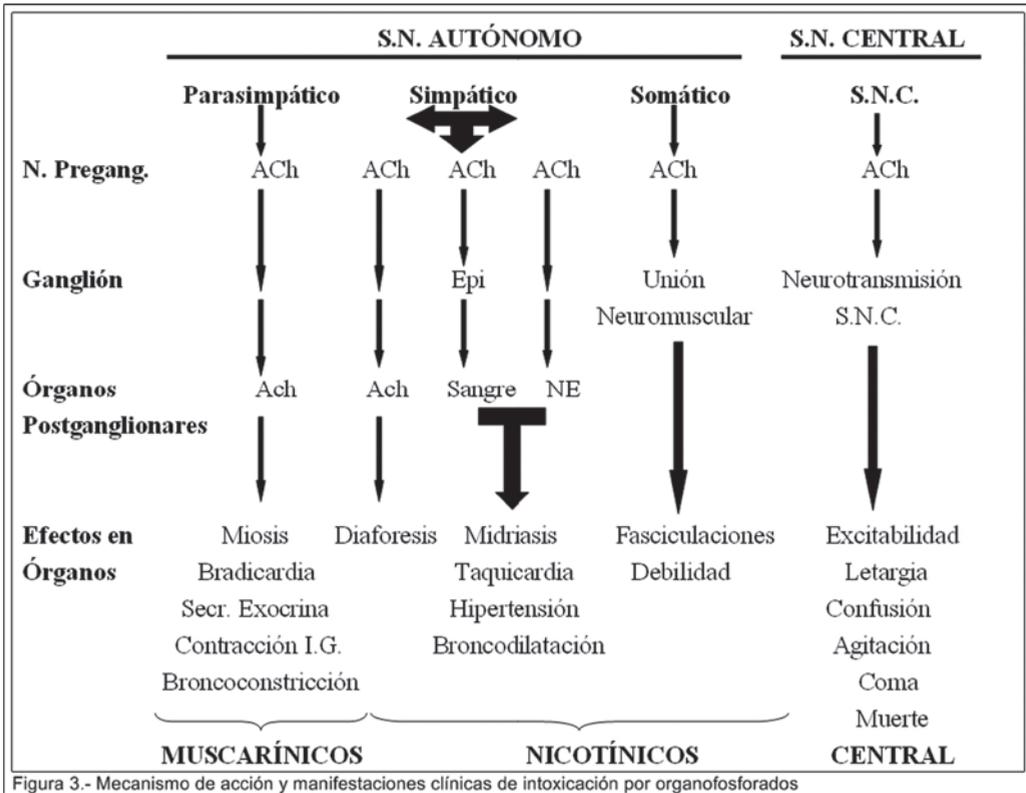


Figura 3.- Mecanismo de acción y manifestaciones clínicas de intoxicación por organofosforados

permanecer disminuida durante días o semanas tras el contacto (la eritrocitaria puede estar disminuida hasta tres meses). Su alteración se produce minutos tras el contacto y su descenso es proporcional a la severidad de la intoxicación ⁽³⁾.

El 3% de la población general, junto a personas con enfermedad hepática, desnutrición severa, enfermedades autoinmunes o inflamatorias sistémicas, pueden presentar niveles bajos de colinesterasa en plasma y eritrocitos. Estos individuos son particularmente sensibles a fármacos como la succinilcolina, pero no a los organofosforados. La acetilcolinesterasa eritrocitaria está menos afectada por factores diferentes a los organofosforados que la enzima plasmática.

La detección de OF en sangre se realiza por técnica de cromatografía de gases, quedando relegada su determinación al ámbito forense.

Son necesarios más estudios epidemiológicos que demuestren que el estado de la paraoxonasa (PON1) es un potencial biomarcador de susceptibilidad a toxicidad por organofosforados ⁽⁴⁾.

2.1.- NEUROPATÍA RETARDADA POR ORGANOFOSFORADOS

Únicamente la producen ciertos compuestos. Consiste en daño axonal de los nervios periféricos y centrales. Se asocia con la inhibición de la

esterasa neurotóxica (ENT) y se muestra como debilidad o parálisis y parestesia de las extremidades. Puede persistir durante semanas o años, pudiendo presentar igualmente alteraciones neuropsiquiátricas. Es característica la ausencia de síntomas muscarínicos ⁽⁵⁾.

2.2.- SÍNDROME INTERMEDIO

Se caracteriza por parálisis respiratoria aguda y debilidad muscular de cintura escapular, pelviana, cara y cuello. Ocurre tras la resolución de la crisis colinérgica aguda, entre 24-96 horas después de la exposición. Carece de sintomatología muscarínica, pudiendo afectar excepcionalmente a los pares craneales. La respuesta al tratamiento con atropina y oximas es incompleta, necesitando soporte vital ge-

neral. Los compuestos más frecuentemente implicados en este cuadro son el metilparation, el fention y el dimetoato ⁽⁷⁾. Parece que la miopatía está relacionada con la misma causa que el síndrome intermedio.

En lo que se refiere a la asociación entre enfermedad de Parkinson y pesticidas; la evidencia actual, es suficiente para concluir que existe asociación entre la exposición a pesticidas y enfermedad de Parkinson, pero es insuficiente para concluir que esta asociación existe por algún compuesto en particular ⁽⁸⁾. Además, la exposición a pesticidas, independientemente del sinergismo con otros factores de riesgo, se asocian con diferentes tipos de cáncer ⁽⁹⁾. El desarrollo de pancreatitis aguda grave es un efecto adverso grave de la intoxicación por OF, y es mejor conocido con dicloros que con metomil ⁽¹⁰⁾. La Tabla 2

TABLA II
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL SÍNDROME INTERMEDIO Y NEUROPATÍA RETARDADA

	SÍNDROME INTERMEDIO	NEUROPATÍA RETARDADA
INICIO	1 - 4 días	2 - 3 semanas
DEBILIDAD		
Músculos extremidades	Proximal	Distal
Músculos cuello	+	-
Músculos respiratorios	+	-
Nervios craneales	+	-
ELECTROMIOGRAMA	Decremento en tetania	Denervación
RECUPERACIÓN	4 - 18 días	6 - 12 meses
TÓXICOS	Fention Dimetoato Monocrotofos	Metamidofos Triclorfon Leptofos

muestra el diagnóstico diferencial de la neuropatía retardada y el síndrome intermedio.

3.- TRATAMIENTO

Se debe evitar el contacto directo con ropas contaminadas, así como con el vómito. Están indicados los guantes de goma para el lavado del pesticida de la piel y del cabello. Los guantes de vinilo no ofrecen protección en estos casos.

- Se mantendrá la vía aérea permeable y optimizará la oxigenación. El sulfato de atropina puede derivar en fibrilación ventricular si las saturaciones de oxígeno son bajas. Control de aspirado de secreciones e intubación orotraqueal en caso necesario.
- Sulfato de atropina intravenoso (válido el tubo orotraqueal en caso de necesidad). Las dosis serán; 1 a 5 mg cada 5-10 min iv en adultos y 0,02-0,05 mg/kg en niños. La atropina no reactiva la colinesterasa ni acelera la eliminación del OF; controla las manifestaciones muscarínicas pero no las nicotínicas (debilidad, temblor muscular y depresión respiratoria). La dosificación para una correcta atropinización puede ser guiada por signos indirectos como la frecuencia cardíaca y la miosis pupilar (mientras el paciente presente tendencia a la bradicardia y miosis no está correctamente atropinizado), puede ser necesaria perfusión continua (0,02-0,08 mg/kg/h adultos). En nuestra experiencia, en intoxicaciones masivas de muy difícil manejo, han sido útiles dosis de hasta 1500 mg de atropina en las primeras 24 horas.
- La descontaminación dérmica debe ser precoz (piel, cuero cabelludo, pliegues, zona ungueal y ojos), despojando de ropa al paciente y procediendo a lavado con solución al 0,5% de hipoclorito sódico (los OF hidrolizan a pH alcalino), o en su defecto agua y jabón abundantes⁽⁴⁾.
- La descontaminación gastrointestinal, mediante colocación de sonda nasogástrica, debe realizarse en todos los casos de ingesta, independientemente de la presencia de vómito previo o diarrea. Se siguen las pautas convencionales de uso de carbón activado (250 ml de suero salino hasta totalizar 5 L + carbón activado dosis única de 25 mg en 200 ml de agua o dosis repetidas cada 3 horas las primeras 24 horas) y catárticos (sulfato sódico 30 g en una dosis), con una excepción, se persiste con los lavados gástricos y la descontaminación hasta que desaparezca el olor característico a OF del contenido del lavado recuperado en todas las intoxicaciones graves. En caso de intolerancia al carbón activado, se puede utilizar polietilenglicol de cadena larga⁽³⁾.
- El glicopirrolato no ha demostrado beneficio frente al uso de atropina. Únicamente encuentra indicación en intoxicación atropínic y recaída por OF.
- Debe mantenerse al paciente en observación al menos 72 horas tras la retirada de la atropinización. Las complicaciones cardíacas ocurren durante las primeras horas tras la exposición. La hipoxemia, alteraciones electrolíticas y acidosis son los mejores predisponentes

para estas complicaciones. El soporte intensivo y el tratamiento precoz de las mismas puede disminuir la mortalidad ⁽¹²⁾.

- Los siguientes medicamentos están contraindicados en el curso de una intoxicación por OF: morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiazinas y reserpina ⁽⁶⁾.
- El empleo de pralidoxima (tomar previamente muestras de sangre para análisis, pues falsea los resultados de ACE), está indicado en intoxicaciones con criterios de gravedad, espasmos, depresión respiratoria, en el caso de que no hayan pasado más de 48 horas del envenenamiento (más efectivo si < 6 horas). La pralidoxima disminuye tanto los efectos muscarínicos como los nicotínicos y del sistema nervioso central. No debe usarse en intoxicaciones por carbamatos. Las dosis son: Adultos y niños mayores de 12 años: Pralidoxima 1-2 g i.v, Obidoxima 250 mg. En caso de envenenamientos graves esta dosis puede duplicarse y es frecuente necesitar dosis repetidas. Los efectos secundarios de las oximas incluyen bloqueos cardíacos de conducción aurículo-ventricular, arritmias, hipertensión arterial severa y depresión respiratoria. Su utilidad no está demostrada en intoxicaciones por dimetoato y fenitrotión.

Las oximas pralidoxima, obidoxima, HI-6, actúan reactivando la colinesterasa mediante la eliminación del grupo fosfato de la enzima. Estas, son efectivas para tratar los síntomas muscarínicos y nicotínicos ^(13,14). Se debe administrar oximas antes de la administración de atropina,

ya que podrían aumentar los síntomas de la intoxicación a causa de una inhibición transitoria de la enzima inducida por la oxima ⁽¹⁵⁾. Se recomienda administrar oximas a los pacientes intoxicados con evidentes signos colinérgicos, disfunción neuromuscular, o expuestos a insecticidas organofosforados con probabilidad de causar neurotoxicidad retardada y neuropatía retardada ⁽¹⁶⁾.

Es importante conocer si el organofosforado pertenece a un grupo dimetil o dietil. En caso de intoxicación por grupo dimetil (dimetoato, fenitión, fenitrotión, clorfentión) con inicio precoz de los síntomas, la eficacia de la oxima parece ser escasa. Probablemente el uso de éstas podría estar indicado para el tratamiento tardío de la intoxicación, en especial en el llamado “síndrome de reintoxicación endógena” ⁽¹⁷⁾. En este caso se podría prevenir la aparición del llamado “síndrome intermedio” o la neuropatía retardada ⁽¹⁸⁾. Las intoxicaciones del grupo dietil (clorpirifos) suelen mostrar toxicidad retardada, en este caso podría ser efectiva la administración de oximas ^(18,19). Se recomienda administrar estas en las primeras 6 horas de la intoxicación, de forma lenta en aproximadamente 30 minutos, ya que la administración rápida se asocia a paro cardíaco y parálisis muscular por inhibición transitoria de la enzima colinesterasa al unirse la oxima a la enzima ^(20,21). La Organización Mundial de la Salud recomienda la administración de pralidoxima en bolos intravenosos de 1 a 2 g en adultos (25-50 mg/kg en niños).

Excepcionalmente, en caso de persistencia de los síntomas y más en los nicotínicos, podría administrarse en perfusión intravenosa continúa

a 8-10 mg/kg/hora, incluso durante varios días (22). El uso de la obidoxima a dosis de 250 mg por vía intravenosa podría estar indicado en pacientes con predominio de afectación del SNC (11). La Figura 4 muestra la reactivación de la ACE por pralidoxima.

Actualmente no existen evidencias que demuestren que las oximas son efectivas para reducir la morbilidad o la mortalidad en los humanos. La primera revisión sistemática aparecida en la literatura (23) se realiza sobre dos ensayos clínicos que no muestran beneficio del uso de la pralidoxima. El primer ensayo con 182 pacientes mostró que la infusión de 12 g de pralidoxima incrementa la mortalidad, el síndrome intermedio y la necesidad de ventilación mecánica comparado con la administración de un bolo de pralidoxima. Sin embargo los intervalos de confianza fueron amplios y las diferencias no fueron

significativas. Algo similar ocurrió en el segundo ensayo clínico con 110 pacientes. En ninguno de ambos ensayos se encontraron efectos adversos por la administración de oximas. (24,25). Recientemente la Cochrane Database concluye que no existen razones teóricas y prácticas por las que las oximas se deban usar en los intoxicados graves por organofosforados, sugieren realizar estudios de subgrupos predefinidos de pacientes que puedan beneficiarse de su administración (26).

El único meta-análisis sobre el uso de oximas como tratamiento en la intoxicación aguda por organofosforados en humanos ha aparecido recientemente (27). Dicho estudio incluye siete ensayos clínicos, de los cuales sólo dos son randomizados y controlados (24,25). Las conclusiones de dicho meta-análisis, asocian a la oximas con un nulo efecto en los humanos intoxicados por insecticidas organofosforados, e incluso posibles

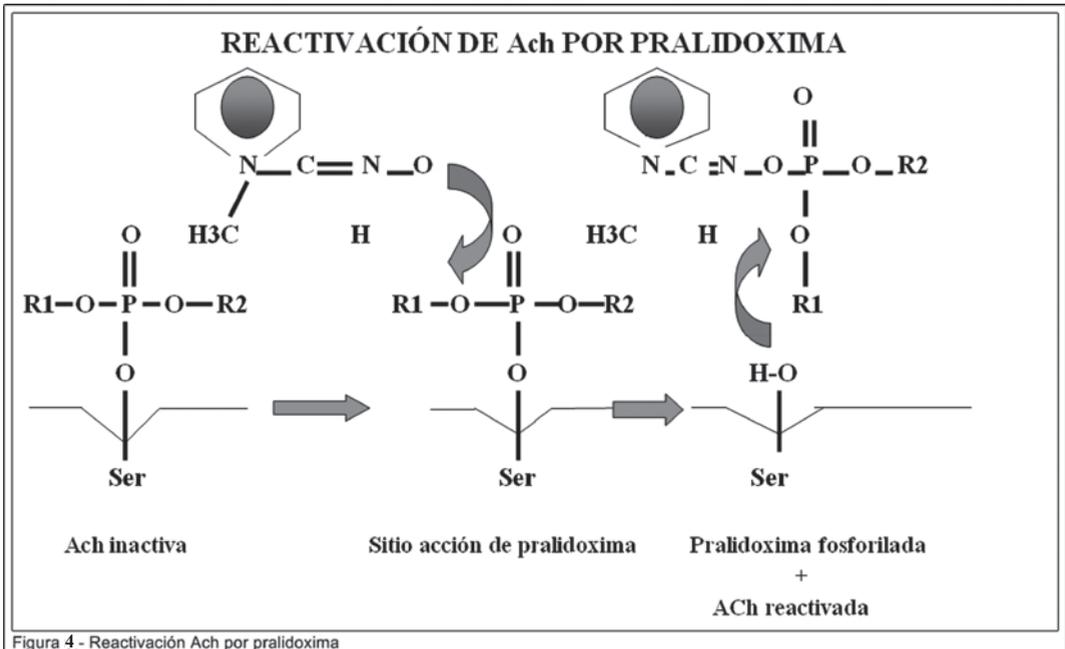


Figura 4 - Reactivación Ach por pralidoxima

daños por el uso de estas. Dicho trabajo es correcto en cuanto al planteamiento del problema, sus objetivos y la búsqueda de la literatura. Sin embargo no realiza una adecuada codificación de los estudios, en especial no pondera los distintos trabajos según el nivel de evidencia empleado; sólo dos estudios son controlados y el resto son retrospectivos, pero con distinto nivel de evidencia, desde cohortes contemporáneas hasta no contemporáneas y tampoco queda claro en la metodología el desarrollo utilizado por los autores para considerar adecuados los estudios empleados (dada la heterogeneidad). El estudio carece de un análisis metodológico de la sensibilidad de mayor rigor, probablemente debido a la pobreza de los estudios evaluados. Otra fuente de conflicto se basa en la heterogeneidad para definir los criterios de inclusión y exclusión, heterogeneidad de los distintos tipos de estudios, distintos fármacos estudiados y distintas dosis de fármacos, sin corrección matemática, amplio período de tiempo, notables cambios en el manejo y posibilidad de evaluar pacientes con distinta gravedad.

Un interesante artículo de debate ⁽²⁸⁾ plantea la necesidad de realizar ensayos clínicos no sólo con oximas sino con otros antídotos probados en modelos animales, tales como las hidrolasas, piridostigmina, carbamato, antagonistas del glucamato y agonistas de la adenosina y de los receptores adrenérgicos (clonidina).

Sugerimos que mientras no se realicen ensayos clínicos con alto nivel de evidencia, las oximas deberían ser usadas en determinados subgrupos de pacientes intoxicados con insecticidas organofosforados específicos, ya que, la

respuesta a las oximas es positiva en el subgrupo dietil de organofosforados (clorpirifos) y sin respuesta en el grupo dimetil (fention, dimetoato), lo cual pone de manifiesto que el tratamiento antidótico con oximas no es universal para los OF, debiéndose diferenciar los grupos señalados ⁽¹⁹⁾ y relacionarlos con los efectos en humanos, ya que la clasificación de la Organización Mundial de la Salud está hecha en relación a los efectos en ratas ⁽²⁹⁾ y como siempre en estos casos es difícil extrapolar resultados experimentales al ámbito clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA, et al. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* 1994;154:1433-41.
2. Jamal JA. Neurological syndromes of organophosphorus compounds. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1997;16(3):133-70.
3. Martín Rubí JC, Yelamos Rodríguez F, Laynez F, et al. Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos, (ed). Alhulia, 1999. p1167-1196.
4. Measurement of paraxonase (PON1) status as a potencial biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity. *Clin Chim Acta*. 2005 Feb;352 (1-2):37-47.
5. Organophosphate-induced delayed polyneuropaty. *Toxicol Rev*.2005;24(1):37-49.
6. Martín Rubí JC, Yelamos Rodríguez F, Laynez F, et al. Intoxicación por insecticidas organofosforados. Estudio de 506 casos. *Rev Clin Esp*. 1996; 196: 145-150.
7. Organophosphate induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with miopathy. *Toxicol Rev*.2006;25 (1):1-14.
8. Pesticides and Parkinson's disease. Is there a link? "Environ Health Perspect.2006. Feb;114(2):156-64.
9. The epidemiology of pesticide exposure and cancer: a review. *Rev Environ Health*.2005 Jan-Mar;20(1):15-38.
10. Acute pancreatitis subsequent to voluntary methomyl and dichlorvos intoxication. *Pancreas*.2005;31(4):424-7.
11. Michael Eddleston, Peter Eyer, Franz Woreck, et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning : a prospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1452-59.
12. Cardiac and electrocardiographical manifestations of acute organophosphate poisoning. *Singapore Med J*.2004 Aug;45(8):385-9.
13. Eyer P. The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev* 2003; 22:165-95.
14. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ et al. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med* 2000; 12:22-37.
15. Clark RF. Insecticides: organic phosphorus compounds and carbamates. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 7th edition. New York. McGraw-Hill. 2002; Pp: 1346- 60.
16. Yang PY, Tsao TC, Lin JL et al. Carbofuran-induced delayed neuropathy. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38:43-6.
17. Holstege CP, Baer AB. Insecticides. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6:17-23.
18. Eddleston M, Peter Eyer, Worek F et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning:a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366:1452-59

19. Burillo-Putze G, Hoffman RS, Howland MA, Dueñas-Laita A. Late administration of pralidoxime in organophosphate (fenitrothion) poisoning. *Am J Emerg Med* 2004; 22:327-28.
20. Schier, JG, Hoffman, RS. Treatment of sarin exposure. *JAMA* 2004; 291:182-83.
21. Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning and evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med*.2006 Aug;34(8):2265,author reply 2265-6.
22. Schexnayder S, James LP, Kearns GL, Farrar HC. The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36:549-55.
23. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM* 2002; 95:275-83.
24. Samuel J, Peter JV, Thomas K, et al. Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1mg single bolus dose vs 12 mg infusion) in the management of organophosphorus poisoning . *J Assoc Physicians India* 1996; 44:529-31.
25. Cherian AM, Peter JV, Samuel J et al. Effectiveness of P2AM (PAM–Pralidoxime) in the treatment of organophosphate poisoning (OPP). A randomized, double blind placebo controlled clinical trial . *J Assoc Physicians India* 1997; 45 : 22-24 .
26. Buckley NA. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD005085.
27. Peter JV, Moran JL, Graham P. Oxima therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: An evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med* 2006; 34:502-10.
28. Buckley, NA, Roberts, D, Eddleston, M. Overcoming apathy in research on organophosphate poisoning. *BMJ* 2004; 329:1231-3.
29. World Health Organization. WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2000-2002. WHO/PCS/ 01.4. Geneva: WHO 2002.

INTOXICACIONES POR HERBICIDAS NO BIPERIDÍLICOS

Espinosa JL, Palazón C, Felices F, Cremades I, Martínez-Lozano F, Ortín L, Vigil M, Susarte CM, Rodríguez JJ, González MD.

1.- INTRODUCCIÓN

Los herbicidas (del latín “herba” -- hierba y “cida” -- muerte), son productos químicos que en contacto con las plantas les producen la muerte o alteraciones que evitan su crecimiento normal, de forma total o parcial. Actúan por vía radicular (a través de la raíz) o por vía foliar (a través de la parte aérea de la planta). Pueden ejercer su acción, bien alrededor de su zona de penetración (local) o desplazándose a lo largo del vegetal (translocación); en este último caso el herbicida produce su acción tóxica donde se almacena, o a lo largo de su trayecto. Sus mecanismos de acción son muy diversos; disrupción de la membrana celular, inhibición de la fotosíntesis, inhibición de la biosíntesis de diversos productos del metabolismo ⁽¹⁾.

Estos productos representan una herramienta esencial para controlar las malezas en los cultivos e impedir o minimizar las pérdidas que pueden ocasionar. Tradicionalmente el control de las hierbas adventicias de los cultivos se hacía por medios mecánicos, mediante azada o arado, hasta que a finales del siglo XIX se empezó a utilizar sulfato de cobre para controlar las malas hierbas en cereales. En 1941 se sintetizó el primer herbicida, el 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético). Debido a la gran ex-

tensión agrícola de nuestro país y a la modernización de las explotaciones, el uso de estos productos es muy elevado (en el conjunto de la CEE representan unas ventas de alrededor de 2.500 millones de euros/año), siendo las regiones que más los utilizan Andalucía, Valencia, Murcia, Cataluña y las dos Castillas, y es, en estas poblaciones, donde se pueden presentar más casos de intoxicaciones ⁽²⁾.

Actualmente (Real Decreto 3.349/83, de 30 de Noviembre), los herbicidas están incluidos en el grupo de los plaguicidas, pudiéndose consultar sobre los distintos productos, sus características y aplicaciones en la página web del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (www.mapa.es/es/agricultura/pags/fitos/fitos.asp), así como en el Vademécum de Productos Fitosanitarios y Nutricionales Carlos de Liñán ⁽³⁾ (www.agrotecnica.com).

Las principales formulaciones o presentaciones en el mercado son: soluciones (herbicida en disolución, siendo el agua el disolvente), concentrados emulsionables, polvos mojables, polvos solubles y gránulos (se aplican sobre el suelo), con diversas sustancias coadyuvantes que se añaden a los herbicidas a la hora de aplicarlos: adherentes, aceites vegetales y agentes antiespuma ⁽¹⁾.

2.- CLASIFICACIÓN

Los hemos clasificado según su mecanismo de acción (Tabla 1), los principales tipos de cultivos sobre los que se aplican (Tabla 2), y según la toxicidad en función de la DL50 (Tabla 3).

3.- HERBICIDAS CLOROFENÓLICOS O FENOXIACÉTICOS

3.1.- Generalidades

Los herbicidas clorofenólicos son derivados del ácido fenoxiacético, que incluye compuestos con toxicidad similar y con mínimas diferencias toxicocinéticas entre ellos. Los más comunes son el 2,4,-D (ácido 2,4-diclorfenoxiacético), el 2,4,5-T (ácido 2,4,5-triclorfenoxiacético), MCPA (2-metil-4-clorfenoxiacético), MCPP (ácido 2-metil-4-ácido clorfenoxiapropiónico), Dicamba y Silvex. La mayoría de las preparaciones para uso agrícola y doméstico contienen una mezcla de estos herbicidas disueltos en un destilado del petróleo.

Son usados frecuentemente en el medio agrícola para el control de la maleza en cultivos de cereales y pastos. Los países donde las intoxicaciones agudas por herbicidas clorofenólicos ocurren con más frecuencia, son Sri Lanka y la India ^(4,5) donde juegan un papel significativo en los intentos de suicidio. Ejercen su efecto simulando la acción de las auxinas (hormonas de crecimiento de las plantas) ⁽⁶⁾. Su notoriedad fue debida a la exposición a estos tóxicos en la contaminación ambiental accidental de 1974 en Seveso (Italia) y con el uso del “agente naranja” como defoliante en la guerra del Vietnam. Este

agente, llamado así por el color de los barriles utilizados para almacenarlo, era una mezcla, a partes iguales, de 2,4-D y 2,4,5,-T en gasóleo. La mayoría de los efectos adversos sobre la salud del “agente naranja” fueron atribuidos al 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD o dioxina), contaminante producido en la síntesis química de estos herbicidas y causante de alteraciones hepáticas, acciones teratógenas y carcinogénesis en animales ⁽⁷⁻¹¹⁾.

La intoxicación grave (estado de coma, rhabdomiólisis y toxicidad renal) y la muerte por intoxicación aguda han sido informadas en todo el mundo ^(5,12), habiéndose observado una mortalidad de hasta el 33% en los informes de casos y en las series de casos pequeñas, predominantemente de intoxicaciones por 2,4-D (69 pacientes en total) ⁽¹²⁾. Una serie reciente de 181 pacientes con intoxicación aguda por MCPA notificó una mortalidad del 4,4% ⁽⁵⁾. No se ha establecido si los resultados difieren entre los diferentes compuestos de clorofenólicos.

3.2.- Farmacocinética

Se absorben bien por vía digestiva y respiratoria, siendo mínima por vía cutánea ^(13,14). Se distribuyen a todos los tejidos y no se acumulan. Los esteres se hidrolizan y los ácidos se excretan como tales por orina (el 80% de la dosis absorbida se elimina sin cambios en la orina); hay una escasa conjugación con glicina, taurina y ácido glucurónico. El pico plasmático del 2,4-D se produce entre las 4 y 12 horas y su volumen de distribución es de 0,1-0,3 l/kg. La vida media plasmática es de 18 a 40 horas y varía con el pH urinario ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LOS HERBICIDAS SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN ⁽¹⁾

MECANISMO DE ACCIÓN	GRUPOS	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES	COMPUESTOS MÁS EMPLEADOS
DE ACCION FOLIAR Y TRASLOCABLES (penetran en el interior de la planta, mezclándose con la savia y se extienden)	HORMONALES	Se trastocan a través del floema, y funcionan como fitohormonas, son reguladores del crecimiento de la planta	- Fenoxiacéticos o clorfenoles. - Benzoicos. - Picolínicos
	NO HORMONALES	Actúan a través de la parte aérea de la planta y se trastocan por ella.	- De acción total (poco selectivos): MAA, glifosato, aminotiazol o ATA. - Antigramíneos: dalapón, TCA, diclofop, stoxidin, haloxifop.
DE CONTACTO (actúan en el momento del contacto con las plantas sobre las que caen; corta duración)	NO SELECTIVOS (destruyen toda la vegetación sobre la que se aplican)	Son herbicidas de acción foliar, pero no se trastocan	- Bipiridílicos: paraquat, diquat, clormequat, morfamquat. - Fosamina - Aceites de petróleo - Acido cacodílico - Glufosinato
	SELECTIVOS (solo destruyen malas hierbas)	Actúan igual que los anteriores, pero de forma selectiva sobre determinadas especies	- Bentazón. - Bromixinil e ioxinil.
	DINTROANILINAS	Todos estos grupos actúan exclusivamente a través del suelo.	- Tribluralina. - Orizlín, Pendimetalín.
	TIOCARBAMATOS	Id.	- EPTC. - Trialato.

CON ACTIVIDAD EN EL SUELO	AMIDAS SUTITUIDAS	Id.	- Alacloro - Napropamida, propizamida, difenamid, propanil.
	OTROS	Id.	- Oxadiazón. - DCPA y bensulide.
CON ACTIVIDAD FOLIAR Y A TRAVES DEL SUELO (pueden absorberse por la parte aérea de la planta y a través del suelo)	INHIBIDORES DE LA FOTOSÍNTESIS	Interrumpen la fotosíntesis, son de rápida acción y su persistencia en suelo es variable	- Triazinas: simazina, atrazina, metribuzín, prometrón. - Derivados de la urea: diurón, linurón, cloroxurón, terbutirón. - Uracilos: bromacilo, terbacilo. - Picazón (cultivos de remolacha).
	DESORGANIZADORES DE MEMBRANAS CELULARES	Actúan alterando las membranas celulares	- Difeniléteres: oxifluorfen, nitrofen, bifeno, acifluorfen. - Dinitrofenoles: dinoseb. - Inorgánicos: sales de cloro (en desuso) y boratos (menos tóxicos y más usados).
	INHIBIDORES MERISTEMÁTICOS	Inhiben el crecimiento en los ápices y las yemas de la planta, provocando deformaciones	- Carbamatos: profán, clorprofán, barbán, desmedirán, asulán. - Sulfonilureas: clorsulfuró, sulfometrurón-metil, DPX-M6316, DPX-L5300. - Imidazolinonas: imazetapir, imazaquín, assert.

TABLA II

HERBICIDAS DE USO MÁS EXTENSO Y PRINCIPALES CULTIVOS DONDE SE APLICAN

H. FENOXIACÉTICOS	Cereales, céspedes, caña de azúcar, pastos, forestales, frutales, terrenos industriales.
NITRODIFENILÉTERES	Hortalizas, trigo, arroz, caña de azúcar, ajo, soja, cacahuete, café.
DINITROFENOLES	Cereales, legumbres, judías, guisantes, cebolla, alfalfa y patatas.
CARBAMATOS	Arroz, vid, cereales, remolacha, girasol, alfalfa, espárrago, fresa, alcachofa, patata, viñedo, cítricos, maíz.
DERIVADOS UREICOS	Alfalfa, algodón, espárrago, legumbres, caña azúcar, frutales pepita, olivo, hortalizas.
GLIFOSATO	Cultivos arbóreos, vid, cítricos.
SALES DE CLORO	Terrenos no cultivados (vías férreas, carreteras, zonas industriales. Destrucción de matas de patata y algodón.
DIQUAT	Desecante de cultivos variados, para facilitar recolección, y también en cultivo frutal.
PARAQUAT	Terrenos sin cultivo, calles de cultivos arbóreos u otros.

TABLA III

CLASIFICACIÓN DEL RIESGO DE TOXICIDAD EN FUNCIÓN DE LA DL₅₀* (O.M.S.)⁽⁸⁴⁾

	LÍMITES DE DL₅₀		PRODUCTO (DL₅₀)
	Sólidos	Líquidos	
EXTREMADAMENTE PELIGROSA (IA)	Vía oral: ≤ 5	Vía oral: ≤ 20	
	Vía cutánea: ≤ 10	Vía cutánea: ≤ 40	
ALTAMENTE PELIGROSA (IB)	Sólidos	Líquidos	Dinoterb (25), Pentaclorofenol (80)...
	Vía oral: 5-50	Vía oral: 20-200	
	Vía cutánea: 10-100	Vía cutánea: 40-400	

MODERADAMENTE PELIGROSA (II)	Sólidos	Líquidos	2,4-D (375), Anilofos (472), Bensulide (270), Bromoxinil (190), Clomazone (1369), Cianazine (288), Ioxinil (110), Diquat (231), Paraquat (150), Molinate (720), Pebulate (1120), EPTC (1652), Terbumeton (483), Prosulfocarb (1820), Tiobencarb (1300), Vernolate (1780)...
	Vía oral: 50-500 Vía cutánea: 100-1000	Vía oral: 200-2000 Vía cutánea: 400-4000	
LIGERAMENTE PELIGROSA (III)	Sólidos	Líquidos	Acetoclor (2950), acifluorfen (1370), Bentazone (1100), Butroxitidin (1635), Ácido cloroacético (650), 2,4-DB (700), Dicamba (1707), MCPB (680), Clorato sódico (1200), Isourón (630), Metamitrón (1183), Pirazoxifen (1644)...
	Vía oral: > 500 Vía cutánea: > 1000	Vía oral: > 2000 Vía cutánea: > 4000	
INUSUALMENTE PELIGROSA			Asulam (>4000), Atrazine (2000), Borax (4500), Clorprofán (>5000), Dalapon (9330), Diurón (3400), Glifosato (4230), Linurón (4000), Profán (5000)...
OBSOLETA O EN DESUSO			Barbán, Cloroxurón, Dinoseb, 2,4,5-T...

*DL₅₀: Dosis letal 50 de cada producto, expresada en mg/kg de peso corporal.
84. World Health Organization. The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2000-2002.

3.3.- Fisiopatología

Se han sugerido diversos mecanismos de toxicidad en humanos, relacionados con la inhibición de la fosforilación oxidativa, alteración del metabolismo de la acetil-coenzima A, e incluso toxicidad directa, dosis-dependiente, sobre la membrana celular ⁽¹⁸⁾, lo que podría explicar sus efectos sobre músculos y sistema nervioso. A nivel encefálico producen desmielinización perivascular similar a la esclerosis múltiple e intoxicaciones por monóxido de carbono y arsénico ^(19,20). Se han descrito efectos agudos en ingestiones accidentales, suicidas y tras exposiciones profesionales a altas dosis. En humanos origina sintomatología a partir de los 3-4 g. Dosis orales de 5 mg/kg en voluntarios humanos no producen efectos adversos. DL50 = 300-700 mg/kg. Se recomienda tratar intensamente a los pacientes con concentraciones plasmáticas iguales o superiores a 3,5 mg/dL.

3.4.- Manifestaciones clínicas

Los casos graves o mortales son casi siempre debidos a la ingesta de altas dosis con intención suicida. Los síntomas más frecuentes y precoces son los debidos a afectación gastrointestinal: quemazón bucal por ulceraciones en boca y faringe, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas y ocasionalmente hemorragias. Las pérdidas digestivas pueden ser importantes y dar lugar a hipovolemia e hipotensión con shock. En su etiología puede estar implicada la toxicidad miocárdica directa, que puede presentar trastornos electrocardiográficos acompañantes ^(16,18,21).

Las manifestaciones neurológicas pueden mostrar un perfil clínico leve (alucinaciones,

nistagmus, miosis, hipertonía, hiperreflexia o ataxia), o muy grave (coma y convulsiones). La hipoventilación no es infrecuente, generalmente por depresión del SNC asociada a debilidad de la musculatura intercostal. Puede estar en el contexto de una miopatía aguda con temblores musculares dolorosos y debilidad muscular intensa con rabdomiolisis, mioglobulinuria y fracaso renal. Puede observarse ocasionalmente hipocalcemia (como resultado de la rabdomiolisis) e hiposfatemia. Otras manifestaciones clínicas observadas han sido: alteraciones hepáticas, acidosis metabólica e hipertermia ⁽²²⁻²⁵⁾.

Los principales signos de gravedad son: coma profundo, miocardiotoxicidad, acidosis metabólica grave y concentraciones plasmáticas iguales o superiores a 3,5 mg/dL.

Tras exposición cutánea e inhalación; el 2,4 D es irritante, además de en el tubo digestivo, en los ojos, piel y vías aéreas, pero no se han descrito casos mortales por contacto con el tóxico a través de estas vías. McMillin describe un caso de iritis en un trabajador que se restregó los ojos después de manipular contenedores con 2,4-D ⁽²⁶⁾ y otros autores ⁽²⁷⁻²⁹⁾ varios casos de neuropatía periférica con parestesias dolorosas y rigidez muscular después de la exposición cutánea e inhalación.

Diversos estudios sugieren que la exposición crónica profesional puede estar ligada a un aumento del riesgo para el desarrollo de sarcomas de tejidos blandos, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin ⁽³⁰⁾. También se han relacionado con el cloracné (parece atribuible a las dioxinas), alteraciones hepáticas, cambios neurológicos y de conducta, junto a alteraciones del

metabolismo graso y porfiria ^(31,32). Se han descrito un incremento de malformaciones fetales en niños concebidos durante los meses de aplicación de estos herbicidas en los estados productores de trigo en Norteamérica ⁽³³⁾.

3.5.- Analítica

La determinación de estos herbicidas pueden hacerse en plasma y orina por radioinmunoensayo y cromatografía líquida ^(34,35), que son métodos no disponibles en la mayoría de los laboratorios. Recientemente, se ha descrito un método para la rápida determinación de niveles, basado en técnicas cromatográficas de capa fina y alto rendimiento en laboratorios de toxicología modestamente equipados ⁽³⁶⁾. A pesar de lo anterior, es importante señalar que el tratamiento debe basarse en la historia de exposición al tóxico y en criterios clínicos ⁽¹⁵⁾. En el caso de disponer de niveles y de forma orientativa; 3,5 mg/dL es intoxicación grave y 6 mg/dL es potencialmente mortal. Deben monitorizarse todos los parámetros bioquímicos de sangre y orina con estudio de las funciones hepática y renal, niveles de creatin-fosfoquinasa y niveles urinarios de albúmina y mioglobina.

3.6.- Tratamiento

A falta de un antídoto específico para los herbicidas clorofenólicos, el tratamiento de la intoxicación aguda se basa en; medidas de soporte vital, disminución de la absorción digestiva y aumento de la eliminación renal (como ácidos débiles se benefician de la alcalinización de la orina). Teniendo en cuenta el riesgo de mortalidad o de secuelas neuromusculares, el tratamien-

to debe instaurarse de la forma más precoz y enérgica que sea posible ^(5,12,15,18). Se repondrá la situación hipovolémica con fluidoterapia y, si es preciso, fármacos inotrópicos, con control horario de la diuresis. En caso de depresión respiratoria grave se indicará ventilación mecánica invasiva. Debemos corregir igualmente cualquier otra alteración que esté presente como convulsiones, arritmias, acidosis metabólica o hipertermia.

El lavado gástrico puede ser útil si es precoz, seguido de la administración de 50 a 100 gramos de carbón activado (1gramo/Kg en niños). Si el intervalo asistencial es prolongado sólo debemos administrar el carbón activado con dosis única de sulfato sódico por vía oral o por sonda nasogástrica, si no hay diarreas espontáneas.

Para que la alcalinización urinaria sea eficaz, el compuesto debe ser filtrado en gran parte por los riñones y una proporción significativa reabsorbida en el túbulo distal de la nefrona. El mecanismo propuesto, denominado “trampa de iones”, mejora la eliminación ya que el pH alto (> 7,5) “atrapa” el herbicida clorofenólico en el filtrado urinario y disminuye la cantidad que se reabsorbe pasivamente en la nefrona. De la misma manera, un aumento del flujo urinario (a menudo denominado “diuresis forzada”) diluirá la concentración del herbicida en el filtrado, lo que disminuye la tasa de la reabsorción pasiva ⁽³⁷⁾.

Los estudios experimentales apoyan la utilización de bicarbonato sódico para alcalinizar la orina y mejorar la eliminación de herbicidas clorofenólicos ^(38,39). Para pacientes con intoxicación severa, también lo recomiendan los libros de texto de toxicología clínica ^(6,15), informes de casos

(16,17,20,40), revisiones de expertos y una reciente declaración de consenso⁽³⁷⁾ de las sociedades científicas American Academy of Clinical Toxicology (AACT) y European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologist. A pesar de esto, la alcalinización urinaria no se usa ampliamente en los países (Sri Lanka y la India) donde las intoxicaciones agudas por herbicidas clorofenólicos ocurren con más frecuencia^(5,6). Una revisión reciente⁽⁴¹⁾ mantiene que no existe suficiente evidencia para su uso rutinario; pero dado que la toxicidad puede ser prolongada y mortal y que se han informado pocos efectos adversos significativos con la alcalinización urinaria, se sigue recomendado en el contexto del tratamiento general de los intoxicados graves. Los objetivos de la alcalinización de la orina son; disminuir la reabsorción tubular con la administración de bicarbonato sódico para conseguir un pH en orina igual o mayor de 7,5 y así disminuir la solubilidad del tóxico en la luz tubular, aumentar la depuración renal del tóxico a través de un aumento del filtrado glomerular aumentando la volemia y tratar de prevenir los depósitos de mioglobina en el túbulo renal en los casos de rhabdomiolisis. Hemos conseguido, por tanto, un volumen urinario de 5-6 ml/Kg/hora y un pH en orina > 7,5 (particularmente con niveles de 2,4 D > 3,5 mg/dL).

Una pauta propuesta podría ser la siguiente:

- 500 mL de bicarbonato 1/6 M, en perfusión continua durante 3 horas

Además y simultáneamente:

- 500 mL de glucosado 5% + 10 mEq ClK, durante la 1ª hora

- 500 mL de suero fisiológico 0'9% + 10 mEq ClK, durante la 2ª hora
- 500 mL de manitol 10% + 10 mEq ClK, durante la 3ª hora

Repetir este ciclo las veces que sea necesario, añadiendo bolus horarios de 10-20 mEq de bicarbonato sódico, cuando el pH en orina sea < 7,5. Suspender la alcalinización si el pH en sangre es > 7,5 o el exceso de bases es > 10 mmol/L (controlar cada 3 horas). La monitorización del balance de fluidos y electrolítico debe ser muy estrecha para prevenir las complicaciones derivadas, sobre todo el edema pulmonar por sobrecarga y la hipopotasemia. La tetania por alcalosis ocurre ocasionalmente, pero la hipocalcemia es rara. No hay evidencia que sugiera que una alcalosis, de relativamente corta duración, suponga un riesgo para la vida en individuos sanos, ni en los que tienen enfermedad coronaria o cerebral⁽³⁷⁾.

Debido al bajo volumen de distribución de estos tóxicos, la hemodiálisis (HD) produce una aclaración similar a la diuresis alcalina^(15,18) y debe ser considerada en todos los casos graves, sí; el paciente está hemodinámicamente inestable o no tolera la sobrecarga de fluidos necesaria para realizar diuresis forzada alcalina, no se consigue una diuresis forzada alcalina eficaz o coexiste un fracaso renal agudo.

En la exposición cutánea, se desnudará al paciente y se realizará lavado prolongado con agua y jabón, con atención a determinadas zonas como el pelo y las uñas.

4.- GLIFOSATO

El glifosato (N-fosfometil glicina) es un herbicida de amplio espectro, no selectivo, utilizado para eliminar malezas indeseables (pastos anuales y perennes, hierbas de hoja ancha y especies leñosas) en cultivos agrícolas, forestales y paisajísticos. Es uno de los herbicidas más populares y de uso más extendido en el mundo y fue desarrollado en los años 60 como una alternativa al paraquat, que es mucho más tóxico.

Roundup®, es el producto comercial más conocido en nuestro país. Contiene 41% de glifosato como sal isopropílica de N-fosfometilglicina o isopropilamina (IPA), emulsionado con un 15% del surfactante polioxietileno-amina (POEA) y varios compuestos menores como agentes antiespuma, colorantes, agua e iones inorgánicos para producir el ajuste del pH ⁽⁴²⁾. Estas sustancias añadidas pueden jugar un papel importante en el fallo circulatorio que se observa en pacientes intoxicados graves ⁽⁴³⁾ y aunque estudios experimentales sugieren que la toxicidad del surfactante POEA es incluso mayor que la del propio glifosato, no hay evidencia para afirmar que las preparaciones con este surfactante sean más tóxicas que las que se formulan con surfactantes alternativos. El glifosato es también un ingrediente activo de otros herbicidas muy usados como Glycel®, Rival®, Stirrup®, Herbolex®, etc.

El glifosato ejerce su acción herbicida a través de la inhibición de una enzima, enol-piruvil-shikimato-fosfato-sintetasa (EPSPS), impidiendo así que las plantas elaboren tres aminoácidos aromáticos esenciales para su crecimiento y supervivencia ⁽⁴⁴⁾. Debido a que la ruta metabólica del ácido shikími-

co no existe en mamíferos, la toxicidad aguda del glifosato podría ser baja en humanos y este producto ha sido erróneamente calificado como “toxicológicamente benigno”, tanto a nivel sanitario como ambiental, pero los herbicidas en base a glifosato pueden ser altamente tóxicos para animales y humanos. Estudios de toxicidad revelaron efectos adversos en todas las categorías estandarizadas de pruebas toxicológicas de laboratorio en la mayoría de las dosis ensayadas: toxicidad subaguda (lesiones en glándulas salivales), toxicidad crónica (inflamación gástrica), daños genéticos (en células sanguíneas humanas), trastornos reproductivos (recuento espermático disminuido en ratas; aumento de la frecuencia de anomalías espermáticas en conejos) y carcinogénesis (aumento de la frecuencia de tumores hepáticos en ratas macho y de cáncer tiroideo en hembras).

Se han producido casos mortales en humanos relacionados con la ingesta de dosis altas con fines suicidas ⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾. También se ha comunicado el primer caso de intoxicación por vía parenteral ⁽⁵⁰⁾ en un paciente que desarrolló hemólisis, que no había sido nunca comunicada con la ingesta oral. Los autores la atribuyen a la acción del surfactante que incrementa la permeabilidad de la membrana del eritrocito alterando la estructura de su capa lipídica ⁽⁵¹⁻⁵²⁾.

En otros países se utiliza también el glifosato trimesium (trimetilsulfonio N-hidroxifosfinato-metilglicina). Los efectos de estos compuestos son diferentes. El trimesium ha ocasionado la muerte en minutos de un niño que lo ingirió accidentalmente y de un adulto con intencionalidad suicida ⁽⁵³⁾. La velocidad de las muertes atribuidas al trimesium es superior a las ocurridas con el Roundup, lo que se atribuye

a que el trimetilsulfonio puede facilitar la absorción después de la ingesta oral.

4.1.- Farmacocinética

Se trata de un herbicida potencialmente muy tóxico "per se" (ya que interviene en la respiración oxidativa mitocondrial), y también por el surfactante usado para emulsionarlo. Se desconoce su farmacocinética en humanos, pero en animales de experimentación, la absorción por vía oral varía ampliamente entre el 15-45% con una pequeña cantidad de excreción biliar y circulación enterohepática. Circula muy unido a proteínas plasmáticas (> 80%) y tiene un bajo volumen de distribución (< 0,2 L/Kg). La dosis letal 50 (DL50) es de 4 g/kg y se considera grave ingestas > 85-100 ml ^(54,55).

4.2.- Clínica

La ingesta de pequeñas cantidades, de origen accidental, causan síntomas leves debidos a lesiones cáusticas en el tracto digestivo por exposición directa: odinofagia, disfagia, náuseas, vómitos y diarreas junto con hemorragia digestiva ocasional. Estudios endoscópicos realizados en una serie de 50 casos ⁽⁵⁶⁾ mostraron que la mayoría de lesiones corrosivas se produjeron en esófago y estómago, de grado 1 ó 2, sin encontrarse ninguna de tipo 3 (clasificación de Zagar).

Conviene recordar la diferente presentación clínica ya señalada para el glifosato-trimesium.

Ingestas mayores, con intencionalidad suicida, ocasionan un cuadro clínico muy grave, que puede ser refractario al tratamiento y en el que aparece junto a los síntomas gastrointestinales

por corrosión, shock cardiogénico y sus manifestaciones asociadas (afectación del estado de conciencia, arritmias, acidosis metabólica, edema pulmonar, etc.) y fracaso renal e incluso hepático, atribuidos a déficit de perfusión ⁽⁴²⁾.

Son signos de mal pronóstico; la ingesta mayor de 85-100 ml, edad avanzada, lesiones cáusticas en esófago o estómago grado 2 ó 3, presencia de shock refractario a tratamiento, necesidad de ventilación mecánica invasiva, el fracaso renal y/o hiperpotasemia ^(42,45,46,56,57).

La exposición cutánea puede causar irritación local y dermatitis, probablemente debidas al conservante Proxel (benzotiazolina), pero las quemaduras graves son raras. La vaporización con spray que conlleva inhalación del tóxico produce irritación nasal y en garganta y, si los ojos se afectan, conjuntivitis y lesiones superficiales corneales. La neumonitis está descrita como presentación inicial en un agricultor expuesto crónicamente al tóxico ⁽⁵⁸⁾.

4.3.- Analítica toxicológica

El glifosato no se determina en la mayoría de los laboratorios, ya que precisa de técnicas de cromatografía líquida de alta presión, que no están habitualmente disponibles. Recientemente, se utiliza un método sencillo para cuantificar el tóxico utilizando un analizador de aminoácidos y un programa de fluidos biológicos ⁽⁵⁵⁾.

4.4.- Tratamiento

Se basa en una terapia de soporte intensa. Toda ingesta voluntaria requiere un lavado gástrico asociado a carbón activado y catárticos, que en las mejores

condiciones debe hacerse precozmente (< 1 hora desde la ingesta), pero que también es recomendable realizarlo, aunque el retraso sea mayor y, posiblemente, aunque se observen signos de causticación⁽⁵⁵⁾. No administre jarabe de ipecacuana ya que no se debe inducir el vómito por el riesgo de broncoaspiración. El enfermo puede haberse deshidratado por los vómitos y diarreas, pero al rehidratarlo puede aparecer o agravarse el edema pulmonar. El glifosato no tiene antídoto. La eliminación del tóxico debe acometerse en todos los casos de peor pronóstico, que ya hemos señalado. El glifosato es excretado rápidamente por la orina, por lo que mantener un adecuado flujo urinario es muy importante. El aclaramiento por el riñón (52,9 ml/min), es tan bueno como el conseguido por hemodiálisis (52,5 ml/min), ambos superiores a la hemoperfusión (6,4 ml/min)⁽⁵⁹⁾. Si se detecta insuficiencia renal el método de elección es la hemodiálisis^(60,61). Debemos monitorizar la aparición de hemólisis, que puede desarrollarse muy rápidamente por la acción del surfactante presente en el glifosato^(51,52).

El tratamiento de descontaminación de la piel es el clásico, con retirada de las ropas impregnadas y lavados con agua y jabón. Si ha habido contacto ocular los lavados con suero salino deben comenzarse rápidamente y ser abundantes y prolongados.

5.- DINITROFENOLES

5.1.- 2, 4-Dinitrofenoles (2.4 DNP)(1- hidroxí-2-4-dinitrobenceno $C_6H_4N_2O_5$).

Son un grupo de compuestos químicos sintéticos orgánicos que pueden existir en seis formas

individuales y que están registrados con varios nombres comerciales: Caswell No 392®; Sulfo Black B® y Nitro Kleenup®. Su estado físico es de cristales amarillentos sin olor conocido y poco solubles en agua.

El 2,4 DNP fue utilizado como producto adelgazante en Estados Unidos desde 1930, siendo retirado para éste fin en 1938 ante la aparición de cataratas en personas jóvenes. En la actualidad se utiliza de forma industrial para producir tinturas, conservantes para la madera, reveladores fotográficos, síntesis del ácido pícrico y ácido picránico, explosivos y plaguicidas^(62,63). Por tanto, las personas pueden estar expuestas por el contacto directo con el tóxico, respirar aire o tomar agua que lo contenga o mediante contacto de la piel con suelo contaminado.

5.1.2.- Toxicocinética

Existen pocos datos acerca de la absorción y distribución del tóxico, aunque de forma experimental se ha demostrado que la máxima absorción tras ingesta tiene lugar a los 30 minutos de la misma⁽⁶⁴⁾. El test de Derrien detecta un metabolito de la degradación, el 2 – amino- 4 dinitrofenol, que da a la reacción un color color púrpura, rojo vino o violeta. El 2,4 – DNP se une a las proteínas del suero y se metaboliza rápidamente mediante reducción del grupo nitro, excretándose por la orina. Una pequeña porción libre se fija fundamentalmente en el globo ocular. Tras la exposición por vía inhalatoria se ha detectado en orina y tras la ingesta, en sangre y orina^(65,66). Perkins describió en dos fábricas de munición un alto porcentaje de trabajadores con test de Darrien positivo, lo que indicaba su absorción dérmica⁽⁶⁴⁾.

La eliminación es básicamente renal, en ratones se ha determinado en hígado ⁽⁶⁶⁾.

El 2,4-DNP se absorbe por el tracto gastrointestinal, respiratorio y por la piel ^(64,65,67). Es altamente lipofílico, por lo que es rápidamente absorbido por difusión pasiva en pH ácido, favorecido además por su bajo peso molecular (184,1 D), que le permite atravesar fácilmente la membrana celular ⁽⁶⁸⁾. Stryer descubrió que es un desacoplador de la fosforilación oxidativa, por lo que la energía producida en el ciclo de Krebs (ATP), no se almacena sino que se libera en forma de calor ⁽⁶⁹⁾. Esto se refleja en varios de sus efectos característicos; aumenta el metabolismo basal, aumenta el consumo de O₂, aumenta de la sudoración y puede provocar hipertermia grave. Los niveles mínimos que posibilitan intoxicación es de 0,01 mg/Kg/día ⁽⁷⁰⁾. A mayor dosis, de forma equivalente, aumenta el metabolismo basal ⁽⁷¹⁾.

5.1.3.- Clínica

La expresión clínica es variable dependiendo de la vía de exposición. La inhalación de vapor, humo, polvo o contacto directo con la forma sólida, produce debilidad extrema, sudoración profusa (más nocturna), sensación de sed y disnea. La muerte es más frecuente entre pacientes con hepatopatías, alcohólicos o con insuficiencia renal. Los síntomas gastrointestinales asociados son anorexia, náuseas y vómitos ⁽⁶⁴⁾. En casos graves se produce hipertermia, agitación, miosis y convulsiones, signos que suelen preceder a la muerte. La ingestión del 2,4 – DNP tiene síntomas comunes con lo anterior y además aparece diarrea, disnea, edema agudo de pulmón ⁽⁶⁵⁾, aumento de la frecuencia cardíaca y miocarditis ⁽⁷²⁾.

Se han descrito casos de agranulocitosis ⁽⁷³⁾, así como debilidad y pérdida de resistencia muscular ⁽⁷⁴⁾. En la piel rash pruriginoso ⁽⁷⁵⁾, dermatitis exfoliativa, edema y erupción maculopapulosa ⁽⁷⁶⁾. El desarrollo de cataratas, a veces bilaterales e irreversibles, fueron descritas por Rank ⁽⁷⁷⁾. La muerte se ha comunicado tras exposición por cualquiera de las vías mencionadas.

Los metabolitos del 2,4 – DNP (2 – amino 4 – nitrofenol, 4 – amino 2 - nitrofenol) se han determinado en sangre, orina y tejidos, mediante el test de Derrien que es poco específico. No se han relacionado los niveles detectados y los efectos tóxicos ^(78,79).

5.1.4.- Tratamiento

No existen estudios que permitan proponer una guía específica de tratamiento para la intoxicación por 2,4 – DNP, aunque sí podemos reducir los efectos tóxicos. Si la absorción ha sido por vía respiratoria hay que sacar al paciente del ambiente contaminado ⁽⁸⁰⁾. La administración de bicarbonato en el lavado gástrico ⁽⁸¹⁾, tras la ingestión, aumenta el pH gástrico y disminuye la absorción. También se ha utilizado abundante ingestión de agua en las primeras horas, inducción del vómito y la administración de sulfato magnésico como catártico ^(80,81).

Tras la exposición dérmica, es preciso eliminar la ropa contaminada y realizar descontaminación de piel y ojos con abundante agua ^(80,81). La hiperpirexia se ha tratado con éxito en animales utilizando haloperidol, con disminución de la mortalidad ⁽⁸²⁾. Las medidas de enfriamiento son esenciales ⁽⁸³⁾, así como la reposición enér-

gica de volumen intravenoso para compensar pérdidas y la administración de soluciones glucosadas como fuente energética. Los salicilatos y los anticolinérgicos están contraindicados puesto que a dosis moderadas también producen desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. En pacientes añosos que padecen de cataratas se ha propuesto como tratamiento coadyuvante las vitaminas antioxidantes E y C.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herbicidas. Generalidades. En: Barberá C. Pesticidas agrícolas. Barcelona: Ediciones Omega; 1989. p. 365-89.
2. Estadística mensual del consumo de fertilizantes en la agricultura. Enero y Febrero de 2007. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.
3. De Liñán C. Vademécum de productos fitosanitarios y nutricionales. Madrid: Ediciones Aerotécnicas S.L.; 2007.
4. Singh S, Yadav S, Sharma N, Malhotra P, Bambery P. Fatal 2,4-D (ethyl ester) ingestion. *Journal of the Association of Physicians in India*. 2003;51:609-10.
5. Roberts DM, Seneviratne R, Mohammed F, Patel R, Senarathna L, Hittarage A, et al. Intentional self-poisoning with the chlorophenoxy herbicide 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid (MCPA). *Annals of Emergency Medicine*. 2005;46:275-84.
6. Chian WK, Wang RY. Pesticidas. En: Irwing RS, Rippe JM. *Medicina Intensiva* (ed esp). Marban Libros, SL. Madrid; 2006
7. Kulig K. Chlorophenoxy herbicides an dioxin contaminants; other herbicidas and fungicides. En: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, 3rd edition. *Poisoning and drug overdose*. WB Saunders Company, Philadelphia; 1990.
8. Palomar M. Herbicidas. En: Marruecos M, Nogué S, Nolla J. *Toxicología clínica*. Springer-Verlag Ibérica, Barcelona; 1993.
9. Suskind RR, Hertzberg VS: Human health effects of 2,4,5-T and its toxic contaminants. *JAMA*. 1984; 251:2372-80.
10. The Centers for Disease Control and Prevention Veterans Health Studies: Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin level in U.S. Army Vietnam-era veterans. *JAMA* 1988; 260:1249-54.
11. Hoffman RE, Stehr-Green PA, Webb KB, et al: Health effects of long-term exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *JAMA* 1986; 255:2031-38.
12. Bradberry SM, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to chlorophenoxy herbicides. *Toxicological Reviews*. 2004;23(2):65-73.
13. Sauerhoff MW, Braun Wh, Blau GE, et al. The fate of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) following oral administration to man. *Toxicol App Pharmacol*. 1976; 37:136-37
14. Feldmann RJ, Maibach HI. Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicol App Pharmacol*. 1974; 28:126-32.
15. Nogué S, Munne P, Nicolas JM, et al. *Toxicología clínica*. Protocolos de tratamiento. Morales i Torres, editores. Barcelona.. 2003, pág 213.
16. Prescott LF, Park J, Darrien J: Treatment of severe 2,4-D and mecoprop intoxication with alkaline diuresis. *Br J Clin Pharmacol*. 1979 ; 7: 111-6.
17. Flanagan RJ, Meredith TJ, Ruprah M, et al. Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. *Lancet*. 1990; 335: 454-58.

18. Bradberry SM, Watt BE, Proudfoot AT, Vale A. Mechanism of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000; 38: 111-22.
19. Dickey W, McAleer JJA, Callender ME. Delayed sudden death after ingestion of MCPP and ioxynil: an unusual presentation of hormonal weedkiller intoxication. *Postgrad Med J.* 1988;64:681-82.
20. Friesen EG, Jones GR, Vaughan D. Clinical presentation and management of acute 2,4-D oral ingestion. *Drug Safety.* 1990; 5: 155-9.
21. Meulenbelt J, Zwaveling JH, van Zoonen P et al. Acute MCPP intoxication: report of two cases. *Hum Toxicol.* 1988; 7:289-92.
22. O'Reilly JF. Prolonged coma and delayed peripheral neuropathy after ingestion of phenoxyacetic acid weedkillers. *Postgrad Med J.* 1984; 60:76-77.
23. Berwick P: 2,4- Dichlorophenoxyacetic acid poisoning in man: some interesting clinical and laboratory findings. *JAMA.* 1970;214:1114-17.
24. Kancir CB; Andersen C, Olesen AS: Marked hypocalcemia in a fatal poisoning with chlorinated phenoxy acid derivatives. *Clin Toxicol.* 1988; 26:257-64.
25. Osterloh J, Lotti M, Pond SM. Toxicologic studies in a fatal overdose of 2,4-D, MCPP and chlorpyrifos. *J Anal Toxicol.* 1983; 7: 125-29.
26. McMillin RB, Samples JR. Iritis after herbicide exposure. *Am J Ophthalm.* 1985; 99:726-27.
27. Berkley MC, Magee KR. Neuropathy following exposure to a dimethylamine salt of 2,4-D. *Arch Intern Med.* 1963; 111: 351-52.
28. Goldstein NP, Jones PH, Brown JR. Peripheral neuropathy after exposure to an ester of dichlorophenoxyacetic acid. *JAMA* 1959; 171: 1306-09.
29. Wallis WE, Van Poznak A, Plum F. Generalized muscular stiffness, fasciculations, and myokymia of peripheral nerve origin. *Arch Neurol.* 1970; 22: 430-39.
30. Asp S, Riihimaki V, Hernberg S, Pukkala E. Mortality and cancer morbidity of Finnish chlorophenoxy herbicide applicators: an 18-year prospective follow-up. *Am J Ind Med.* 1994; 26: 243-53.
31. Hoar SK, Blair A, Holmes FF, et al. agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma *JAMA.* 1986; 256:1141-47.
32. Coggon D, Acheson ED. Do phenoxy herbicides cause cancer in man? *Lancet* 1982; 1:1057.
33. Schereinmachers DM. Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four U.S. wheat-producing states. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1259-64.
34. Knopp D, Nuhn P, Dobberkau HJ. Radioimmunoassay for 2,4-D acid. *Arch Toxicol.* 1985; 58: 27-32.
35. Rivers JB, Yauger WL, Klemmer HW. Simultaneous gas chromatographic determination of 2,4-D and dicamba in human blood and urine. *J Chromatogr.* 1970; 50: 334-37.
36. Lerick M, Sober M, Korack F, Imamovic B. Rapid chromatographic methods for identification and determination of chlorophenoxy herbicides. *Med Arch.* 2005; 59: 147-51.

37. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper on urine alkalinization. *Journal Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:1-26.
38. Braunlich H, Bernhardt H, Bernhardt I. Renal handling of 2-Methyl-4-Chlorophenoxyacetic acid (MCPA) in rats. *Journal of Applied Toxicology.* 1989; 9(4):255-8.
39. Hook JB, Cardona R, Osborne JL, Bailie MD. The renal handling of 2,4,5-T in the dog. *Food and Cosmetic Toxicology.* 1975; 14:19-23.
40. Schmoldt A, Iwersen S, Schluter W. Massive ingestion of the herbicide 2-Methyl-4-Chlorophenoxyacetic acid. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology.* 1997; 35(4):405-8.
41. Roberts DM, Buckley NA. Alcalinización urinaria para la intoxicación aguda por herbicidas clorofenoxi (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
42. Bradberry SM, Proudfoot AT, Vale JA. Glyphosate poisoning. *Toxicol Rev.* 2004; 23:159-67
43. Chan YC, Chang SC, Hsuan SL, et al. Cardiovascular effects of herbicides and formulated adjuvants on isolated rat aorta and heart. *Toxicol In Vitro.* 2007; 21:595-603.
44. Kaczewer J. Toxicología del Glifosato: riesgos para la salud humana. www.ecoportel.net
45. Talbot RA, Shiaw M, Huang J et al. Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide (Roundup): A review of 93 cases. *Hum Exp toxicol.* 1991; 10:1-8.
46. Lee HL, Chen KW, Chi CH, Huang JJ, Tsai LM. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: a review of 131 cases. *Acad Emerg Med.* 2000; 7:906 -10.
47. Menkes DB, Temple WA, Edwards IR. Intentional self-poisoning with glyphosate-containing herbicides. *Hum Exp Toxicol.* 1991; 10:103-7.
48. Tominack RL, Yang GY, Tsai WJ, Chung HM, Deng JF. Taiwan National Poison Center survey of glyphosate-surfactant herbicide ingestions. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1991; 29:91-109.
49. Temple WA, Smith NA. Glyphosate herbicide poisoning experience in New Zealand. *N Z Med J.* 1992; 105:173-4.
50. Wu JY, Chang SS, Tseng CP et al. Parenteral glyphosate-surfactant herbicide intoxication. *Am J Emerg Med.* 2006; 24: 504-506.
51. Sawada Y, Nagai Y, Ueyama M, Yamamoto I. Probable toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate. *Lancet.* 1988; 1:299.
52. Rozin VV. The mechanism of hemolysis of erythrocytes by sodium dodecyl sulfate. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1048:451-2.
53. Sorensen FW, Gregersen M. Rapid lethal intoxication caused by the herbicide glyphosate-trimesium (Touchdown). *Hum Exp Toxicol.* 1999; 18: 735-7.
54. Nenov VD, Marinov P, Sabeva J, Nenov DS. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (Supp15): v56-8.

55. Nogué S, Munne P, Nicolas JM, et al. Toxicología clínica. Protocolos de tratamiento. Morales i Torres, editores. Barcelona; 2003. pág. 260.
56. Chang CY, Peng YC, Hung DZ et al. Clinical impact of upper gastrointestinal tract injuries in glyphosate-surfactant oral intoxication. *Hum Exp Toxicol.* 1999; 18: 475-8.
57. Stella J, Ryan M. Glyphosate herbicide formulation: a potentially lethal ingestión. *Emer Med Australas.* 2004; 16: 235-9.
58. Pushnoy LA, Avnon LS, Carel RS. Herbicide (Roundup) pneumonitis. *Chest.* 1998; 114:1769-71
59. Hiraiwa K, Okabayashi K, Ohtani M. Comparison between the effect of hemodialysis, hemoperfusion and diuresis on glyphosate excretion in Roundup herbicide poisoning. *Chudoku Kenkyu.* 1990; 3: 165 -71.
60. Tsuda K, Yamauchi N, Okazaki N. A comparative study between direct hemoperfusion and hemodialysis for removing glyphosate. *Jpn J Clin Toxicol.* 1989; 2:393-6.
61. Moon JM, Min YI, Cun BJ. Can early hemodialysis affect the outcome of the ingestion of glyphosate herbicide?. *Clin Toxicol (Phila).* 2006; 44: 329-32.
62. HSDB. Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, Bethesda MD. Silver Platter Version. August; 1994.
63. Nojima K, Kawaguchi A, Ohya T, et al. Studies on photochemical reaction of air pollutants: Identification of nitrophenols in suspended particulates. *Chem Pharm Bull.* 1983; 31: 1047-1051.
64. Perkins RG. A study of the munitions intoxications in France. *Public Health Rep.* 1919; 34:2335-2374.
65. Tainter ML, Wood DA. A case of fatal dinitrophenol poisoning. *JAMA.* 1934; 102:1147.
66. Davidson EN, Shapiro M. Neutropenia following dinitrophenol, with improvement after pentnucleotide and leukocyte cream. *JAMA.* 1934; 103:480-482.
67. Gisclard JB, Woodward MM. 2,4-Dinitrophenol poisoning: A case report. *J Ind Hyg Toxicol.* 1946; 28:47-51.
68. Benz R, Janko K, Lauger P. Pore formation by the matrix protein (porin) of *Escherichia coli* in planar bilayer membranes. *Ann NY Acad Sci.* 1980; 358:113-24.
69. Stryer L. Oxidative phosphorylation. In: *Biochemistry.* 3rd ed. New York: W.H. Freeman and Co. 1988; p. 397-426.
70. Tainter ML, Stockton AB, Cutting WC. Dinitrophenol in the treatment of obesity: Final report. *JAMA.* 1935b; 105:332-337.
71. Castor CW, Beierwaltes W. Effect of 2,4-dinitrophenol on thyroid function in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1956; 16: 1026-1031.
72. Lattimore JFL. Dinitrophenol poisoning. *Kans Med.* 1934; 35:388.
73. Horner WD. Dinitrophenol and its relation to forrnation of cataracts. *Arch Ophthalmol (Paris).* 1942; 27:1097-1121.

74. MacBryde CM, Taussig BL. Functional changes in liver, heart and muscles and loss of dextrose tolerance due to dinitrophenol. *JAMA*. 1935; 105:13-17.
75. Nadler JE. Peripheral neuritis caused by prolonged use of dinitrophenol. *JAMA*. 1935; 105: 12-13.
76. Hitch JM, Schwartz WF. Late toxic results, including dermatitis exfoliative, from "Slim" (dinitrophenol). *JAMA*. 1936; 106:2130-2132.
77. Rank RT, Waldeck EA. Cataract; development of following the use of dinitrophenol. *Wis Med J* August. 1936; 36: 629-630.
78. Gehring PJ, Buerge JF. The distribution of 2,4-dinitrophenol relative to its cataractogenic activity in ducklings and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1969b; 15:574-592.
79. Robert TA, Hagardorn AN. Analysis and kinetics of 2,4-dinitrophenol in tissues by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr*. 1983; 276:77-84
80. Bronstein AC, Currance PL. Emergency care for hazardous material exposure. St. Louis, MO: CV Mosby Co; 1988. p. 159-160.
81. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical Toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning*, Amsterdam: Elsevier; 1988. p. 1096-1097.
82. Gatz EE, Jones JR. Haloperidol antagonism to the hypermetabolic effects of 2,4-dinitrophenol (in vitro to in vivo correlation). In: Fink BR, ed. *Cellular biology and toxicity of anesthetics*. Baltimore, MD: Williams and Wilking Co; 1972. p. 304-3 11.
83. Harvey DG. On the metabolism of some aromatic nitro compounds by different species of animal: Part III. The toxicity of the dinitrophenols, with a note on the effects of high environmental temperatures. *J Pharm Pharmacol*. 1959; 11:462-474.
84. World Health Organization. *The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2000-2002*.

INTOXICACIÓN POR PARAQUAT

Souto J, Palomar M.

1.- INTRODUCCIÓN

Entre los productos empleados para controlar el crecimiento de la maleza destaca el paraquat, un potente herbicida de contacto del grupo biperidílico (1,1' dimetil-4,4' dipiridilo), sintetizado en 1.930 y que comenzó a usarse como herbicida en 1.962.

Es un producto muy eficaz y bastante seguro si se maneja cuidadosamente, ya que se inactiva rápidamente en contacto con el suelo, por lo que la intoxicación crónica es casi nula. Sin embargo, la intoxicación aguda por paraquat es un importante problema terapéutico, ya que puede ser letal tras la ingestión de muy pequeñas dosis del producto pudiendo alcanzarse cifras de mortalidad de hasta el 80%⁽¹⁻³⁾.

Se han descrito casos de intoxicación por vía cutánea, conjuntival y parenteral; pero las intoxicaciones más frecuentes se producen debido a su ingesta voluntaria con fines autolíticos⁽³⁻⁸⁾. La afectación es multiorgánica predominando el compromiso pulmonar, responsable de gran parte de los casos de fallecimiento.

2.- EPIDEMIOLOGÍA

Desde un punto de vista epidemiológico destacan los países del Lejano Oriente y del Caribe, ya que es allí donde se produce el mayor número

de intoxicaciones por estos productos. La mayoría de los casos descritos son intoxicaciones voluntarias y con finalidad suicida. En Japón, Taiwán o Malasia es uno de los procedimientos principales de suicidio. En Japón, se producen 1200-1500 muertes/año por su ingesta⁽⁷⁾.

Su utilización, en nuestro país, es frecuente en las zonas agrícolas, especialmente en Levante, Canarias y Andalucía^(3,6). En España, el paraquat es el 2º agente causal de intoxicación por pesticidas y aunque las series publicadas recogen un número limitado de casos, se asocia a una alta tasa de mortalidad⁽⁵⁾.

3.- CLASIFICACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN⁽⁹⁾

3.1.- Herbicidas selectivos

Destruyen la maleza por acción hormonal, actúan sobre el desarrollo de la planta y son poco tóxicos. En este grupo se encuentra el dalapron y los derivados diclorofenólicos.

3.2.- Herbicidas de contacto

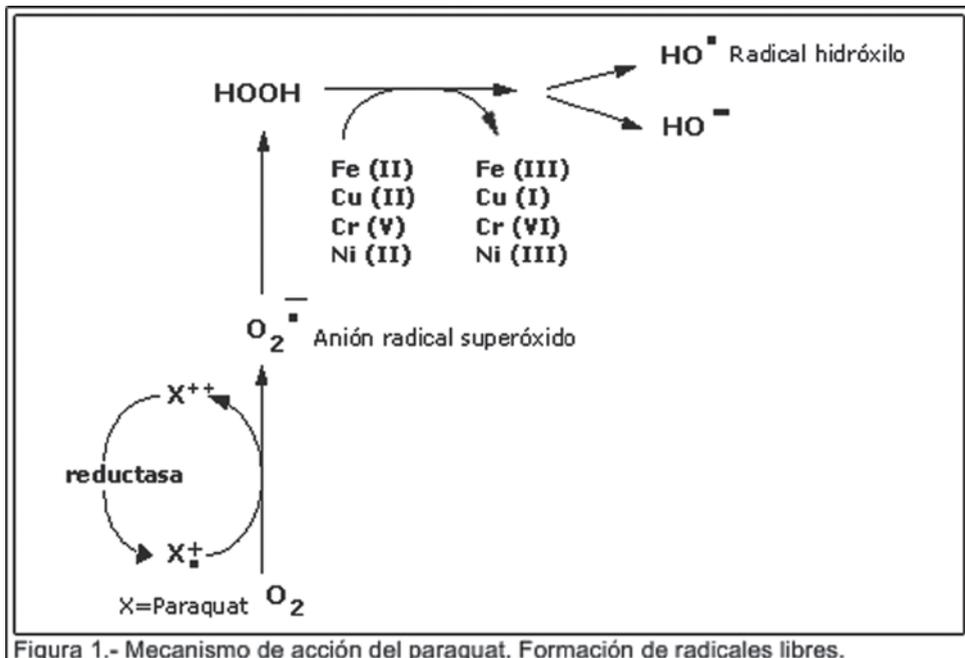
Son tóxicos para las plantas por su acción local y lo pueden ser para el hombre y animales. En este grupo encontramos las sales de cloro, derivados del dinitrofenol, derivados de atrazina y urea y los derivados del biperidilo.

3.2.1.- Grupo de los herbicidas biperidilos

Esta formado por paraquat, diquat y morfaquat. El paraquat es el más potente y también el más tóxico. La presentación más habitual es en forma de líquido concentrado, siendo el Gramoxone® al 20% el producto más empleado. Puede encontrarse en forma de gránulos como el Wedol®, que contiene una mezcla de paraquat y diquat al 2%, que también se presenta en forma de aerosol. Otro preparado comercial, el Pathclear® contiene una concentración de Paraquat también del 2,5%. Se desnaturaliza al contacto con la tierra, preservando de esta forma a la semilla de su acción tóxica. El paraquat actúa interfiriendo en el transporte de la cadena de electrones, inhibiendo la reducción de NADP a NADPH durante la fotosíntesis⁽⁸⁾, con formación de radicales superóxido. Estos iones son habi-

tualmente inactivados por la enzima superoxidodismutasa, pero en presencia de paraquat la producción de iones superóxido supera la capacidad de eliminación de la enzima, por lo que se acumulan radicales superóxido (Figura 1). El superóxido produce peroxidación de los lípidos de las membranas celulares y oxidación de las enzimas celulares, con el consiguiente daño celular^(9,10). Los cambios producidos en el pulmón son muy similares al daño producido por la toxicidad debido a altas concentraciones de oxígeno.

Se cree que la actuación sobre humanos es similar a su papel como herbicida. Aunque el órgano diana es el pulmón, otros órganos como riñones, hígado o corazón suelen afectarse. Recientemente se ha comprobado que la peroxidación lipídica es un fenómeno relativamente tardío en el pulmón, entre 5 y 7 días, y paralelo al aumento del número de macrófagos en el mismo⁽¹¹⁾.



4.- FARMACOCINÉTICA

La intoxicación por paraquat se produce fundamentalmente por vía digestiva. Por ser un compuesto fuertemente alcalino, al contacto con la piel produce lesiones locales y sólo cuando dichas lesiones permiten su absorción, aparecen alteraciones sistémicas. Sobre la córnea produce causticación. La inhalación tampoco es peligrosa, debido a que el tamaño de las partículas del herbicida no permite que alcancen la membrana alveolar. La absorción intestinal es del 10 %, alcanzando su concentración sanguínea pico a las 4 horas de la ingesta. El volumen de distribución es amplio, de unos 2-8 l/Kg. No se une a las proteínas plasmáticas y se distribuye rápidamente por los tejidos más vascularizados como riñón, hígado, corazón y pulmón. En este último órgano tiende a alcanzar concentraciones de 10 a 15 veces superiores a las plasmáticas, tiende a acumularse en células alveolares tipo I y II; estas concentraciones alcanzan su pico a los 4-5 días⁽¹²⁾. El músculo es otro importante reservorio de paraquat.

La vida media es de aproximadamente 12 horas, sin embargo en presencia de insuficiencia renal puede alargarse hasta 120 horas. La fase de distribución es de 5 horas y la de eliminación de unas 48 horas. Se elimina por filtración glomerular y secreción tubular activa, el 70 % en 48 horas, eliminándose el 30 % restante a lo largo de las 2-3 semanas siguientes.

La dosis letal mínima por vía oral en humanos (DL 50) es de 35 mg/Kg lo que equivale a la ingestión de menos de 10 ml de la disolución 200 g/l (20%).

5.- CLÍNICA

La sintomatología varía según la cantidad de paraquat ingerida, puede tener efectos locales y generales^(2,7,10). Los efectos locales son el resultado del poder cáustico del paraquat. Pueden encontrarse ulceraciones en boca, lengua, faringe y esófago, con pseudomembranas que recubren las úlceras y que recuerdan la difteria. En ocasiones las ulceraciones esofágicas pueden perforarse. Estas manifestaciones aparecen a los pocos minutos-horas de la ingestión. Los síntomas iniciales son quemazón bucal o faríngea, disfagia o dolor retroesternal. Las ulceraciones en piel o en cornea, son posibles pero infrecuentes.

La sintomatología general variará según el grado de intoxicación. Se han descrito tres formas clínicas en función de la severidad del cuadro y de la cantidad de tóxico ingerida^(2,14).

5.1.- Intoxicación leve

Cuando la cantidad ingerida es menor de 20 mg/kg de peso. Esta forma presenta clínica gastrointestinal inicial (dolor orofaríngeo, retroesternal, epigástrico, abdominal difuso) y alteración de las pruebas funcionales respiratorias.

5.2.- Intoxicación moderada-severa

Cuando se ingieren de 20 a 40 mg/kg de peso. Esta forma cursa con una primera fase donde predomina la clínica gastrointestinal, seguida del desarrollo de fallo hepato-renal entre el 2º y el 5º día. Después de unos 7 días aparece un cuadro de distress respiratorio con un patrón

radiológico alveolar, con evolución a una rápida fibrosis pulmonar que finalmente conduce a la muerte entre la 2ª y 4ª semana.

5.3.- Intoxicación fulminante

Cuando la cantidad ingerida de paraquat es mayor de 50 mg/kg de peso. Habrá ulceraciones bucofaríngeas y en ocasiones perforaciones esofágicas y mediastinitis. Aparece fallo cardíaco con miocarditis tóxica que conlleva insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas graves, renal, hepático con aumento de transaminasas y bilirrubina, respiratorio, pancreático, adrenal por necrosis de las glándulas suprarrenales y neurológico con hemorragias cerebrales. Todo ello conlleva un fallo multiorgánico que origina la muerte. Puede haber coma y convulsiones por edema cerebral, produciéndose la muerte en 24-48 horas por fallo multisistémico.

6.- DIAGNÓSTICO

La presencia del tóxico en muestras de jugo gástrico, orina y sangre puede realizarse mediante radioinmunoensayo, obteniendo, además, información cuantitativa. La determinación de niveles en sangre durante las primeras 24 horas puede tener valor pronóstico⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Para demostrar cualitativamente la presencia de paraquat se puede utilizar el test de la ditionita, añadiendo 1 ml de una solución de ditionita sódica a una muestra de 5 ml jugo gástrico u orina alcalinizada con 1 ml de bicarbonato sódico. La positividad consiste en la aparición de un color azul de mayor o menor intensidad y de un tinte verdoso en el caso del diquat.

7.- PRONÓSTICO

Los principales factores relacionados con el pronóstico son el tiempo transcurrido desde la ingesta y la concentración plasmática del tóxico. Dado que el valor de la dosis ingerida es tan solo un dato orientativo en el que pueden influir múltiples factores como son ingesta alimentaria cercana a la del paraquat, presencia de vómitos postingesta del tóxico o tratamiento evacuante precoz del tubo digestivo.

Otros factores relacionados con mal pronóstico son: desarrollo de ulceraciones gástricas o esofágicas en las primeras 24 horas, o aparición de insuficiencia renal.

Existen nomogramas pronósticos, siendo el de Hart el más utilizado. Predice la supervivencia en relación a las concentraciones detectadas en plasma y las horas transcurridas desde la ingesta del tóxico, siendo muy útil para diferenciar grupos pronósticos^(15, 16). Indicarían mal pronóstico niveles de 2 mg a las 4 horas, 0,9 mg a las 6 h, 0,4 mg a las 12 h y 0,1 mg a las 24 h.

La intoxicación por paraquat tiene una mortalidad superior al 80%, falleciendo la mayoría de los pacientes en las dos primeras semanas del ingreso⁽¹⁷⁾.

8.- TRATAMIENTO

El tratamiento de la intoxicación por paraquat no cuenta con un antídoto específico. Ante la sospecha de una intoxicación por paraquat es muy importante iniciar precozmente y agresiva el tratamiento adecuado, con el fin de disminuir

la absorción del tóxico, aumentar su excreción y disminuir los efectos del tóxico sobre los órganos diana. Hay que tener presente que las intoxicaciones fulminantes con manifestaciones de fracaso multiorgánico desde el inicio, abocarán en fallecimiento en 24-48 horas independientemente de las medidas terapéuticas aplicadas.

8.1.- Evitar la absorción del tóxico

El lavado gástrico es útil si se realiza antes de una hora tras la ingesta, en el resto de casos no ha mostrado una utilidad clara, además hay riesgo de yatrogenia por las lesiones cáusticas⁽¹⁸⁾. Por otra parte, hay que recordar que muchos pacientes han presentado vómitos antes de recibir atención médica.

Descontaminación gastrointestinal con carbón activado y/o tierra de Fuller asociado a un catártico con el fin de ligar cualquier resto de paraquat que exista en el tracto gastrointestinal, aplicado también de forma precoz.

8.2.- Neutralizar sus efectos a nivel de órganos diana

Se han utilizado ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico⁽¹⁹⁾, beta-bloqueantes, por su supuesta capacidad de competir con los receptores pulmonares del paraquat⁽²⁰⁾, antioxidantes como la N- acetil-cisteína o las vitaminas E y C, enzimas como la superóxido dismutasa vehiculada en liposomas⁽²¹⁾ e incluso anticuerpos específicos dirigidos contra el paraquat para inhibir la captación del herbicida por el neumocito tipo II⁽¹⁵⁾.

Otras opciones terapéuticas sugeridas recientemente incluyen la melatonina, capaz de reducir la capacidad oxidativa del herbicida disminuyendo así la cantidad de glutation oxidado⁽²²⁾ y el litoespermato magnésico, lo que reduciría la toxicidad renal y mejoraría la eliminación del tóxico⁽²³⁾. Ninguna de estas terapéuticas ha mejorado el pronóstico de esta intoxicación.

8.3.- Facilitar su extracción del plasma y su eliminación por la orina

No se ha demostrado que la diuresis forzada consiga de forma significativa un aumento en la eliminación del tóxico.

Si han transcurrido menos de seis horas desde la ingestión, iniciar hemoperfusión con cartuchos de carbón activado. Esta técnica de depuración extrarrenal ha demostrado ser más útil que la hemodiálisis⁽²⁴⁻²⁶⁾. Debe de hacerse dentro de este rango horario porque es el tiempo en el que el paraquat alcanza su máxima concentración en plasma, ya que posteriormente se distribuye en los tejidos. La evidencia del beneficio de la plasmáferesis es insuficiente.

8.4.- Prevención del daño pulmonar

El acumulo selectivo de paraquat en el pulmón es un proceso dependiente de energía. Los cambios producidos en el pulmón son muy similares al daño producido por la toxicidad debido a altas concentraciones de oxígeno. El aporte de oxígeno en este tipo de paciente acelera la patología pulmonar al producir radicales superóxido

⁽²⁷⁾; es por tanto necesario mantener al paciente sin aporte de oxígeno y se aconseja sólo su uso por encima del 21% cuando la presión de oxígeno arterial disminuya de 50 mmHg.

La opción de administrar óxido nítrico en este tipo de intoxicaciones no ha sido útil en los pocos pacientes en los que se ha utilizado.

Una de las pautas terapéuticas que mayor expectación ha generado ha sido la administración de corticosteroides asociados a inmunosupresores como la ciclofosfamida (“pauta caribeña”) ⁽²⁸⁾, mejoría en el pronóstico que no se ha demostrado con posterioridad. Los estudios realizados en diversos modelos animales tampoco han sido alentadores: ovejas en las que la administración de metilprednisolona tras exposición a paraquat reduce la migración de prostaciclina al tejido pulmonar a través del flujo linfático que sin embargo no reduce la acumulación de neutrófilos ni de tromboxano B2; conejos en los que la neumonitis por exposición al tóxico no fue prevenida ni su pronóstico fue mejorado con la administración de esteroides ^(16,29).

Más recientemente, Lin et al. presentaron una serie randomizada de 23 pacientes ⁽³⁰⁾, donde el grupo control recibió una terapia corticoidea y el grupo estudio una doble terapia con corticoides y ciclofosfamida. Se observó una mortalidad del 31% en los 16 pacientes del grupo estudio y una mortalidad del 86% en el grupo control ($p = 0,02$). No obstante, la falta de un grupo control tratado con placebo y el pequeño tamaño de la muestra en dicho estudio son dos limitaciones a considerar.

Finalmente, cuando estas medidas fracasan y se establece la lesión pulmonar, el trasplante

pulmonar es una alternativa terapéutica. Hasta 1996 los intentos de trasplante pulmonar en pacientes en situación de insuficiencia respiratoria terminal habían fracasado. Sin embargo, recientemente Walder y cols. ⁽³¹⁾ han presentado el primer trasplante pulmonar con éxito tras la intoxicación por paraquat.

9.- INTOXICACIÓN AGUDA POR DIQUAT

Este herbicida, que junto al paraquat, forma el grupo de los biperidilos, es menos usado por ser menos efectivo como herbicida y consecuentemente también menos tóxico que el paraquat. Las vías de intoxicación son similares. Origina sintomatología digestiva con náuseas, vómitos, diarrea y en ocasiones íleo. Los pacientes presentan hipovolemia por pérdida de líquidos y las alteraciones renal y hepática son leves. La principal diferencia con el paraquat es que al no acumularse en células alveolares tipo II no provoca fibrosis pulmonar. En intoxicaciones graves puede aparecer afectación miocárdica, convulsiones y coma. El tratamiento es similar al de la intoxicación por paraquat y el pronóstico mejor que el de ésta última.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organizative. WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2000-2002. WHO/PCS 01.4. Geneve: WHO 2002.
2. Palomar Martínez M. Herbicidas. En: Marruecos L., Nogué S., Nolla J. Toxicología Clínica. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1.993; 255-265.
3. García-Repetto R, Soria ML, Giménez MP, Menéndez M, Repetto M. Deaths from pesticide poisoning in Spain from 1991 to 1996. *Vet Hum Toxicol* 1998; 40: 166-168.
4. Martín JC, Yélamos F, Laynez F, Córdoba J, Díez F, Lardelli A, et al. Intoxicaciones por insecticidas organofosforados. Estudio de 506 casos. *Rev Clín Esp* 1996; 196: 145-149.
5. Rodríguez Pozo A, Martín Rubi JC, Martín Delgado MC, Alonso Rubio M. Grupo de trabajo de Toxicología de la S.E.M.I.U.C. Intoxicaciones agudas por pesticidas. Estudio multicéntrico nacional de 10 años (resultados preliminares). *Medicina Intensiva* 1996; 20: 1.
6. Camacho JA, Diaz A, Riquez MD, Jurado B, Jimenez JM, Quesada JL. Intoxicación por organofosforados y paraquat: a propósito de 14 casos. *Rev Clín Esp* 1995; 195: 623-
7. Yamashita M, Matsuo H, Tanaka J. Analysis of 1,000 consecutive cases of acute poisoning in the suburb of Tokyo leading to hospitalization. *Vet Hum Toxicol* 1996; 38: 34-5.
8. Proudfoot A., Dougall H. Poisoning treatment centre admissions following acute incidents involving pesticides. *Hum Toxicol* 1.988; 7: 255-258.
9. Hayes W.J. Pesticides studies in man. Baltimore, Williams & Wilkins, 1.982
10. Winchester JF. Paraquat and diquat herbicides. En: Haddad LM, Winchester JF, eds. Poisoning and drug overdose. Philadelphia: WB Saunders Co, 1990; 1.088-1.099.
11. Ogata T, Manabe S., Correlation between. lipid peroxidation and morphological manifestation of paraquat-induced lung injury in rats. *Arch Toxicol* 1.990; 64: 7-13.
12. Alvarez B, Rosado L, Berenguer J. Intoxicación aguda via intravenosa con paraquat. *Medicina Intensiva* 1998; 12: 343-345.
13. Van der Wal F.T, Van Oirschot J.F, Van Dijk A., Verhoef J., Van Asbeck V.A. Mechanism of protection of alveolar type II cels against paraquat-induced cytotoxicity by deferoxamine. *Biochem Pharmacol* 1.990; 39: 1.665-1.671.
14. Nuñez R, Sanchez MC, Intoxicación por productos agrícolas. En: Ginestal RJ, et al.Cuidados Intensivos (Madrid). Ed. ELA 1991; 1593- 1599.
15. Chen N, Borules MR, Pond SM. Prevention of paraquat toxicity in suspensions of alveolar type II by paraquat specific antibodies. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13: 5511-557.
16. William K, Chiang and rick Y, Wang. Pesticide poisoning. Little, Brown and company. James M. Rippe. 4º th edition. New York. 1999, pp. 1765-7.
17. Laynez Bretones F, Yélamos Rodríguez F, Fierro Rosón J, Zambrana García JL, Galindo Pelayo J, Ortiz Puertas B, Lozano Padilla C, Díez García F. Estudio prospectivo de intoxicaciones por Paraquat. *Medicina de Familia (And)* Vol. 1, Nº 1, Junio 2000.

18. Meredith T.J., Vale J.A. Treatment of Paraquat poisoning: Methods to prevent absorption. *Hum Toxicol* 1987; 6: 49-55.
19. Fritz K, Nelson TL, Ruiz Velasco V, Mecurio SD. Acute intramuscular injection of oil acid component protects mice against paraquat lethality. *J Nutr* 1994; 124: 4255-429.
20. Fairsther RD, Rosen SM, Smith WR, Glauser FL, Mc Rae DM, Wilson AF. Paraquat poisoning: new aspect of therapy. *QJ Med* 1976; 180: 551-565.
21. Bateman DN. Pharmacological treatment of paraquat poisoning. *Human Toxicol* 1987; 6: 52-62.
22. Melchiorri D, Reiter RJ, Sewerynek E, Chen L, Nistico G. Paraquat toxicity and oxidative damage. Reduction by melatonin. *Biochemical Pharmacology* 1996; 51: 1095-1099.
23. Takako Yokozawa, Hikokichi Oura, Itsuo Nishioka. Confirmation that Magnesium Lithospermate B ameliorates paraquat induced injury in cultured renal epithelial cells. *Nephron* 1998; 79: 373-374.
24. Lee CJ, Hsu HW, Chang YL. Performance characteristics of combined haemodialysis/haemoperfusion system for removal of blood toxins. *Med Eng Phys* 1997; 19 (7): 658-67.
25. Drault JN, Baelen E, Medhdaoui H, Delord JM, Flament F. Massive paraquat poisoning. Favorable course after treatment with n-acetylcysteine and early hemodialysis. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18: 534-7.
26. Hampson EC, Pond SM. Failure of haemoperfusion and haemodialysis death in paraquat poisoning. *Med Toxicol Adv Drug Exp* 1988;3: 64.
27. Ayres JG, Lilford RJ. Treatment of paraquat poisoning. *Thorax* 1997; 52 (6): 588.
28. James F, Winchester MD. Paraquat and the bipyridyl herbicides. W.B. Saunders company. James Haddad. 3^o th edition. Philadelphia. 1990. 845-55.
29. Botella J, Belenguer JE. Intoxicación por paraquat. Estudio de 29 casos y evaluación del tratamiento con la "pauta caribeña".
30. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, Huang WH. Repeat pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med* 2006; 34: 368-373.
31. Bernhard Walder, Marie Anne Brüdler, Anastase Spiliopoulos, Jacques A. Romand. Successful single lung transplantation after paraquat intoxication. *Transplantation* 1997; 64: 789-791.

INTOXICACIÓN POR HUMO DE INCENDIOS

Dueñas A.

1.- GENERALIDADES

El humo de los incendios es el resultante de los productos de combustión que emanan del fuego. Dicho humo es la principal causa de morbilidad en los incendios y se ha señalado que el 80% de las muertes en este tipo de eventos es debida al humo y a las quemaduras en la vía aérea y no a las quemaduras corporales.

El humo con su mezcla de partículas carbonáceas (suspendidas en aire caliente) y gases tóxicos que pueden intoxicar al paciente. Dichos gases pueden ser monóxido de carbono, ácido cianhídrico, acroleína, fosgeno, clorhídrico, amoníaco, aldehídos, óxidos de nitrógeno, óxido de azufre, etc. De todos ellos, el monóxido de carbono (CO) y el ácido cianhídrico, son los que van a provocar la hipoxia tisular y puede llevar a la muerte al enfermo. El resto de los citados, van a actuar como irritantes de la vía aérea. Aunque era muy bien conocido el papel que jugaba el CO en la hipoxia multifactorial del síndrome de inhalación por humo de incendios, lo era mucho menos el que jugaba el cianuro (CN) del humo. Desde los trabajos franceses de hace pocos años se conoce la extraordinaria importancia de este segundo tóxico en los incendios ⁽¹⁾.

2.- COMPONENTES DEL HUMO

La composición del humo de un incendio varía mucho en función del tipo de material que se queme (se han descrito más de 25 compuestos), sin embargo podría esquematizarse su composición de la siguiente forma:

- Gases tóxicos no irritantes de la vía aérea. El humo de un incendio siempre tiene monóxido de carbono (CO) y cianuro (CN), en mayor o menor proporción.
- Gases tóxicos irritantes de la vía aérea. Aunque es imposible conocer el tipo de gases de un determinado humo, es muy posible que contenga acroleína, formaldehído y otros aldehídos, amoníaco, benceno, óxidos nitrosos, fosgeno...
- Gases asfixiantes simples. Puede tener cantidades importantes de CO₂, que desplazan el oxígeno del ambiente.
- Partículas. Hollines de carbón.

Por tanto, el humo de un incendio, desde un punto de vista toxicológico, es una mezcla de gases no irritantes, irritantes y asfixiantes simples, de ahí



Figura 1. Forma de presentación de las megadosis de hidroxocobalamina para la intoxicación por humo de incendios

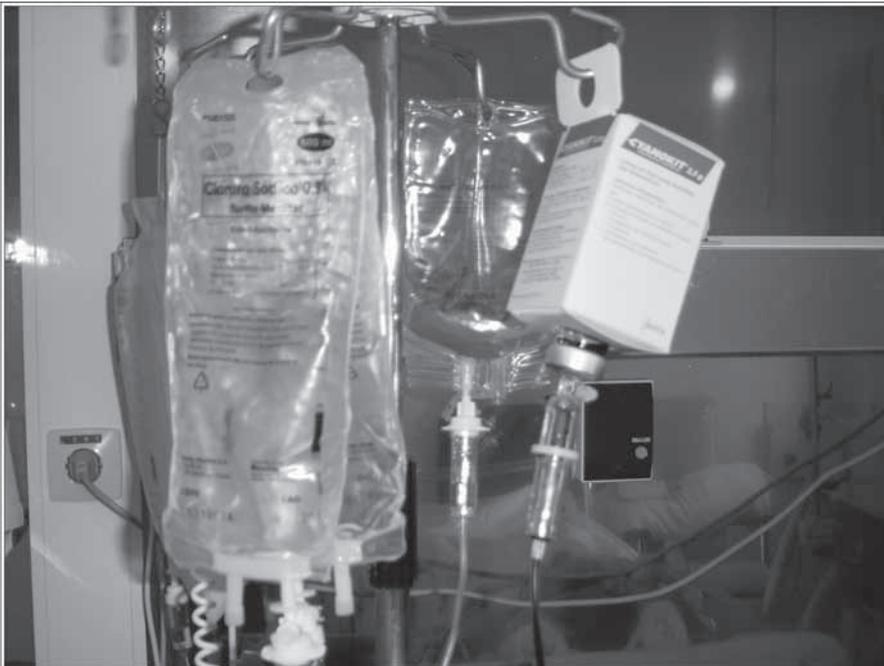


Figura 2. Hidroxocobalamina preparada para su administración

que se le denomine “gas mixto”. De todos ellos los más peligrosos serían el CO y el CN, contribuyendo los demás a complicar el cuadro ⁽²⁾.

3.- FISIOPATOLOGÍA DE LA INHALACIÓN DE HUMO DE INCENDIO

En las manifestaciones clínicas que produce la inhalación del humo de un incendio, no sólo están relacionadas con la exposición a gases tóxicos, también influyen factores como: la temperatura muy elevada del gas, el ambiente pobre en oxígeno, etc. A continuación trataremos de explicar el papel que juega cada uno de ellos.

- **Temperatura.** El gas que se inhala en un incendio tiene temperaturas elevadas. Dicha situación afectará a la vía aérea provocando lesiones más o menos intensas (inflamación, ulceración o necrosis). En general sólo se afecta la vía aérea alta (nariz, orofaringe, etc), siendo más difícil que llegue al parénquima pulmonar. La repercusión dependerá del binomio temperatura-tiempo de exposición. Así temperaturas de 150-200 °C durante 5 minutos pueden producir la muerte, mientras que entre 350-500 °C unos segundos solo producirán una traqueítis.
- **Partículas.** Los hollines de carbón son sustancias inertes o atóxicas, pero que podrían incrementar las resistencias de la vía aérea o en casos extremos generar obstrucciones de la misma. A la vez los hollines de carbón son buenos marcadores de inhalación de humo.

- **Gases irritantes.** Estos gases, por sus características químicas, se comportan como irritantes de la vías respiratorias superiores e inferiores y producirán, en mayor o menor grado, inflamación, broncoespasmo y edema que puede llegar al edema agudo de pulmón no cardiogénico.
- **Ausencia de oxígeno.** El aire normal tiene un 21% de O₂ aproximadamente, sin embargo la concentración de éste en el humo de un incendio será muy inferior; bien por consumo del mismo o por haber sido desplazado por el CO₂ u otros gases. Desde un punto de vista teórico, si las concentraciones de oxígeno están entre el 15-18% en paciente notará disnea de esfuerzo, si están entre el 10-14% la disnea será de reposo y entre el 6-8% se produce la pérdida de conciencia y la muerte en 6-8 minutos.
- **Gases no irritantes.** El monóxido de carbono y el cianuro, que podrán generar una intoxicación aguda por sus efectos sobre la hemoglobina y la cadena respiratoria mitocondrial.

4.- CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por humo de un incendio son extraordinariamente variables, existiendo múltiples factores que explican dicha variabilidad entre los casos ⁽³⁾. Por tanto, es difícil esquematizar o resumir que clínica presentará un enfermo. Dejando a un lado los daños traumáticos y/o las quemaduras cutáneas estas serían algunas de las manifestaciones potenciales:

- Durante las primeras 36 horas la mayoría de los síntomas se deberán a la presencia de CO, CN, gases irritantes y consecuencia del calor en la vía aérea. Podrá haber irritación ocular, rinorrea, tos, dolor de garganta o cuello, estridor laríngeo, disfagia, esputo carbonáceo (lesión pulmonar), disnea, taquicardia, debilidad muscular, laringoespasmos, broncoespasmo, disminución nivel conciencia, hipoxemia, cianosis y muerte.
- Entre las 6 horas a los 5 primeros días es posible la aparición de edema agudo de pulmón, neumonías bacterianas, etc.
- Entre los primeros días y semanas después podría aparecer daño postanóxico cerebral, bronquiectasias, atelectasias, neumonía, estenosis subglótica, etc.

5.- VALORACIÓN DEL PACIENTE

En la evaluación de estos enfermos distintos aspectos de la anamnesis, exploración y pruebas complementarias tienen interés.

- Anamnesis. Será necesario conocer si el fuego se produjo en un espacio cerrado o abierto, el tiempo de exposición del paciente, si estuvo o no inconsciente, si el esputo es carbonáceo, presencia de tos, dolor de garganta, cambio de voz, etc.
- Exploración física. Como en cualquier enfermo será preciso hacer una cuidadosa y completa exploración física. Se deberá hacer especial hincapié en cara, labios, boca, cuello

(incluyendo auscultación para detectar estridor laríngeo), presencia de quemaduras en orificios nasales, faringe, abrasiones corneales, etc. Encontrar abundante hollín en fosa nasal o boca es muy sugestivo de intoxicación grave por humo de incendios.

- Exploraciones complementarias. Analítica general, cooximetría (COHb, MetHb), gasometría arterial, lactato en sangre, monitorización pulsoxímetro, ECG, TA, radiografía de tórax (esta al principio será normal, pero es preciso tomarla para poder observar evolución), etc. Una exploración importante es la broncoscopia con fibra óptica, dicha técnica permitirá visualizar la zona supra e infraglótica y diagnosticar el grado de lesión pulmonar, la presencia de inflamación, edema o necrosis; lo que nos ayudara a tomar decisiones terapéuticas.

6.- TRATAMIENTO GENERAL

El tratamiento de la intoxicación por humo de un incendio es variable, existiendo múltiples factores que explican dicha variabilidad entre los casos. Por tanto es difícil esquematizarlo o resumirlo. A continuación haremos hincapié en algún aspecto puntual de manejo de estos enfermos.

- Todos los enfermos deberán ser tratados inicialmente con O₂ humidificado al 100% (en mascarilla con reservorio o intubado según clínica del paciente), recuérdese que mientras no se demuestre lo contrario, todo enfermo que proviene de un incendio está intoxicado con CO y CN.

- En determinados casos será necesaria la intubación del paciente, en general se suele aconsejar que esta sea temprana pues, posteriormente puede ser más dificultosa por la aparición de edema orofaríngeo o de laringe. En caso de precisarse intubación, algunos autores aconsejan hacerlo con tubos endotraqueales lo suficientemente anchos para que luego entre un fibroscopio.
- Utilización de una megadosis (5 o 10 gr i.v) de hidroxocobalamina como antídoto específico para el cianuro del humo (ver más adelante).
- Se aconseja la aspiración frecuente de secreciones bronquiales o la extracción con broncoscopio de tejidos o mucosas desvitalizados.
- El empleo de broncodilatadores estará indicado en caso de broncoespasmo por los gases irritantes. Aerosol de agonistas beta-2, corticoides i.v. (aunque son menos eficaces que los beta2- adrenérgicos).
- La tos improductiva deberá tratarse con antitusígenos.
- El resto del tratamiento será sintomático, no aconsejándose inicialmente los antibióticos o corticoides profilácticos.

7.- TERAPÉUTICA ANTIDÓTICA CON HIDROXOCOBALAMINA

Teóricamente existirían tres grupos de antídotos para la intoxicación por humo con un impor-

tante componente de cianuro. En primer lugar los agentes metahemoglobinizantes como los nitritos de amilo y sódico. Estas sustancias generarían metahemoglobina, la cual se uniría al CN formando cianometahemoglobina. Aunque los nitritos han sido usados desde los años 30 en la intoxicación por cianuro, cualquier metahemoglobinizante debe considerarse formalmente contraindicado en el síndrome de inhalación por humo, ya que estos pacientes también tienen cifras elevadas de COHb y, por tanto, la metahemoglobinemia empeora, todavía más, el transporte de oxígeno y el pronóstico del paciente. Una segunda opción terapéutica es el empleo de donantes de azufre, como el tiosulfato sódico, el cual facilitaría la unión del CN al azufre a través de la rodanasa, formando una sustancia menos tóxica, el tiocianato. El tiosulfato es, pues, una posibilidad de tratamiento en las víctimas de incendios, pero tiene el inconveniente de que el proceso enzimático es muy lento, no siendo rentable clínicamente su uso como primera opción en intoxicados por humo. Por último estarían los fármacos que contienen cobalto (Co): el edetato dicobáltico (EDTA-Co2) y la hidroxocobalamina. El EDTA-Co2 nunca ha sido utilizado en víctimas de incendios, y sus efectos secundarios (hipotensión, arritmias, convulsiones, vómitos, reacciones alérgicas) desaconsejan también su empleo en estos pacientes. En el caso de la hidroxocobalamina no ha sido hasta finales del siglo XX, cuando se ha sabido que esta molécula es el único fármaco con el que hay experiencia suficiente y razonable para tratar la intoxicación por cianuro del síndrome de inhalación de humo de incendios.

La hidroxocobalamina (OHCo) o vitamina B12a, es una de las dos formas de esta vitamina

TABLA I
MANEJO DE LA INTOXICACIÓN POR HUMO DE INCENDIOS

Valorar intubación

cuando sea necesaria **“temprana”**, posteriormente puede ser difícil por edema orofaríngeo y/o quemaduras vía aérea

En todos los casos **O₂ al 100%**. Si el enfermo precisa de intubación $FiO_2 = 1$

Megadosis de hidroxocobalamina

Criterios admitidos de administración:

- **inhalación de humo (restos de hollín en boca, faringe o esputo)**
- **alteraciones neurológicas (coma, agitación, convulsiones)**
- una de las siguientes circunstancias:
 - **bradipnea (< 12 r.p.m) o parada respiratoria o cardiorrespiratoria**
 - **shock**
 - **láctato \geq 10 mmol/L o acidosis láctica**

Dosis:

Hidroxocobalamina **5 gr. (2 viales) en 10-15 mín en adultos o 70 mg/kg de peso en niños**. Puede repetirse la megadosis una vez (5 gr. mas), si persiste sintomatología o inestabilidad. Hoy se considera útil su administración, en pacientes que cumplan o hayan cumplido criterios, **hasta 6 horas** después de la intoxicación por humo.

Seguridad de la hidroxocobalamina:

Es un antídoto **seguro** que si se administra erróneamente no conlleva riesgos para el paciente. Las reacciones adversas son leves: **coloración rosácea de piel y color vino tinto de orina**. Puede elevar la tensión arterial y producir **interferencias analíticas** con GOT, bilirrubina total, creatinina, magnesio, hierro y otros analitos cuantificados con determinadas técnicas analíticas.

Nota importante: **Otros antídotos para el cianuro “no se aconsejan”** en la intoxicación por humo de incendios que contenga este tóxico.

Broncodilatadores en caso de broncoespasmo por los gases irritantes. Pudiendo ponerse aerosoles de **agonistas beta-2 y corticoides i.v.**

Manejo convencional del resto de los síntomas (quemaduras, traumatismos, etc) o complicaciones (neumonías, rabdomiolisis, etc.)

disponibles y, como su nombre indica, tiene un radical OH en el Co⁺ de su estructura. Se presenta actualmente en megadosis en viales de 2,5 gramos cada uno. (Figuras 1 y 2). La otra forma es la cianocobalamina o vitamina B12, la cual posee un radical CN en el Co⁺ y por tanto no es útil en la intoxicación por cianuro. Cuando se administra OHCo a un intoxicado por cianuro, los grupos CN sustituyen al OH de la estructura de la vitamina B12a, formándose cianocobalamina, la cual es completamente atóxica y se excreta inalterada por la orina. Además, se ha demostrado su eficacia en clínica humana y la ausencia prácticamente total de toxicidad de las altas dosis (de 5-10 g i.v en 15 minutos) que son precisas en esta intoxicación, haciendo de ella un agente incuestionable en las emergencias por cianuro proveniente del humo de incendios ⁽⁴⁾.

La experiencia adquirida por los grupos franceses, hacen aconsejable su utilización en determinadas víctimas de incendios, en el momento del rescate, durante el transporte medicalizado o en los servicios de urgencias hospitalarios. Se ha calculado que puede ser útil su empleo, en víctimas del humo de los incendios, hasta 6 horas después en pacientes de que hayan cumplido criterios primarios de administración. La OHCo se considera indicada en pacientes expuestos a humos de incendio con restos de hollín en cara, orofaringe o esputo y en los que se detecten alteraciones neurológicas (agitación, coma, etc.), acompañado todo ello “una” de las siguientes circunstancias: 1) Bradipnea (≤ 12 r.p.m) o apnea o parada cardiorrespiratoria, 2) Shock o hipotensión marcada 3) Lactacidemia superior a 10 mmol/L o acidosis láctica. En la Tabla 1 se

esquematizan los pilares básicos del tratamiento del síndrome de inhalación de humo de incendios. La hidroxocobalamina es un fármaco seguro, sus reacciones adversas son leves: coloración rosácea en piel y mucosas y rojo cereza en orina. Puede elevar la tensión y producir interferencias analíticas pasajeras con la GOT, bilirrubina total, creatinina, magnesio, hierro y otros analitos, por lo que es aconsejable tomar muestras para análisis antes de su administración ⁽⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baud FJ, Barriot P, Toffis V, Riou B, Vicaut E, Lecarpentier Y, et al. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Eng J Med* 1991; 325: 1761.
2. Dueñas Laita A, Nogué Xarau S. Intoxicación por el humo de los incendios: tratamiento antidótico a base de vitaminas. *Med Clin (Barc)* 2000;114:658-660.
3. Dueñas A. Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos. Barcelona: Masson, S.A.; 1999
4. Fortin JL, Giocanti JP, Ruttimann M, Kowalski JJ. Prehospital administration of hydroxocobalamin for smoke inhalation-associated cyanide poisoning: 8 years of experience in the Paris Fire Brigade. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44 Suppl 1:37-44
5. Borron SW, Stonerook M, Reid F Efficacy of hydroxocobalamin for the treatment of acute cyanide poisoning in adult beagle dogs. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44 Suppl 1:5-15

INTOXICACIÓN POR MONÓXIDO DE CARBONO

Oliv G, Inoriza JM.

1.- INTRODUCCIÓN

La intoxicación por monóxido de carbono (ICO) es un cuadro frecuente y muchas veces grave; pudiendo ser letal o dejar secuelas irreversibles en algunos casos.

La entrada de monóxido de carbono (CO) en el organismo es por vía inhalatoria. Al ser un gas incoloro, inoloro y no irritante la víctima no lo detecta hasta que ya está causando clínica, excepto en los casos de autólisis.

No existe ningún sistema de depuración para acelerar la eliminación del tóxico una vez ha entrado en el organismo. Sí existe un antídoto, el oxígeno, administrado en condiciones normobáricas o hiperbáricas según cada caso.

2.- FUENTES DE MONÓXIDO DE CARBONO

El CO se genera por falta de oxígeno durante la combustión de hidrocarburos en forma de gas (metano, propano, butano, etc.) líquido (gasolina, queroseno, etc.) o sólido (leña, carbón, etc.). La falta de oxígeno causa combustión incompleta, resultando CO en lugar de CO₂. Se puede generar en estufas, calentadores, braseros, chimeneas, incendios y motores de explosión. La

mayoría de las ICOs son causadas por aparatos domésticos habituales. El resto son por accidentes laborales, intentos de suicidio e incendios.

3.- EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil establecer una casuística fiable, sobretudo en los casos leves, por el posible fallo diagnóstico al ser una intoxicación de clínica inespecífica causada por un tóxico poco detectable.

Es interesante el estudio del Hospital Virgen de la Concha (Zamora) sobre ICO subclínica en una área rural. El 25% de la población estudiada presentaba COHb elevada independientemente del hábito tabáquico, siendo el brasero la fuente de exposición más frecuente. A pesar de no ser un ensayo clínico, alerta de intoxicaciones crónicas subclínicas, con el daño neurológico que suponen.

Buena parte de la población se distribuye en zonas rurales. No es despreciable el número de viviendas mal acondicionadas, tanto en ámbito rural como urbano, que utilizan sistemas de calefacción con combustión defectuosa.

Es una de las intoxicaciones no farmacológicas más prevalentes en el mundo industrializado

⁽¹⁾ y su incidencia es más elevada en los meses fríos.

4.- TÓXICOS ASOCIADOS

En ICO secundaria a combustiones que incluyen materias nitrogenadas sintéticas (poliuretano, poliamida, resinas, melanina, nylon, etc.) o naturales (madera, seda, lana y caucho), se puede asociar intoxicación por ácido cianhídrico (CNH). En este caso se debe aplicar el tratamiento específico de esta intoxicación (Ver capítulo correspondiente). Sospecharemos intoxicación mixta en el paciente con ICO y afectación grave (neurológica, hipotensión, aci-

dosis, etc.), que no responde a la retirada de la fuente de intoxicación junto a la administración de oxígeno normobárico.

Otra situación con sospecha de tóxicos asociados, es la ICO por intento de autolisis; en estos casos hay que descartar la coexistencia de alcohol etílico, benzodiazepinas, antidepresivos u otros fármacos y sustancias.

5.- NIVELES DE ACTUACIÓN DEL CO COMO TÓXICO

El CO es tóxico directo por unión a proteínas con grupo Hemo. Una vez inhalado, pasa a la

TABLA I
NIVELES DE ACTUACIÓN DEL CO COMO TÓXICO

SITIO DE UNIÓN	EFECTO TÓXICO	EFECTO BIOQUÍMICO
Grupo Hemo de la Hb. Formación de (COHb).	Disminución del transporte de O ₂ . Alteración de la curva de disociación.	Hipoxia.
Citocromo aa3 del complejo IV de la CRM.	Disminución de generación de ATP	Respiración anaeróbica: acidosis metabólica.
	Desviación de electrones: generación de radicales libres.	Daño oxidativo celular en endotelio (alteración de la barrera hemato-encefálica) y células gliales (desmielinización).
Ligandos intracelulares del NO ⁻	Aumento de NO ⁻ libre intracelular. Reacción del NO ⁻ con superóxidos. Generación de peroxinitritos: oxidante y nitrogenante.	Daño oxidativo celular.

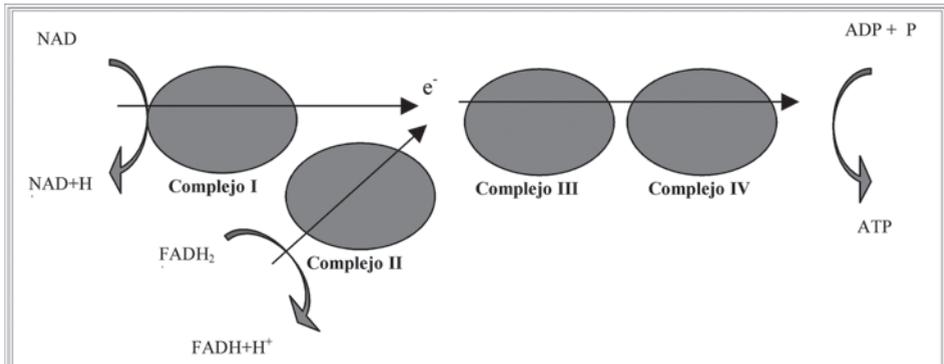


Figura 1.1.- Cadena respiratoria mitocondrial

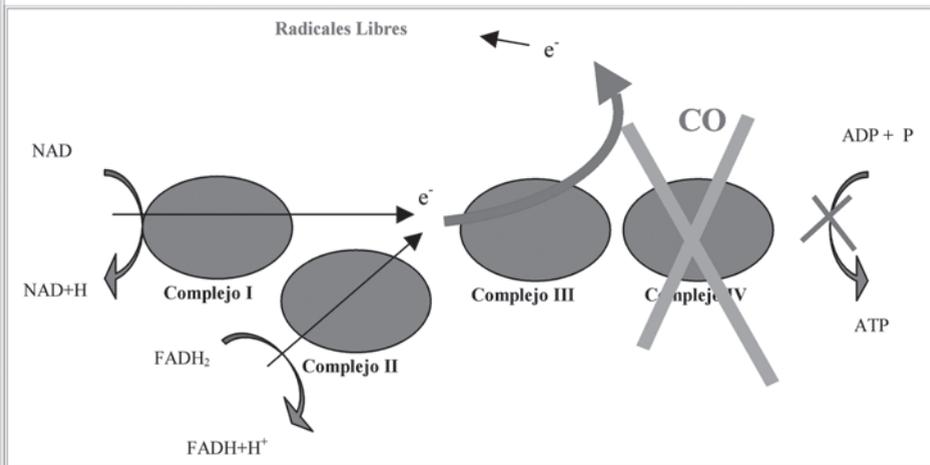


Figura 1.2.- Cadena respiratoria mitocondrial. Afectación por CO

FIGURA 1.- CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL. AFECTACIÓN DE SU FUNCIONAMIENTO POR CO

sangre ligado a la hemoglobina, en los lugares de fijación del oxígeno. Transportado así, llega a los tejidos, donde tiene efecto tóxico por ocupación de ligandos intracelulares. Los tejidos más afectados son el sistema nervioso central (SNC), el miocardio y músculo estriado⁽²⁾ (Tabla 1).

5.1.- Efecto del CO en la hemoglobina

El CO se une a la hemoglobina con mayor afinidad que el oxígeno, desplazándolo y cam-

biando su curva de disociación por alteración de la estructura tridimensional. Causa hipoxia tisular directa por disminución del transporte de oxígeno hacia los tejidos y su liberación hacia la célula.

5.2.- Efecto del CO en la cadena respiratoria mitocondrial

El CO tiene alta afinidad de unión a los radicales metálicos de los citocromos. El principal

lugar de unión y daño, es el Citocromo aa3 del Complejo IV o Citocromo-C-Oxidasa de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM) ⁽³⁾.

La CRM obtiene energía desde las moléculas de NAD y FADH₂ de las cuales toma un electrón. Este electrón es transportado a través de la CRM por reacciones bioquímicas. El último escalón de la cadena, transforma el ADP + P en ATP, obteniendo esta molécula energética.

Cuando el CO ocupa el Citocromo aa3 del Complejo IV, se bloquea el último paso de la respiración mitocondrial, disminuye la capacidad de generar ATP y se desvían los electrones de alta energía generados, hacia la formación de especies reactivas del oxígeno (ERO). Los ERO son productos habituales de la respiración mitocondrial y son neutralizados por sistemas antioxidantes. En caso de ICO, los niveles de ERO sobrepasan la capacidad protectora de los sistemas antioxidantes (Figura 1).

Al no formarse ATP la respiración se convierte en anaerobia causando acidosis metabólica. Los ERO causaran daño oxidativo de macromoléculas celulares. La oxidación de macromoléculas lesiona el endotelio con alteración de la función de la barrera hematoencefálica (riesgo de edema cerebral) y las células gliales encefálicas causando desmielinización. Todos estos efectos son la base del Síndrome Neurológico Tardío (SNT) en la ICO.

5.3.- Aumento de Óxido Nítrico (NO[•]) libre Intracelular

El NO[•] actúa en múltiples vías metabólicas. Está ligado a proteínas manteniendo un correcto nivel

intracelular. El CO se une a los ligandos del NO[•] de forma que aumenta el NO libre intracelular ^(1,4); este reacciona con radicales superóxido y genera peroxinitritos con gran capacidad oxidante y nitrogenante, que a su vez, aumentarán el daño de las macromoléculas. Esta vía también contribuye a causar el SNT ⁽⁵⁾.

5.4.- Fenómenos inflamatorios

El daño celular debido a la oxidación de macromoléculas, causa diapédesis y adhesión de células polimorfonucleares, que potencian la peroxidación lipídica de las membranas celulares iniciada por los radicales libres ⁽⁶⁾. Así se desencadena una cascada de fenómenos inflamatorios que aumentan la lesión.

En el SNC, el daño oxidativo celular se localiza básicamente en el endotelio, causando alteración de la barrera hemato-encefálica y en las células gliales provocando zonas de desmielinización ⁽⁷⁾.

Cuando se ha eliminado el CO sanguíneo ligado a la hemoglobina, el tóxico sigue causando daño intracelular (base del SNT). Pueden desarrollar SNT el 10-30% de pacientes con ICO grave sin tratamiento correcto. Una vez resuelta la clínica aguda se debe seguir tratando al paciente. La clínica inicial o aguda, puede revertir simplemente al sacar al paciente del lugar de inhalación y administrarle oxígeno normobárico.

6.- DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON ICO

El diagnóstico de sospecha se fundamenta en dos aspectos: clínica aguda compatible y pre-

sencia de una posible fuente de intoxicación. La confirmación diagnóstica es analítica, con detección de CO en el organismo. Orientan al diagnóstico la afectación colectiva y la respuesta a la administración de oxígeno.

6.1.- Clínica

El efecto directo de la hipoxia causada por la Carboxihemoglobina (COHb) explica la clínica aguda. Esta consta de una serie de manifestaciones inespecíficas sistémicas, del SNC, y del sistema cardiovascular:

- SNC: cefalea, mareo, temblor, ataxia, disminución del nivel de conciencia hasta el coma, convulsiones, pérdida generalizada de fuerza, focalidades motoras o sensitivas
- Sistema cardiovascular (fundamentalmente por isquemia miocárdica); palpitaciones, síndrome coronario agudo, arritmias
- Afectación sistémica: náuseas, vómitos, astenia
- Muerte por hipoxia en las intoxicaciones letales

6.2.- Analítica

El organismo no genera CO. Detectar niveles tóxicos de COHb o de CO en aire espirado (COAE) proporciona el diagnóstico de confirmación.

Los niveles de COHb o de COAE no presuponen índice de gravedad. Puede darse una clínica grave con COHb o COAE relativamente bajos

porque el paso de tiempo y la administración de oxígeno desde la intoxicación hasta la determinación analítica disminuyen de forma rápida el CO en sangre y en aire espirado, pero muy lentamente el CO intracelular. Por tanto, una intoxicación no es leve porque el CO sea bajo. Por el contrario; niveles de COHb alta o un aumento importante del COAE siempre indica intoxicación grave.

La determinación de COAE puede resultar muy útil en los momentos iniciales dada su especificidad, sensibilidad, rapidez de respuesta y facilidad de obtención. Es válido como diagnóstico de contacto y aproximación a la cantidad de CO orgánico. También resulta útil en caso de no disponer de determinación analítica de CO en sangre. Los resultados deben ser interpretados con la misma cautela que los de la COHb.

Las muestras extraídas inmediatamente después de la intoxicación pueden tener valor orientativo para determinar la gravedad, pero por sí solos no basan la decisión terapéutica (Tabla 2).

7.- SÍNDROME NEUROLÓGICO TARDIO (SNT)

El SNT es la afectación del SNC que causa alteraciones neuropsiquiátricas y que aparece de forma tardía una vez ha remitido la clínica aguda. Aparece desde pasados 3 días hasta 3 meses después de la intoxicación y está causada por la lesión celular y las áreas de desmielinización que se producen por efecto del CO⁽¹⁾.

No hay factores predictores para saber que casos la desarrollaran. Se da en un porcentaje va-

TABLA II
CORRELACIÓN ORIENTATIVA DEL NIVEL INICIAL DE CARBOXIHEMOGLOBINA
CON LA GRAVEDAD.

NIVELES NO TÓXICOS		
COHB (%)	GRADO DE INTOXICACIÓN	CLÍNICA
0,5% - 3,7%	No fumadores ni expuestos a otras fuentes.	Asintomático
1,3% - 5,5%	Fumador de 1-10 cig./día. No expuestos a otras fuentes.	Asintomático
1,7% - 6,5%	Fumadores de 11 a 20 cig./día, no expuestos a otras fuentes.	Asintomático
2,2% - 8%	Fumadores de > 20 cig./día no expuestos a otras fuentes.	Asintomático
NIVELES TÓXICOS		
COHB (%)	GRADO DE INTOXICACIÓN	CLÍNICA
10% - 20%	Intoxicación leve (*)	Asintomático o síntomas leves: cefalea, mareo. Nauseas, vómitos.
20% - 50%	Intoxicación grave	Disminución del nivel de conciencia, coma, ataxia convulsiones; palpitaciones; isquemia miocárdica; arritmias.
> 50%	Intoxicación potencialmente fatal	Coma, paro cardiorrespiratorio, muerte.

riable de pacientes afectados de ICO (moderada – grave), en los que no se ha dado un tratamiento suficientemente intensivo. Weaber et al, evidencian diferencias significativas en la evolución de los pacientes tratados con oxigenoterapia hiperbárica (OHB) a corto y a largo plazo; así como en la incidencia de SNT⁽⁸⁾.

La SNT se manifiesta en forma de deterioro encefálico progresivo, extrapiramidalismo, y evidencia de áreas de desmielinización en la resonancia magnética nuclear. Las alteraciones clínicas afectan casi en todos los casos las funciones superiores: cambios de carácter con irritabilidad y labilidad emocional y déficits de memoria re-

ciente y a término medio, dificultad de cálculo y de operaciones lógicas, falta de concentración, etc. No son infrecuentes alteraciones del equilibrio y la coordinación.

Habitualmente, los trastornos clínicos van desapareciendo con el tiempo, pero hay casos irreversibles. De otro lado, incluso los casos reversibles pueden crear largos períodos de incapacidad laboral y para las actividades de la vida diaria.

8.- TRATAMIENTO DE LA ICO

El diagnóstico y el tratamiento se deben establecer en base al cuadro clínico, anamnesis y pruebas complementarias, no solo con los niveles de COHb.

El soporte vital se llevará a cabo según los protocolos habituales. En caso de no requerirse soporte vital, se debe administrar inmediatamente el antídoto del CO: el oxígeno. Es muy importante no dejar tiempo al tóxico para actuar. Dado que el antídoto del CO administrado en condiciones normobáricas “no tiene” efectos secundarios, la administración se debe hacer inmediatamente al sospecharse el diagnóstico de ICO, sin esperar la confirmación analítica.

El daño oxidativo de las estructuras diana intracelulares empeora con la hipoxemia y las alteraciones del flujo cerebral secundarios a la hipoxia⁽⁴⁾. La administración inicial de oxígeno disminuye la hipoxia como factor potenciador de lesión y acelera la eliminación de CO intra y extracelular.

En el caso del paciente que no requiere intubación orotraqueal (IOT), el oxígeno normobárico se debe administrar a la máxima fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) posible y con mascarilla-reservorio. Si se requiere IOT, la FiO_2 a utilizar es de 1.

El oxígeno normobárico desplaza parte del CO de la hemoglobina, acelerando la eliminación y disminuyendo su llegada a la célula, disminuyendo el daño oxidativo.

En casos de clínica aguda grave es conveniente la atención medicalizada en el lugar de la intoxicación, porque es importante una valoración clínica inicial y la realización de maniobras diagnósticas y terapéuticas inmediatas, incluyendo la obtención de una muestra de sangre para la determinación de la COHb “in situ” si fuera posible.

En el servicio hospitalario de destino, se determinará la COHb para confirmar el diagnóstico. Se debe determinar también el pH sanguíneo y el equilibrio ácido-base. Con una muestra venosa en jeringa de gasometría se pueden realizar las dos determinaciones, necesarias para obtener criterios de gravedad (Tabla 3).

La catalogación de intoxicación grave, utiliza criterios clínicos y/o analíticos. La indicación de tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica se basa en el cumplimiento de uno o más de estos criterios (Tabla 3). Si la derivación es necesaria para tratamiento con OHB, esta no se debe demorar. Se aconseja contactar, vía telefónica, con el centro de Medicina Hiperbárica más próximo, para decidir la necesidad de derivación, incluso antes de tener el resultado de las pruebas com-

TABLA III
CRITERIOS DE GRAVEDAD DE LA ICO

ANALÍTICOS
<ul style="list-style-type: none"> • COHB > 20% o el equivalente en COAE (1). Cualquier valor en niños y embarazadas. • Acidosis metabólica según pH y/o exceso de base. • Acidosis láctica. <p style="text-align: center;">(1) Valores bajos de COHb o COAE no descartan gravedad clínica (ver texto).</p>
CLÍNICOS
<ul style="list-style-type: none"> • Clínica neurológica, incluso breve y transitoria: pérdida de conocimiento, convulsiones, etc. • Clínica cardiovascular: alteraciones de la repolarización en el ECG, arritmias, angor, etc. <p>Incluye paro cardiorrespiratorio revertido. En general, clínica neurológica o cardiovascular en cualquier momento del proceso.</p>
OTROS
<ul style="list-style-type: none"> • Niños y embarazadas. Considerar ICO como grave, con independencia de la clínica y laboratorio, por la toxicidad del CO sobre el SNC inmaduro del feto y de los niños. • ICO sin criterios de gravedad, con patrón de exposición igual al de otra víctima (2) con criterios de gravedad en el mismo episodio; la no presentación de criterios de gravedad se puede explicar por diferencias interindividuales. <p style="text-align: center;">(2) Este criterio no es vinculante, pero al menos se debe consultar con el centro de referencia de MHB</p>

Nota: La presencia de uno solo de estos criterios ya es motivo suficiente para plantear tratamiento hiperbárico. Se debe contactar con Unidad de Medicina Hiperbárica.

plementarias para no demorar el tratamiento. El retraso de la OHB en más de 6 horas disminuye los beneficios potenciales, pero no por esto se debe obviar el tratamiento.

Hay tres situaciones especiales; el paciente crítico (coma, arritmias cardíacas graves, etc.), mujeres gestantes y niños lactantes, que siempre requieren tratamiento con oxígeno hiperbárico.

Las cámaras multiplaza permiten soporte intensivo en caso de pacientes críticos. En el caso de gestantes, la administración de OHB, dentro

de los márgenes establecidos de seguridad, no constituye ningún riesgo para la madre o el feto.

Las bases del tratamiento de la ICO, desde el lugar de la intoxicación hasta la posible derivación a un Centro Hiperbárico se describen en la Tabla 4.

9.- EL OXÍGENO HIPERBÁRICO COMO ANTIDOTO DEL CO

La vida media de la COHb es mucho más breve que la eliminación intracelular del tóxi-

TABLA IV
 MANIOBRAS DE TRATAMIENTO DE LA ICO, SEGÚN EL NIVEL ASISTENCIAL

LUGAR DE ATENCIÓN	MANIOBRAS DIAGNÓSTICAS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MANIOBRAS TERAPÉUTICAS
Lugar del accidente	<p>Valoración clínica</p> <p>Anamnesis ambiental: fuente de intoxicación, posibilidad de múltiples víctimas.</p> <p>En Incendios, valorar CNH asociado.</p>	<p>ECG y monitorización</p> <p>Muestra de gasometría venosa (valorar COHb in situ, COAE en su defecto)</p> <p>Saturación de O₂ no tiene utilidad</p>	<p>Sacar la/s víctima/s de la fuente. Ventilar. Autoprotección</p> <p>RCP si se precisa</p> <p>Oxígeno normobárico amáxima concentración posible. tratamiento sintomático de arritmias, convulsiones, etc.</p>
Traslado primario	No	Monitorización cardíaca y neurológica en traslado medicalizado.	Administración O ₂ Sintomático y de soporte
Servicio de Urgencias Hospitalario	<p>Anamnesis</p> <p>Exploración física neurológica y cardiovascular</p> <p>Determinar criterios de gravedad</p>	<p>ECG i monitorización</p> <p>Rx tórax</p> <p>Determinación sanguínea de COHb i EAB (COAE en su defecto)</p> <p>Análisis toxicológica en sospecha de tóxicos asociados.</p>	<p>Administración de O₂</p> <p>Sintomático</p> <p>Contactar con centro de MHB para decisión terapéutica.</p> <p>Tratamiento de tóxicos asociados.</p>
Traslado secundario	Detección precoz de complicaciones en caso de traslado medicalizado	Monitorización cardíaca y neurológica en traslado medicalizado.	Administración de O ₂ Sintomático y de soporte

co. El objetivo terapéutico había sido normalizar COHb y conseguir la desaparición de la sintomatología aguda de la ICO, utilizando oxígeno a alta concentración para restablecer niveles normales de oxihemoglobina y la oxigenación tisular. Esta aproximación terapéutica no es suficiente. El tratamiento se debe orientar a neutralizar el daño celular, administrando oxígeno a alta FiO_2 . Las opciones terapéuticas son OHB según tablas de tratamiento protocolizadas, o bien 12 horas de oxígeno normobárico a la más alta concentración posible con bolsa reservorio y caudal no inferior a los 15 litros por minuto (FiO_2 teórica de 1). La elección de una u otra forma de administración dependerá de los criterios de gravedad de la ICO.

El sistema que obtiene una mayor concentración de oxígeno es la combinación de bajo flujo con alto caudal y alta presión parcial de gas inspirado. Esto se consigue con la administración a alta presión en una cámara hiperbárica. En caso de ICO grave la administración hiperbárica acelera el efecto terapéutico del oxígeno ^(1,6,8,9). Los niveles de actuación de la OHB sobre el efecto tóxico del CO están en estudio constante. Se considera actualmente que son ⁽⁹⁾;

- Acelera la restauración de la respiración mitocondrial (síntesis de ATP con disminución de la generación de radicales libres).
 - Mejora el edema cerebral causado por la alteración de la barrera hemato-encefálica.
 - Disminuye los fenómenos inflamatorios dependientes del NO^\cdot libre. Los fenómenos inflamatorios a nivel celular se inhiben con la administración de oxígeno hiperbárico, pero no con oxígeno a presión atmosférica.
- Mayor rapidez de disociación del COHb por desplazamiento por el oxígeno que genera gradiente de concentración y por restitución a la normalidad de la curva de disociación de la hemoglobina. Aumento del transporte de oxígeno plasmático. Esto facilita la eliminación del tóxico (disminuye el aporte a la célula) y mejora la oxigenación de los tejidos.

BIBLIOGRAFIA

1. The Clinical Toxicology of Carbon Monoxide. Gorman, D et al. Toxicology 187 (2003) 25-38
Carbon Monoxide Poisoning. Piantadosi, CA. Undersea and Hyperbaric Medicine 2004, Vol.31, No1
2. Miró Ò, Alonso JR, Lopez S, Beato A, Casademont J, Cardellach F. Ex vivo analysis of itochondrial function in patients attended in an emergency department due to carbon monoxide poisoning. Med Clin (Barc) 2004;122:401-6.
3. Adaptative reponses and apoptosis in endotelial cells exposed to carbon monoxide. Stephen, R. Thom et al. PNAS (Vol. 97 No.3) Feb 1, 2000.
4. Role of Nitric Oxid-derived oxidants in Vascular Injury from Carbon Monoxide in the Rat. . Stephen, R. Thom et al. American Physiological Society. 1999.
5. Hyperbaric Medicine for the Treatment of Carbon Monoxide Poisoning: Examining the Issues. Thom, MD. Stephen, R. 2001.
6. Carbon monoxide neurotoxicity: transient inhibition of avoidance response and delayed microglia reaction in the absence of neuronal death. Brunssen, SH et al. Toxicology. 2003. 194 51-63.
7. Hyperbaric Oxygen for Acute Carbon Monoxide Poisoning. Lindell, K; Weaber, MD. The New England Journal of Medicine. Vol 347, No 14. Oct 3, 2002
8. Carbon Monoxide poisoning: Interpretation of randomized clinical trials and unresolved treatment issues. Undersea and Hyperbaric Medicine 28: 157-164, 2001.

INTOXICACIÓN POR GASES IRRITANTES: CLORO, SULFHÍDRICO Y GASES NITROSOS

Nolla J.

1.- INTRODUCCIÓN

Las emergencias químicas pueden ocurrir como consecuencia de accidentes industriales, exposición en el medio laboral, transporte de mercancías peligrosas, catástrofes naturales, acciones terroristas, guerra química, así como con fines recreativos ^(1,2). Los accidentes químicos importantes son aquellos que ponen en peligro la vida de un gran núcleo de población. Esto dependerá de la cantidad de compuesto químico liberado al ambiente, de su área de distribución, y de la magnitud de la población en riesgo ⁽³⁾.

Se distinguen cuatro toxicosíndromes en relación con la exposición a gases y vapores: asfixiantes, inhibidores de la colinesterasa, vesicantes e irritantes del tracto respiratorio ⁽⁴⁾. En este capítulo presentaremos lo más relevante en relación con la intoxicación por tres gases irritantes (cloro, sulfhídrico y derivados y vapores nitrosos).

2.- GENERALIDADES

La respuesta aguda irritante se considera cuando un tejido es irritado por compuestos químicos absorbidos como gases, vapores o en aerosoles. La irritación del tracto respiratorio puede producir inflamación de mucosas, impulsos de los nervios sen-

sitivos, así como otras respuestas reversibles inespecíficas. Estas reacciones agudas ocurren minutos u horas después de la exposición.

“Exposición” no es sinónimo de “dosis”, y por consiguiente de efecto nocivo (daño sobre tejidos) dado que la dosis es imposible de conocer en la mayoría de casos, dependiendo de un gran número de factores en relación con el entorno y de la propia víctima, todos ellos difíciles de medir. Estos incluyen: el patrón y modo de distribución de tóxico inicialmente liberado, la vía de intoxicación (respiratoria, cutánea, mucosa), la hiperventilación, el ejercicio, si fue en un lugar cerrado o abierto, la eficacia del individuo para metabolizar y excretar el tóxico y la dosis biológicamente efectiva ⁽⁵⁾.

Una característica de estos gases irritantes es que tras la exposición a los mismos, el tratamiento es común, en líneas generales. La instauración de un tratamiento empírico precoz, es esencial y empieza con la retirada de la víctima del lugar del accidente tomando el personal que rescata, las medidas oportunas que eviten una intoxicación tan grave como la de la propia víctima. Las personas potencialmente expuestas cercanas al lugar donde existe una fuga o emanación de gas o sustancia química volátil, deben de procurar huir por sus propios

medios. En cambio las personas que se encuentran en un recinto cerrado (hogares, oficinas, etc...) deberán cerrar puertas y ventanas y apagar los sistemas de calefacción y refrigeración que facilitarían la entrada de los agentes tóxicos en el interior de los habitáculos ^(2,5). Aquellas personas con una probable exposición a un agente químico deberán despojarse de sus ropas y deben de ser sometidas a lavado abundante con agua y jabón.

El cuadro clínico que las personas expuestas tras la inhalación de gases y vapores consiste en alteración del nivel de conciencia, insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica, y en algunos casos no infrecuentes, de coma acompañado de convulsiones. Por consiguiente, el tratamiento de soporte inicial debe ir encaminado a asegurar una correcta ventilación y oxigenación (administración de oxígeno a alto flujo) así como a restablecer la hemodinámica y controlar las arritmias con una monitorización continúa, al mismo tiempo que los pacientes son explorados de forma exhaustiva para descartar cualquier patología asociada: traumatismo, quemaduras, etc. Algunos agentes químicos ocasionan manifestaciones sistémicas, aparte de su acción irritante local sobre la vía aérea, que pueden requerir tratamiento con antídotos. Los broncodilatadores y los corticosteroides están indicados en los casos en que hay broncoespasmo por hiperreactividad bronquial.

La gravedad de la intoxicación por agentes irritantes, así como, el nivel de la lesión en el tracto respiratorio depende del tiempo de exposición, de la intensidad, de si el paciente se ha visto expuesto en un lugar confinado o

abierto, de si ha habido pérdida de conciencia, del tamaño de las partículas inhaladas y del grado de hidro-liposolubilidad de la sustancia ⁽²⁾ (Tabla 1). No es bien conocido el porque en determinados casos de exposición aguda a irritantes por vía inhalatoria, ocurren efectos persistentes que pueden solaparse con otras formas de asma. El hecho de ser fumador (RR=1,7) y el tener una patología pulmonar subyacente (RR= 2,4), han sido descritos como factores de riesgo para la persistencia de la sintomatología ⁽⁵⁾. En un estudio poblacional con 526 casos que presentaron síntomas de irritación del tracto respiratorio tras exposición a gases irritantes, un 37% fueron manejados en el propio Servicio de Urgencias mientras que 15 casos (5%) precisaron hospitalización ⁽⁵⁾.

El tratamiento del daño pulmonar agudo se basa en las medidas de soporte ventilatorio con presión positiva espiratoria final (PEEP). Es crucial el reposo en cama en el período comprendido entre la exposición y la instauración de los síntomas dado que el ejercicio físico incrementa el daño pulmonar. Aquellas personas con un grave edema de la vía aérea son a menudo intubados con ayuda del broncoscopio. También es necesario realizar frecuentemente lavado pulmonar agresivo (con fisioterapia y/o fibrobroncoscopio) para retirar detritus y mucosidad que obstruyen el árbol bronquial. El uso de esteroides está recomendado como profilaxis de la inflamación y como terapia, sobre todo en aquellos casos de intoxicaciones graves o moderados por vapores nitrosos. El uso de diuréticos si hay edema pulmonar no cardiogénico debe de evitarse para no agravar el cuadro de hipovolemia asociado. Tampoco

TABLA I
INTOXICACIÓN POR GASES IRRITANTES MECANISMO DE ACCIÓN SEGÚN SUS
CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

NIVEL DEL DAÑO	TAMAÑO	HIDROSOLUBILIDAD	EJEMPLO
Tracto respiratorio superior	$> 5 \mu$	elevada	NH ₃ SH ₂
Tracto respiratorio inferior	1-5 μ	moderada	CL
Vía aérea terminal	$< 1 \mu$	disminuida	fosgeno NO ₂ , N ₂ O ₄

está recomendado el uso profiláctico de antibióticos, aunque es bien conocido que existe una susceptibilidad aumentada a irritantes no específicos y a infecciones. Se calcula que entre el 20-50% de los pacientes que sufren daño por inhalación desarrollan una neumonía.

3.- INTOXICACIÓN POR GAS CLORO

El gas cloro es un gas con un elevado poder irritante. Tiene una solubilidad intermedia en agua. La inhalación accidental aguda de dosis subletales produce síntomas que van desde una irritación del tracto respiratorio superior hasta unos efectos más significativos, tales como tos irritativa, lagrimeo, irritación nasal, odinofagia, broncoespasmo y eventualmente daño alveolar difuso (edema agudo de pulmón no cardiogénico) con infiltrados de ocupación alveolar difusos y bilaterales. Han sido descritos casos mortales por inhalación masiva de gas cloro secundario a edema pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda progresiva^(1,7,8). Aunque la mayor parte

de estudios han demostrado que la alteración en las pruebas respiratorias tienden a desaparecer tras unas pocas semanas, también se han descrito efectos a largo plazo tales como hiperreactividad bronquial y alteración en las pruebas funcionales respiratorias⁽⁵⁾.

Las fuentes de exposición al gas cloro son múltiples e incluyen: operaciones industriales inapropiadas mezclando productos de limpieza en el propio hogar; emisiones accidentales durante el transporte (sobre todo en camiones cisternas y por ferrocarril)^(1-3,5) (Figura 1). Dado su uso frecuente como desinfectante del agua, la cloración del agua de las piscinas representa una fuente común de intoxicación accidental, tanto de trabajadores como de usuarios de las instalaciones. Un estudio reciente llevado a cabo en 282 individuos (de los cuales 134 eran menores de 14 años) que inhalaban de forma accidental gas cloro por un mal funcionamiento del sistema de cloración en una piscina pública de la ciudad de Roma, demostró que el 66,7% de los adultos y el 71,6% de los niños presentaron síntomas respiratorios

(tos irritativa, disnea, broncoespasmo, odinofagia) ⁽⁷⁾. La incidencia fue más alta entre aquellos con patología respiratoria crónica y atopias, y en aquellos con una duración mayor del tiempo de exposición. En casi el 30% de los individuos los síntomas persistieron durante 15-30 días tras el accidente. La alteración del funcionalismo respiratorio ocurrió de forma significativa en aquellos pacientes con una más elevada intensidad de exposición en comparación con los que tuvieron una baja exposición ⁽⁷⁾.

Un accidente ferroviario ocurrido en el estado norteamericano de Carolina del Sur ocasionó, a consecuencia de la rotura de una de las cisternas que transportaban cloro, una importante fuga de este gas que provocó la muerte de 9 individuos por toxicidad pulmonar y unas 530

personas requirieron asistencia médica, de ellas, 69 precisaron hospitalización ⁽¹⁾.

3.1.- Fisiopatología del edema pulmonar debido a inhalación de cloro

La inhalación de gas cloro puede dañar tanto la vía aérea como las estructuras de la membrana alveolo-capilar debido a su solubilidad intermedia en agua. A pH fisiológico, en la mayor parte de superficies mucosas, el gas cloro se combina con el agua tisular para así formar ácido hidróclórico y ácido hipocloroso que difunde al interior de las células para reaccionar con grupos amino de las proteínas del citoplasma. Durante estas reacciones químicas se libera oxígeno nascente. Los efectos oxidativos son responsables



Figura 1. Fuga de gas cloro de botella de transporte

del daño citotóxico y de la producción de ácido de efecto irritante. Los distintos tipos y extensión de la lesión están en relación con la concentración del gas cloro inhalado, la duración de la exposición, el tratamiento administrado y la susceptibilidad individual ^(2,3,5,6).

3.2.- Diagnóstico

Se basa en el antecedente de exposición al gas y en el cuadro clínico de irritación de la vía aérea con tos, taquipnea, lagrimeo, odinofagia, irritación ocular y crisis asmática. Deberá realizarse una Rx de tórax al ingreso y transcurridas unas 6 horas tras la exposición puesto que el edema pulmonar puede aparecer tras un intervalo asintomático. La gasometría arterial y la monitorización de la SatO_2 con pulsioxímetro son útiles para conocer la existencia de insuficiencia respiratoria.

3.3.- Tratamiento

Si el paciente tiene síntomas respiratorios se recomienda aplicar una mascarilla de oxígeno con cazoleta nebulizadora donde se colocarán 6 ml de bicarbonato sódico 1 molar + 4 ml de suero salino fisiológico. La nebulización es sólo útil antes de las 3 horas de la exposición y la mantendremos durante 1 hora. Se administrarán también por inhalación broncodilatadores y metilprednisolona por vía i.v. cada 4 h a dosis de 1 mg/kg ⁽⁷⁾. Se debe proseguir con la humidificación de la vía aérea para evitar que se reseque la orofaringe y estimular la tos. Si aparecen signos de trabajo respiratorio por fatiga muscular puede ser útil utilizar ventilación no invasiva.

4.- INTOXICACIÓN POR ÁCIDO SULFÚDRICO Y DERIVADOS

El ácido sulfhídrico o sulfuro de hidrógeno (SH_2) es un gas incoloro, 2,2 veces más pesado que el aire, inflamable y que desprende (a concentraciones de 150 ppm) un característico olor a huevos podridos. Es muy hidrosoluble en agua lo que explica la rapidez con la que desarrolla sus efectos tóxicos.

El SH_2 es rápidamente absorbido por los pulmones tras inhalación. Su absorción a través de la piel es mínima. Tras la absorción se distribuye ampliamente por todo el organismo, primariamente como SH_2 no disociado o como iones SH^- . El SH_2 se une de forma reversible a metaloenzimas, inclusive aquellos que participan en la respiración aerobia celular; tal como la citocromoxidasa. El principal mecanismo de desintoxicación es la oxidación a sulfato, primero en el hígado y luego en la sangre, seguido por la excreción urinaria de forma libre o conjugada. Su metabolismo a sulfato es relativamente rápida y por consiguiente es improbable que se acumule ⁽⁹⁾.

La principal fuente de liberación de este gas es en todos aquellos casos en que existe una putrefacción y descomposición de materia orgánica que contiene azufre (fosa séptica, cloacas, pozos negros, alcantarillas, minas, fabricación de pasta de papel, colas, fibras sintéticas, tintes, así como en el refinado del petróleo) ^(6,9). Las intoxicaciones más graves se producen en espacios cerrados, pequeños y mal ventilados, y en tareas en las que se usan agentes de limpieza (como salformán, o ácido sulfúrico), en cloacas, alcantarillas

y cisternas de camiones que han contenido previamente materias orgánicas para su transporte. Es frecuente en estos casos que haya varios muertos al intentar ayudar a los compañeros que han perdido el conocimiento tras inhalación del gas. También se ven casos en empresas de tratamiento de residuos como sucedió en el año 2000 en la planta de compostaje de Teiá (Barcelona) en que fallecieron 3 trabajadores que inhalaron ácido sulfhídrico al mezclarse fangos procedentes de una depuradora, con residuos vertidos con anterioridad en la tolva de recepción.

4.1.- Mecanismo de acción

Su mecanismo de toxicidad es similar al del ácido cianhídrico ya que por su acción sistémica inhibe la citocromooxidasa celular al fijarse al hierro e impide el aprovechamiento del oxígeno, bloqueando las reacciones redox y produciendo una asfixia tisular. También es un potente agente irritante que debido a su elevada hidrosolubilidad irrita las mucosas ocular y traqueobronquial produciendo edema de glotis y la muerte por asfixia. Desprende un característico olor a hue-

vos podridos. Sin embargo esta característica se pierde cuando se alcanzan concentraciones del gas de entre 100-150 ppm al producir anosmia por parálisis del nervio olfativo ^(9,10).

4.2.- Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica principal es la disminución del nivel de conciencia (Tabla 2). Si la intoxicación es leve-moderada, antes de la disminución del nivel de conciencia el paciente presenta cefaleas, letargia, vértigo, nistagmo y coma. También ocurre debilidad en extremidades inferiores, queratoconjuntivitis, taquipnea, hemoptisis, convulsiones, cianosis y edema pulmonar. En intoxicaciones masivas (concentraciones ambientales del gas de > 1000 ppm) la muerte ocurre por parada cardiorespiratoria minutos después de la inhalación del gas por afectación directa de los centros respiratorios cerebrales y anoxia tisular al formarse sulfohemoglobinemia e inhibirse la citocromooxidasa ⁽¹⁰⁾. La inhibición de este enzima causa un bloqueo del sistema de transporte de electrones mitocondrial, y una inhibición de la respiración celular. Esto lleva a una inactiva-

TABLA II
CLÍNICAS DE LA INTOXICACIÓN AGUDA POR SULFURO DE HIDRÓGENO

DOSIS TÓXICA	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
0.025 ppm	Detectable por el olfato (olor a huevos podridos)
50-100 ppm	Irritación de mucosas
100-150 ppm	Anosmia
200-300 ppm	Edema pulmonar
> 400 ppm	Coma
> 1000 ppm	Muerte en pocos minutos

ción de los centros respiratorios cerebrales, conduciendo a una parada respiratoria, depresión del nivel de conciencia y muerte. Además exposiciones más prolongadas a bajas concentraciones pueden ocasionar de forma característica un daño alveolar difuso con edema pulmonar. Por consiguiente el fallecimiento puede ocurrir por un mecanismo dual: afectación respiratoria central y daño pulmonar ^(4,9).

4.3.- Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica de exposición a una fuente con riesgo de liberación de sulfhídrico, la presencia de queratoconjuntivitis ⁽⁹⁾, la determinación analítica de sulfohemoglobina en sangre (mediante un espectrofotómetro de masas), y/o la determinación en orina o plasma de tiosulfato (metabolito primario del ácido sulfhídrico). Existe una buena correlación clínica entre los niveles plasmáticos de tiosulfato y el pronóstico. Con niveles de 1,3 μ /mL la recuperación, con tratamiento, es absoluta en el período de 48 horas; con niveles de 2 μ /mL hay daño pulmonar y lesión neurológica severa; con niveles de 12 μ /mL la muerte es instantánea.

No son útiles ni la determinación de la SatO₂ por pulsioximetría, ni la gasometría arterial que dan falsas lecturas tal como sucede con las intoxicaciones por agentes oxidantes (metahemoglobinemia) y por monóxido de carbono.

Existe una marcada acidosis metabólica de origen láctico, con hueco aniónico elevado, y la pO₂ en sangre venosa mixta (obtenida de catéter venoso central) es elevada, por mal aprovecha-

miento del oxígeno a nivel tisular produciéndose una "arterialización" de la sangre venosa.

En el examen necrópsico de las víctimas fallecidas tras exposición a sulfhídrico y derivados se observa de forma característica las vísceras con un color verdoso, edema y hemorragia pulmonar, precipitados en las células de Küppfer.

4.4.- Tratamiento

Consiste en la administración de oxígeno a flujo elevado, al mismo tiempo que se retira el paciente de la fuente de intoxicación tomando las medidas más adecuadas. Los ojos deben ser irrigados con abundante suero salino para mitigar los efectos irritantes. El cuadro respiratorio de afectación de la vía aérea inferior, se tratará de forma sintomática con medidas de protección de la vía aérea, ventilación mecánica y PEEP. Son necesarios y útiles la administración de broncodilatadores ⁽¹⁰⁾.

Se han propuesto tratamientos específicos con el uso de nitrito de amilo que convierte la hemoglobina en metahemoglobina y la sulfohemoglobina en sulfometahemoglobina que es menos tóxica. La metahemoglobina formada compete con el sulfuro y se recupera el metabolismo aerobio a nivel celular. El nitrito de amilo debe administrarse precozmente (antes de los 15 minutos de la inhalación, por consiguiente en el mismo lugar donde ocurrió el accidente) durante 15 segundos cada minuto por vía inhalatoria. También se puede administrar nitrito sódico a dosis de 300 mg por vía i.v. en 2 minutos, o 10 mL al 3%. En algunos casos se ha recurrido a un quelante como el EDTA dicobalto.

5.- INTOXICACIÓN POR GASES NITROSOS

Los gases nitrosos (dióxido, NO_2 y tetraóxido de nitrógeno, N_2O_4) son gases poco solubles en agua, más pesados que el aire y de un color marrón-amarillento. En agricultores desarrolla lo que se conoce como “enfermedad de los ensiladores” cuando inhalan elevadas concentraciones de dióxido de nitrógeno que se acumula en la parte inferior de los silos, durante la primera semana de almacenamiento de grano ^(4,6). En el silo, la fermentación del grano ocurre en condiciones anaerobias, y el pH dentro del silo se reduce con la producción de ácidos orgánicos ⁽¹¹⁾. Estos ácidos reducen el crecimiento bacteriano. En este proceso de fermentación son liberados diversos gases de entre los que destacan los gases nitrosos. También se generan estos gases, en la fabricación de productos de celulosa, explosivos, fertilizantes, nitritos y nitratos, soldadura.

En contacto con el agua o con la humedad de las mucosas forman ácido nítrico. Son también irritantes aunque menos que los previamente descritos y producen tras un intervalo de latencia un edema de pulmón no cardiogénico. Este edema pulmonar es ocasionado porque los óxidos nitrosos destruyen las membranas celulares lipídicas y desnaturalizan las proteínas. También se han descrito casos de muerte súbita con pérdida de conciencia y parada cardiorrespiratoria inmediatamente tras la entrada en los silos ⁽¹¹⁾. Los efectos irritantes de los vapores nitrosos parecen disminuir tras exposiciones repetidas a largo plazo. La

respuesta es atenuada en individuos expuestos por un mecanismo de tolerancia y de sensibilización ⁽¹²⁾. El tratamiento es sintomático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Henry C, Belflower A, Drociuk D, Gibson JJ, et al.. Public Health consequences from hazardous substances acutely released during rail transit. South Carolina, 2005; selected States, 1999-2004. *MMWR* 2005; 54:64-67.
2. Langford NJ, Ferner RE. Episodes of environmental poisoning worldwide. *Occup Environ Med* 2002; 59:855-860.
3. Cullinan P. Epidemiological assessment of health effects from chemical incidents. *Occup Environ Med* 2002; 59:568-572.
4. Kales SN, Christiani DC. Acute chemical emergencies. *N Engl J Med* 2004 ; 350:800-808.
5. Blanc PD, Galbo M, Hiatt P, Olson KR. Morbidity following acute irritant inhalation in a population-based study. *JAMA* 1991; 266:664-669.
6. Matthews G. Toxic gases. *Postg Med J* 1989; 65:224-232.
7. Agabiti N, Ancona C, Forastiere F, et al.: Short term respiratory effects of acute exposure to chlorine due to a swimming pool accident. *Occup Environ Med* 2001; 58:399-404.
8. Sexton JD, Pronchik DJ. Chlorine inhalation : the big picture. *Clin Toxicol* 1998; 36:87-93.
9. Costigan MG. Hydrogen sulfide: UK occupational exposure limits. *Occup Environ Med* 2003; 60:308-312.
10. Nolla J. Sulfuro de hidrógeno. En: *Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos*. A Dueñas Laita. Ed Masson, Barcelona; 1999; pag 390-391.
11. Anónimo. Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:S1-S76.
12. Wegman DH, Eisen EA. Acute irritants. More than a nuisance. *Chest* 1990; 97: 773-775.

SÍNDROMES POR ARMAS QUÍMICAS

Dueñas A.

1.- INTRODUCCIÓN

Para enfrentarse médicamente a incidentes con armas químicas (AQ), los sanitarios tienen que hacer un enfoque sindrómico del problema (Tabla 1), ya que en un atentado terrorista con AQ, o en accidentes químicos, se puede tardar horas o días en identificar el agente causal. Por tanto, se hace preciso un manejo inicial sindrómico de los casos que aparezcan. En este capítulo, se exponen los distintos síndromes tóxicos inducidos por armas químicas o sustancias potencialmente utilizables como tales.

2.- SÍNDROME ASFIXIANTE

2.1.- Etiología

Es un síndrome caracterizado por la hipoxia tisular, en el que clínicamente se objetivan manifestaciones neurológicas (fundamentalmente pérdida de conciencia) y cardiovasculares (hipotensión, arritmias). Podrían estar implicados en su etiología los siguientes gases inhalables;

- Asfixiantes mitocondriales: cianuro en cualquier forma (CNH, ClCN, CN₂), monóxido de carbono (CO), ácido sulfhídrico o sulfuro de hidrógeno (SH₂).

- Asfixiantes simples: metano, propano, butano, gas natural, nitrógeno, dióxido de carbono (CO₂), argón, helio y otros.

Los asfixiantes mitocondriales interfieren la respiración celular a nivel mitocondrial, generando hipoxia tisular. Algunos pueden, además, reducir el transporte de oxígeno (el CO forma COHb). Por tanto, el paciente puede tener una PaO₂ normal en la gasometría arterial y una saturación de O₂ (por pulsioximetría) normal. Los asfixiantes simples ocupan el aire ambiente del recinto donde se liberan y van reduciendo la concentración de oxígeno en el aire inspirado. Hay, por tanto, un déficit de oxigenación y una hipoxemia con descenso de la PaO₂ y de la saturación. Realmente los gases asfixiantes simples son biológicamente inertes (no intoxican stricto sensu).

2.2.- Manifestaciones clínicas

Son variables en función de la concentración del gas en el ambiente, del tiempo que se inhale y del tipo de gas. En casos leves-moderados puede haber cefalea (típica del CO), cansancio, mareo, náuseas. En los casos graves alteraciones mentales, isquemia miocárdica, síncope, coma, convulsiones y muerte. La hipoventilación o apnea tiene su origen en la depresión del sistema nervioso central. Con cualquiera de ellos, el pa-

TABLA I

SÍNTOMAS Y SIGNOS GUÍA EN LOS SÍNDROMES POR ARMAS QUÍMICAS

SÍNDROME ASFIXIANTE
<p>“Pérdida de conciencia” acompañada de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión, shock, arritmias, convulsiones - Parada cardíaca previa a la parada respiratoria
SÍNDROME COLINÉRGICO
<p>Sialorrea Broncorrea Broncoespasmo Bradycardia Miosis Náuseas y vómitos</p>
SÍNDROME IRRITATIVO DE VÍAS RESPIRATORIAS
<p>Lagrimeo Rinorrea Tos Broncoespasmo Edema pulmonar</p>
SÍNDROME VESICANTE O CUTÁNEO
<p>Lesiones vesicantes (ampollas) u cutáneas (cloroacné, quemadura y otros) Sintomatología general</p>
SÍNDROME POR DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
<p>“Pérdida de conciencia” acompañada de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pocas manifestaciones multiorgánicas - Predomina la depresión respiratoria - Parada respiratoria previa a parada cardíaca
SÍNDROME ALUCINATORIO O DELIRANTE
<p>Delirio Alucinaciones Midriasis Taquicardia Boca seca</p>

ciente puede quedar inconsciente de forma casi fulminante.

2.3.- Evaluación y diagnóstico

Si en la gasometría arterial se observa una acidosis metabólica severa debemos pensar en el cianuro. La PaO_2 puede ser normal en el caso de los gases asfixiantes mitocondriales. El hallazgo de COHb mayor del 15% será diagnóstica, en muchos casos, de intoxicación por CO. Un lactato superior a 10 mmol/l, sugiere una intoxicación por cianuro. No fiarse de la pulsioximetría, pues confunde la COHb y la MetaHb con la OHb. En el ECG será preciso vigilar la presencia de arritmias o isquemia coronaria. La radiografía de tórax, al principio puede ser normal, pero es preciso repetirla para ver la evolución en el caso del sulfhídrico. En pacientes con síntomas neurológicos persistentes, es necesario considerar la realización de una TAC o la RM cerebral ⁽¹⁾.

2.4.- Tratamiento

Retirar al paciente de la zona contaminada, abrir puertas, ventanas y ventilar el área. En ninguna de las intoxicaciones por estos gases es precisa la descontaminación de la superficie corporal del paciente. Sólo sería preciso considerarla si se observase contaminación evidente de la ropa y no se conociese la etiología de la intoxicación.

En todos los casos administrar O_2 al 100% en mascarilla con reservorio. Si el enfermo precisa de ventilación asistida poner FiO_2 de 1. En intoxicaciones por CO, la duración de la oxigenoterapia será por lo menos de 8 horas, y en el resto de los gases hasta que mejoren los parámetros clínicos específicos.

Administrar hidroxocobalamina en los enfermos en los que se sospeche una intoxicación por cianuro. El criterio admitido para su indicación es un paciente que tiene alteraciones neurológicas (coma, agitación, convulsiones) y además presente alguna de las siguientes circunstancias: parada cardiorrespiratoria, shock o lactato > 10 mmol/L. La dosis es de 5 g iv en 10-15 min en adultos o 70 mg/kg de peso en niños. Puede repetirse la misma dosis, una única vez, si persiste la sintomatología o hay inestabilidad hemodinámica. Otra opción es añadir al régimen anterior tiosulfato sódico, 50 ml de una solución al 20%, disuelto en 100 mL de fisiológico a pasar en 15 min. Otros antidotos (nitritos, EDTA di cobalto, etc) no se aconsejan en el tratamiento empírico del síndrome asfixiante. Es preciso tratar de forma convencional la acidosis metabólica, edema cerebral, isquemia coronaria, arritmias, síndrome compartimental, convulsiones y cualquier otra morbilidad asociada.

Se valorará, sin sobreestimar, la necesidad de oxígeno hiperbárico en la intoxicación por CO. En el resto de los gases no está indicada. En todos los casos, su utilización estará limitada por la estabilidad del paciente, por la disponibilidad y cercanía de una Unidad de Terapéutica Hiperbárica.

3. SÍNDROME COLINERGICO

3.1.- Etiología

Se denomina síndrome colinérgico al conjunto de manifestaciones clínicas características (sialorrea, broncorrea, broncoespasmo, bradicar-

dia, miosis) producidas por un exceso de acetilcolina en las sinapsis nerviosas a consecuencia de una inhibición de la acetilcolinesterasa (ACh). Podrían estar implicadas en su aparición las siguientes sustancias;

- Insecticidas organofosforados y carbamatos.
- Armas químicas clásicas: sarin, soman, tabun, agente VX, agente GF.
- Sustancias de uso industrial como el tricresilfosfato.
- Medicamentos inhibidores de la colinesterasa en formulaciones y dosis especiales: fisostigmina, prostigmina, piridostigmina, tacrina, rivastigmina, donepezilo o galantamina.

En general todos ellos son moléculas liposolubles que se absorben bien por todas las vías. La velocidad de absorción es muy alta por vía respiratoria, alta por vía digestiva y más lenta por vía cutánea ⁽²⁾.

Su mecanismo tóxico más importante es la inhibición de la acetilcolinesterasa, lo que da lugar a la acumulación de acetilcolina en el sistema nervioso, produciendo una estimulación de los receptores muscarínicos y nicotínicos. Su capacidad para inhibir la colinesterasa es variable entre las distintas moléculas. Los compuestos de tipo organofosforado establecen enlaces espontáneamente irreversibles con estas enzimas, mientras que los carbamatos producen una inhibición reversible. Algunos de ellos presentan neurotoxicidad tardía, que se ha relacionado con la

inhibición de la actividad de una proteína de la célula nerviosa a la que se ha dado el nombre de esterasa neurotóxica o esterasa diana de neurotoxicidad (NET).

3.2.- Manifestaciones clínicas

Incluyen síntomas relacionados con el excesivo efecto de la acetilcolina en sus receptores muscarínico y nicotínico, sobre todo en el sistema nervioso autónomo, con manifestaciones respiratorias y cardíacas, así como un síndrome que expresa la afectación del sistema nervioso central. Alguno de estos agentes puede producir, tras un periodo libre de síntomas y de duración variable (días, semanas), una afectación periférica sensitivo-motora que se ha descrito como una posible secuela de la intoxicación aguda, aunque no forma propiamente parte del síndrome colinérgico.

La clínica se presenta, independientemente de la vía de entrada, en tres grandes síndromes que se superponen:

- Síndrome Muscarínico: Aumento del tono de los músculos bronquiales con broncoconstricción. Aumento del peristaltismo digestivo y urinario con dolor abdominal, vómitos, diarrea e incontinencia fecal y micciones involuntarias. Constricción del esfínter del iris y músculo ciliar con miosis y parálisis de la acomodación. Hipersecreción bronquial, gástrica, intestinal, pancreática y de otras glándulas, con sudoración, lacrimo y sialorrea. Vasodilatación periférica con rubor e hipotensión arterial. Bradicardia sinusal y alteraciones de la conducción aurículo-ventricular.

- Síndrome Nicotínico: Astenia intensa, fasciculaciones, mioclonias, paresias y parálisis muscular; taquicardia, vasoconstricción periférica, hipertensión arterial, hiperexcitabilidad miocárdica, hipersecreción adrenal con hiperpotasemia e hiperglucemia.
- Síndrome Central: Cefaleas, confusión, coma, convulsiones, depresión respiratoria y alteraciones hemodinámicas.

Además de este cuadro general neurotóxico, se ha descrito la aparición de pancreatitis e insuficiencia renal. La muerte se produce en insuficiencia respiratoria por hipersecreción, broncoconstricción o edema agudo de pulmón, en la primera fase, o por parálisis respiratoria periférica o depresión central en la segunda. Otras causas de muerte son de origen cardiovascular; se han descrito arritmias, bloqueo y parada cardíaca. También puede producirse la muerte por un síndrome de distres respiratorio o en fracaso multiorgánico. La mortalidad en las intoxicaciones graves es del 10-40 %.

Puede aparecer un síndrome intermedio con afectación muscular tras un intervalo libre de síntomas de 1 o 2 días^(3,4). En algunos organofosforados, se ha descrito la producción de una polineuropatía retardada mixta, a las 2 semanas de un episodio agudo grave.

3.3.- Evaluación y diagnóstico

La determinación de la actividad de la colinesterasa eritrocitaria (fundamentalmente) o de la colinesterasa plasmática, son de ayuda en la confirmación diagnóstica, aunque el grado de

inactivación no tiene una correlación precisa con el cuadro clínico.

3.4.- Tratamiento

En el caso de contaminación cutánea, es importante la descontaminación de las víctimas, los intervinientes, vehículos y equipos. Es urgente sacar al paciente de un posible ambiente contaminado, retirar toda la ropa y lavar la superficie cutánea lo antes posible con agua templada y jabón durante 15 minutos, así como la superficie conjuntival con suero fisiológico, durante el mismo tiempo. En caso de ingesta, el lavado gástrico está indicado en las primeras horas seguido de la administración de 50 g de carbón activo. La descontaminación debe practicarse utilizando los intervinientes un equipo de protección individual (EPI), que les proteja de la inhalación y del contacto cutáneo con el tóxico.

Todo paciente que haya entrado en contacto con un producto de este tipo y presente síntomas colinérgicos debe ser observado durante un mínimo de 12 horas y si presenta síntomas de intensidad moderada, debe ser atendido en una UCI. La posibilidad de recaídas sintomáticas, obliga a prolongar la observación. Es prioritario el tratamiento sintomático de la función respiratoria con aspiración de secreciones y, si es preciso, intubación y ventilación mecánica. El uso de succinilcolina como relajante muscular está contraindicado. Se emplearán benzodiazepinas (diazepam o clonazepam) para el control de las convulsiones, mioclonias y fasciculaciones.

El antídoto del síndrome muscarínico es la atropina, de la que se suelen precisar dosis altas

o muy altas: bolo inicial de 1 mg iv, seguido de nuevas dosis (1-2 mg) cada 5 minutos hasta conseguir la atropinización (desaparición de la broncosecreción y de la sudoración; no fiarse de la taquicardia o de la disminución de miosis). Si se precisa, puede seguirse con una perfusión iv continua de 1-10 mg/h. En casos muy graves se han llegado a utilizar más de 100 mg en 24 horas. La presencia de una taquicardia sinusal bien tolerada, no indica la interrupción del tratamiento.

El antídoto regenerador de la colinesterasa es la pralidoxima. Se emplean a las siguientes pautas de pralidoxima: 1 g i.v (25 mg/Kg en el niño) en 100 mL de suero glucosado al 5% a pasar en 1 hora y luego cada 6 horas, durante 2-3 días en caso necesario. El empleo de estas oximas es discutible en las intoxicaciones por carbamatos. La actividad de la colinesterasa no guía nunca el tratamiento con atropina o pralidoxima, el cual debe iniciarse, continuarse y suspenderse en función de las manifestaciones clínicas ⁽⁴⁾.

4. SÍNDROME IRRITATIVO DE VÍAS RESPIRATORIAS

4.1.- Etiología

Síndrome caracterizado por manifestaciones clínicas con predominio del aparato respiratorio, ya sea en forma de irritación de las vías altas (nariz, faringe, laringe, traquea, bronquios principales) o de afectación de las vías bajas (bronquiolos terminales, alvéolos, espacio intersticial). Ambos casos pueden acompañarse de insuficiencia respiratoria, ya sea por obstrucción de las vías respiratorias o por edema pulmonar. En función de la concentración del gas y del tiempo

de exposición, la intoxicación, podría llegar a ser mortal en menos de 60 minutos. Podrían producir un síndrome de este tipo;

- Gases muy hidrosolubles: amoníaco, dióxido de azufre, ácido fluorhídrico, formaldehído, cloramina o el ácido clorhídrico, que se caracterizan por producir una respuesta muy rápida y que predomina en las vías respiratorias altas.
- Gases lacrimógenos: cloropicrina, agentes CA, CN, CS, CR, DA, DC y DM, que en realidad no son gases, sino partículas líquidas o sólidas en suspensión.
- Gases mas liposolubles: fosgeno, difosgeno (perclorometil formato), vapores nitrosos (óxido nítrico, dióxido, peróxido y protóxido de nitrógeno), isocianatos (metilisocianato, diisocianato de tolueno y otros), cloruro de zinc, arsina, perfluoro y octafluoroisobutileno o el óxido de etileno, que inducen una respuesta más lenta y en la que predomina la afectación del parénquima pulmonar, pero a elevadas concentraciones pueden generar también una respuesta rápida e incluir las vías respiratorias altas. El cloro y la acroleína ocupan una posición intermedia ⁽¹⁾.

4.2.- Manifestaciones clínicas

Los gases irritantes de acción inmediata (muy hidrosolubles) suelen dar lagrimeo, rino-rrhea y tos seca. La tos puede ser muy intensa y continua, lo que la convierte en emetizante. Si la concentración del gas ha sido elevada, se añaden

sibilancias, disnea y dolor torácico. En los casos más graves habrá disfonía, estridor, sudoración, acrocianosis e insuficiencia respiratoria. La obstrucción de la vía respiratoria o el edema agudo de pulmón puede ser la causa de la muerte, incluso en un periodo de tiempo muy breve, inferior a 60 minutos.

Con un gas menos hidrosoluble, como el cloro, podría predominar el broncoespasmo y el edema pulmonar, sobre los síntomas altos. Se han descrito también edemas pulmonares tardíos, iniciados al cabo de las 6 horas de la exposición. Algunos de estos pacientes pueden consultar con una apariencia de crisis asmática convencional, pero el antecedente de haber oído un gas irritante, los síntomas acompañantes de rinitis y conjuntivitis y la ausencia de otras crisis previas, decantan el origen del problema hacia un agente externo.

Cuando se inhala fosgeno, un gas muy liposoluble, no se produce síntomas irritativos de vías altas, llegando hasta el parénquima pulmonar, donde es hidrolizado lentamente hacia ácido clorhídrico, que será el que inducirá el daño alveolar, incrementando la permeabilidad de la membrana y generando edema pulmonar tardío (24-48h), que podría adquirir características de distress respiratorio y ser causa de muerte.

Algunos gases pueden producir también efectos extra-respiratorios. Así, el fosgeno es absorbido y se distribuye sistémicamente, uniéndose a enzimas intracelulares y causando daño hepático y renal. Los vapores nitrosos, y en particular el dióxido de nitrógeno, son absorbidos, produciendo hipotensión; al comportarse como vaso-

dilatadores directos; y metahemoglobinemia al oxidar la hemoglobina. Los isocianatos también se absorben induciendo patología neurológica (cefalea, insomnio, ansiedad, ataxia y psicosis) ⁽²⁾.

4.3.- Evaluación y diagnóstico

La radiografía de tórax, permite evaluar la presencia de edema pulmonar u otras complicaciones (hiperinflación torácica, atelectasias, etc.). La gasometría arterial evalúa la insuficiencia respiratoria, tanto por el grado de hipoxemia como por el estado de la ventilación alveolar y su repercusión sobre el pH.

Si se piensa en la posibilidad de una inhalación simultánea de monóxido de carbono, se solicitará una determinación de carboxihemoglobina mediante cooximetría. Si el paciente presenta una marcada cianosis y al mismo tiempo una aceptable presión parcial de oxígeno en la sangre, se deberá descartar que haya inhalado un agente metahemoglobinizante, como los vapores nitrosos, en cuyo caso se solicitará también una determinación de metahemoglobina.

El flujo espiratorio máximo (peek-flow) va a permitir evaluar la cantidad máxima de aire que puede espirar el paciente, permitiendo conocer el grado de obstrucción de la vía respiratoria y/o su posible fatiga muscular. Si hay síntomas laríngeos (afonía, disfonía, estridor), debe realizarse una exploración por parte del otorrinolaringólogo, para evaluar el daño local y la posible presencia de edema, escaras o necrosis.

Si la insuficiencia respiratoria es refractaria hasta el punto de precisar intubación orotraqueal

y ventilación mecánica, se aconseja practicar una fibrobroncoscopia para evaluar las lesiones en las vías respiratorias altas.

4.4.- Tratamiento

Los pacientes que han inhalado gases irritantes y están sintomáticos, requieren atención prioritaria, empezando por la lógica separación de la atmósfera contaminada. El rescate de pacientes en áreas contaminadas con gases que irritan las vías respiratorias, debiera hacerse con equipos de protección respiratoria o respiración autónoma.

Se aconseja un lavado abundante con agua o suero fisiológico de los ojos, cara y cavidad bucal, después de exponerse a un gas irritante. El lavado de los ojos es particularmente importante en el caso de los gases lacrimógenos. Es aconsejable también retirar toda la ropa y objetos personales contaminados. En caso de signos o síntomas cutáneos, el lavado con agua y jabón es obligado. La simple inhalación de un gas irritante, sin contaminación ocular, cutánea o de ropas no precisa de descontaminación corporal y/o ocular.

La insuficiencia respiratoria, si está presente, debe ser abordada de forma inmediata y convencional con oxígenooterapia, broncodilatadores nebulizados (salbutamol) e intravenosos y corticoides (metil-prednisolona). La presencia de estridor o de quemaduras orofaríngeas, con signos incipientes de insuficiencia respiratoria, puede requerir de la precoz intubación endotraqueal. La hipoxemia refractaria requiere una oxígenooterapia con mascarilla con reservorio, la presión positiva continua en la vía área con ventilación no invasiva (tipo CPAP o BiPAP) y, en último ex-

tremo, la ventilación invasiva con presión positiva espiratoria final (PEEP).

La nebulización con bicarbonato sódico al 3,75% se ha demostrado que mejora la oxigenación en pacientes que han inhalado cloro.

La codeína es eficaz para reducir la tos irritativa.

La administración rutinaria de antibióticos no debe hacerse, salvo una sospecha de complicación en forma de infección bacteriana del parénquima pulmonar. Los diuréticos no mejoran el edema pulmonar y pueden inducir hipovolemia.

En caso de metahemoglobinemia acompañante, si esta supera el 10-20%, estará indicado el azul de metileno (1 mg/Kg/iv), un antídoto reductor que restablece la hemoglobina fisiológica.

Un paciente que ha inhalado un gas irritante y esta sintomático debe ser observado por un período mínimo de 12 horas, y no debe ser dado de alta hasta constatar la franca remisión de sus signos y síntomas. Si se trata de un gas liposoluble, el período de observación mínimo se prolonga hasta las 24 horas ⁽²⁾.

Los pacientes expuestos a gases irritantes pueden tener síntomas persistentes durante días, semanas o meses. Se ha descrito; disnea de esfuerzo, hiperrreactividad bronquial (sobre todo con los isocianatos), bronquiolitis obliterante (en particular con el dióxido de nitrógeno) y alteraciones permanentes de las pruebas funcionales respiratorias (con mayor frecuencia con el cloro) como secuelas de la exposición a un gas irritante ⁽¹⁾.

5. SÍNDROME VESICANTE O CUTÁNEO

5.1.- Etiología

Es un síndrome caracterizado por la afectación de piel y/o mucosas, produciéndose lesiones ampollas, por lo que en unos casos se le da el nombre de síndrome vesicante y en otros, por la aparición de las lesiones dérmicas, se denomina síndrome cutáneo. En el síndrome vesicante podrían estar implicadas las mostazas sulfuradas (íperita o agente HD, agentes H y HS), mostazas nitrogenadas (agentes HN1, HN2 y HN3), lewisita o dicloro-2-clorovinil-arsina (agente LI) y la oxima fosgeno o dicloroformoxina o agente CX. En la aparición de un síndrome cutáneo más o menos grave se contempla la implicación del ácido fluorhídrico, las dioxinas (en particular la 2,3,7,8-tetraclorodibenzeno-p-dioxina) y ácidos y bases en general.

En el caso de las sustancias vesicantes la acción más nociva es sobre las células que se dividen con rapidez como los queratinocitos, la mucosa epitelial y las células precursoras de la médula ósea. La destrucción de los filamentos de unión entre la dermis y la epidermis, dará lugar a la formación de las típicas ampollas. Aunque el daño celular ocurre inmediatamente (al cabo de 1-2 minutos tras la exposición), el inicio de los síntomas difiere según sea agente causal. Así la sintomatología es inmediata con la lewisita y el oxima fosgeno, mientras que en el caso de las mostazas existe un periodo asintomático de varias horas (entre 2 y 24 h, pero habitualmente 4-8 horas).

Para las sustancias inductoras de síndromes cutáneos se sabe que los ácidos o los álcalis provocan la destrucción química celular. Los ácidos

coagulan las proteínas, los álcalis disuelven las proteínas y reaccionan con las grasas. El ácido fluorhídrico, en concreto, es uno de los ácidos más corrosivos que existen, generando una rápida causticación de la piel y mucosas. Además es un gran quelante del calcio y magnesio. Es muy volátil y su inhalación irrita intensamente el árbol respiratorio ⁽²⁾.

5.2.- Manifestaciones clínicas

La intensidad y el tipo de lesiones cutáneas dependen de la sustancia a la que se ha expuesto el paciente. La clínica dermatológica por sustancias vesicantes empieza a las pocas horas tras la exposición. Se inicia con un eritema cutáneo con prurito, quemazón y picazón. En el interior de las áreas eritematosas empiezan a formarse las vesículas, que van aumentando de tamaño, conteniendo un líquido translúcido y amarillento. Estas vesículas se pueden unir e inclusive necrosar. La curación tarda entre 4 y 6 semanas y son frecuentes las sobreinfecciones. Suelen existir cambios de pigmentación y neuropáticos en las zonas afectadas. El ácido fluorhídrico provoca al contacto con la piel una rápida causticación pasando de eritema a ulceración y necrosis en poco tiempo. En los casos de quemaduras cutáneas extensas por ácidos o bases, se producen importantes pérdidas de líquidos que pueden producir hipovolemia y shock. Dentro de las manifestaciones dérmicas de la dioxina TCDD destaca el cloracné, consistente en lesiones quísticas amarillentas con hiperqueratosis en cara y tronco similares a los comedones del acné clásico. Estas lesiones persisten durante largo tiempo (2-3 años) y suelen ir acompañadas de pigmentación excesiva de la piel y aumento del vello.

Muchas de estas sustancias producen clínica oftalmológica, desde una ligera conjuntivitis hasta una queratoconjuntivitis severa con blefarospasmo y lesión corneal, con incapacidad visual completa. También son posibles las lesiones pulmonares, afectándose en general las vías respiratorias altas, provocando lesiones a nivel de faringe y laringe. A dosis altas se produce traqueobronquitis, siendo raro el edema agudo de pulmón (más frecuente en oxima fosgeno y lewisita). Sin embargo, la causa de la muerte en la fase aguda suele ser por laringoespasmo o insuficiencia respiratoria por la formación de pseudomembranas. La inhalación de ácido fluorhídrico produce signos irritativos en boca, faringe y traqueobronquiales que pueden llevar rápidamente (en menos de una hora) al edema de glotis, edema agudo de pulmón no cardiogénico e hipoxemia irreversible. La afectación hepática solo está descrita para las dioxinas tipo TCDD, pero no suelen ser graves ni persistentes.

El ácido fluorhídrico es un gran quelante del calcio y el magnesio de manera que puede generar hipocalcemia y hipomagnesemia, dando lugar a arritmias cardíacas que pueden llevar a la muerte del paciente. Con los agentes vesicantes se ha descrito aplasia medular (leucopenia, trombocitopenia y anemia en 3-10 días) que ha llegado a generar el 4% de las muertes. Con la lewisita se ha descrito shock vasopléjico, hepato y nefrotoxicidad⁽²⁾.

5.3.- Evolución y diagnóstico

No existen datos de laboratorio que nos informen inicialmente del tóxico implicado. Por lo que deberán solicitarse las pruebas habituales en

un paciente que acude a urgencias con un cuadro cutáneo – sistémico. En el hemograma, se podrá observar una leucocitosis inicial, como índice de respuesta inflamatoria sistémica, y ocasionalmente pasados 3-5 días una leucopenia y posteriormente una pancitopenia potencialmente reversible (si se tratase de agentes vesicantes). La bioquímica, en el caso del ácido fluorhídrico, podrá mostrar descensos del calcio y magnesio iónicos. En el caso de la TCDD, las pruebas de función hepática pueden verse alteradas. La gaseometría arterial informará de una posible insuficiencia respiratoria. La radiografía de tórax permite valorar el grado de alveolitis química o de sobreinfección bacteriana.

5.4.- Tratamiento

Las medidas de descontaminación deben iniciarse inmediatamente, incluso antes de que aparezcan los primeros síntomas. La retirada de toda la ropa, joyas, brazaletes y reloj y la descontaminación temprana con agua muy abundante sobre los ojos (fundamentalmente en los primeros 15 minutos) y piel, incluso en la ausencia inicial de síntomas, es el mejor método para prevenir o reducir las lesiones cutaneomucosas. Se han propuesto otras medidas más específicas de descontaminación, como el cloruro cálcico, el óxido de magnesio y el tiosulfato sódico, que actuarían como neutralizantes; también se ha considerado que el lavado cutáneo con aceite o hidrocarburos permitiría una disolución y arrastre más eficaz de las mostazas. El hipoclorito sódico (lejía) diluido al 0.5% ha sido propuesto como un elemento específico de descontaminación externa, ya que neutraliza e inactiva la lewisita. En cualquier caso aconsejamos la “no” utilización

inicial de estas medidas ya que es previsible que se desconozca la etiología del agente causal. Las medidas de protección personal (inclusive respiratorias) son necesarias, ya que existe riesgo de contaminación del personal de ayuda por la contaminación persistente en el suelo, ropas y piel de las víctimas.

Para la mayoría de las sustancias de este apartado no existe antídoto, con excepción de la lewisita, por lo que se procederá a realizar un tratamiento sintomático y de apoyo. En primer lugar se expondrá el tratamiento general y posteriormente se dedicará un apartado al tratamiento de la lewisita.

El eritema cutáneo se trata con lociones y cremas (calamina tópica) que reduzcan la quemazón y el prurito. Las vesículas intactas se respetan y las áreas denudadas se irrigan con soluciones estériles y apósitos, siguiendo las normas generales que se aplican en caso de quemaduras. Las cremas de sulfadiazina argéntica al 1% se han mostrado útiles. El uso de analgésicos y antihistamínicos orales o parenterales se hará en función de los síntomas del paciente. En el caso de úlceras, escaras o necrosis cutáneas provocadas específicamente por el ácido fluorhídrico, deben ser infiltradas lo más rápidamente posible con gluconato cálcico: 0,5 ml de solución al 10%/cm² de superficie cutánea afectada. En el caso de lesión superficial aplicar (si se dispone) gel de glucobionato cálcico al 2,5% durante 15 minutos (se debe proteger con guantes). En los casos con lesiones en las partes distales de los dedos, se recomiendan infusiones intraarteriales de sales de calcio: 10 ml de cloruro cálcico al 10% en 50 ml de glucosa al 5% a pasar en 4 horas. El cloracné de las

dioxinas puede responder al tratamiento tópico con ácido retinoico y eventual con antibióticos.

En caso de afección ocular, es importante prevenir la formación de sinequias mediante el uso de anticolinérgicos tópicos; el uso de epitelizantes, antibióticos y antiinflamatorios locales o la oclusión ocular dependerá también de las lesiones observadas. Las medidas agresivas para que ceda el blefarospasmo, no están indicadas. Los signos y síntomas respiratorios recibirán un tratamiento similar al de otros tóxicos. La depresión medular podría requerir un soporte transfusional y la administración de factores de crecimiento hematopoyético.

En el caso concreto de la lewisita, el BAL o dimercaprol fue desarrollado para ser utilizado como antídoto, y hay evidencia experimental de su eficacia. Este antídoto sólo puede utilizarse por vía intramuscular, al presentarse en una solución oleosa, y las dosis iniciales más recomendadas son de 3 mg/kg cada 4-6 h. Otros estudios han demostrado también la eficacia, profiláctica y curativa, del uso tópico del BAL. El DMSA (ácido dimercapto-succínico) y el DMPS (ácido dimercapto-propano-sulfónico) han demostrado ser también eficaces experimentalmente, pero son de difícil obtención. Otra opción es el uso de la D-penicilamina ⁽⁵⁾.

6. SÍNDROME POR DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

6.1.- Etiología

Síndrome caracterizado por la disminución de la conciencia, acompañado en ocasiones de

depresión respiratoria de origen central y, en general, con pocas manifestaciones multiorgánicas. Pueden estar implicados en su aparición los opiáceos, los anestésicos generales, psicofármacos depresores del SNC y los hidrocarburos. Muchos de estos agentes, denominados “calmativos” pueden absorber por vía oral, intravenosa, inhalatoria y en algunos casos transdérmica. Sin embargo la vía inhalatoria sería la más probable en un atentado o uso militar.

6.2.- Manifestaciones clínicas

Puede existir depresión del nivel de conciencia, desde la somnolencia al coma profundo. También depresión respiratoria (bradipnea o apnea) y miosis (solo en el caso de los opiáceos). Si el coma se prolonga, la presencia de midriasis sugiere la existencia de un daño cerebral irreversible o la presencia simultánea de otros agentes. En algunos casos habrá, además de lo anterior, disminución del peristaltismo, hipotensión, hipotermia y bradicardia ⁽²⁾.

6.3.- Evaluación y diagnóstico

Se deberán solicitar las exploraciones habituales de un paciente en coma con depresión respiratoria. Los opiáceos se detectan fácil y rápidamente en la orina, pero no el resto de las sustancias que inducen este síndrome.

6.4.- Tratamiento

Medidas generales de soporte vital y reanimación básica y avanzada, en caso necesario. Para los opiáceos y anestésicos, no es necesaria una descontaminación cutánea o de las ropas. En el caso de los hidrocarburos, si hubiese una con-

taminación clara de piel o ropas, si sería preciso el lavado con agua abundante.

En el caso de los opiáceos existe un antídoto competitivo con el agente en su receptor, la naloxona, que desplaza al opiáceo de su lugar de acción, revirtiendo de forma rápida la depresión del SNC. La naloxona se administra preferentemente por vía intravenosa, pero puede darse también por vía subcutánea o intramuscular; a dosis entre 0,4 mg y 1,2 mg, dependiendo del grado de depresión respiratoria. Si no hay respuesta o ésta es transitoria, puede repetirse la administración hasta un máximo de 4 mg. Si el paciente vuelve a resedarse, puede evaluarse la instauración de una perfusión intravenosa continua de 0,8 mg/hora de naloxona. La naloxona suele ser muy eficaz y puede evitar la necesidad de practicar ventilación asistida al paciente.

La ventilación mecánica prolongada hasta la completa reversión del cuadro es la otra opción terapéutica. Será necesaria en casos de intoxicaciones mixtas o si el antídoto no ha sido efectivo. Otra indicación de la ventilación mecánica es la coexistencia de otro tipo de insuficiencia respiratoria, por gases irritantes, broncoaspiración masiva o patología traumática.

7. SÍNDROME ALUCINATORIO O DELIRANTE

7.1.- Etiología

Es un síndrome caracterizado por la aparición de alucinaciones y/o delirio. Además, en función de la sustancia a la que se ha expuesto el paciente, podría acompañarse de midriasis, ta-

taquicardia y sequedad de piel y mucosas. A consecuencia de sus efectos también recibe el nombre de síndrome incapacitante psíquico. Se podrían implicar en él las siguientes sustancias:

- Anticolinérgicos: agente BZ y Agente 15.
- Alucinógenos: LSD (dietilamida del ácido lisérgico).

Los agentes anticolinérgicos se desarrollaron como armas químicas para su uso mediante aerosolización, por lo que la vía de absorción principal es la respiratoria, aunque pueden absorberse vía cutánea y digestiva. El LSD, como droga de abuso, se utiliza por vía oral. Sin embargo, se puede aerosolizar con fines militares o terroristas, en cuyo caso los síntomas comienzan en minutos, pudiendo durar 8-12 horas.

7.2.- Manifestaciones clínicas

El síndrome clínico se caracteriza por un estado alucinatorio y/o de delirio. En el caso de las sustancias anticolinérgicas, habrá además un cuadro de sequedad global de piel y mucosas, midriasis con visión borrosa, taquicardia, calor y enrojecimiento. Con el LSD también puede observarse midriasis, temblor, taquicardia e hipertensión arterial. Pasada la intoxicación, la recuperación suele ser *ad integrum*. La muerte por estas sustancias es excepcional, aunque el riesgo de accidentes o autolesiones es obvio.

7.3.- Evaluación y diagnóstico

El diagnóstico de este síndrome se fundamentará en la sospecha clínica y epidemiológica, así como en

los hallazgos de la exploración, con exclusión de otras causas. En España no existe ningún laboratorio civil que determine estos agentes (con excepción del LSD) en la práctica clínica diaria. No obstante, en caso de sospecha se procederá a recoger y guardar muestras de sangre y orina para su posterior determinación ⁽²⁾.

7.4.- Tratamiento

Si existe contaminación o exposición corporal, debe realizarse una descontaminación cutánea con agua abundante. Tras ella, se procederá a colocar al paciente en un ambiente tranquilo, fresco, con pocos estímulos lumínicos y sonoros y sin mobiliario que le permita autolesionarse. Debido al riesgo de hipertermia, debe canalizarse una vía venosa e infundir líquidos de forma precoz. La sedación es aconsejable hacerla con diazepam o midazolam. El uso de neurolépticos está contraindicado por el riesgo de hipertermia ⁽⁶⁾.

En el caso de un síndrome anticolinérgico florido, puede utilizarse como antídoto específico la fisostigmina para controlar la agitación, el delirio y las alucinaciones; con la precaución de monitorizar el ECG y evitar su administración en caso de bradicardia. Las dosis son de 1 mg por vía intravenosa, que puede repetirse a los 5 o 10 minutos en función de la respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kales SN, Christiani DC. Acute chemical emergencies. *N Eng J Med* 2004; 350: 800-808.
2. Dueñas A. Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos. Barcelona: Masson, S.A.; 1999
3. Aaron CK, Howland MA. Insecticides: Organophosphates and Carbamates. En : Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6ª edición. Stamford: Appleton and Lange, 1998: 1429-1444
4. Senmanayake N, Karalliede L. Neurotoxic effects of organophosphorous insecticides: An intermediate syndrome. *N Eng J Med* 1987; 316: 761-763
5. EMEA/CPMP Guidance document on the use of medicinal products for the treatment of patients exposed to terrorists attacks with chemical agents. London, 25 april 2003. Consultado el 11/01/2006 y disponible en: [http:// pharmacos.eudra.org /F2/ pharmacos / docs / Doc2003 /may/ treatment_chemical_threats.pdf](http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2003/may/treatment_chemical_threats.pdf)
6. Burns MJ, Linden CH, Gaudins A, Brown RM, Fletcher KE. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med*. 2000; 35:374-81.

INTOXICACIONES POR PLANTAS

Piqueras J.

1.- INTRODUCCIÓN

Existen plantas que, en unos casos poseen propiedades de tipo medicinal y en otros poseen características tóxicas. Muchas veces se trata de las mismas especies que, dependiendo de la dosis ingerida o aplicada, el modo de administración o la oportunidad de su indicación, pueden resultar tóxicas ⁽¹⁾.

2.- EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las intoxicaciones por plantas se producen en niños de 2 a 6 años y con un claro predominio del sexo masculino. Suele tratarse de la ingestión de frutos y bayas de colores llamativos que atraen a los niños por su aspecto y que suelen producirse en el curso de excursiones, paseos por el campo, visitas a jardines o establecimientos de jardinería e incluso en su propio domicilio ⁽²⁾.

Las intoxicaciones por plantas en adultos son mucho menos frecuentes y se producen, en general, por la confusión con plantas “útiles” en sentido amplio (comestibles, curativas, alucinógenas) ⁽³⁾. En ocasiones se trata de una mala dosificación, una incorrecta preparación o una indicación equivocada.

En su conjunto, las intoxicaciones relacionadas con la alimentación humana constituyen una

pequeña proporción del total de los envenenamientos: las circunstancias del consumo de plantas o vegetales se encuentra entre el 5 y el 10 % de todas las consultas recibidas en los centros de información toxicológica ⁽⁴⁾.

3.- DIAGNÓSTICO GENERAL

3.1.- ANAMNESIS

Del paciente, los familiares o acompañantes podemos obtener datos relacionados con el tiempo transcurrido entre la ingestión y la aparición de los primeros síntomas y sobre la naturaleza de éstos, así como sobre la cantidad de vegetal ingerido y, en el caso de fanerógamas, sobre la parte de la planta ingerida (hojas, frutos, raíces o tallos).

3.2.- DIAGNÓSTICO BOTÁNICO

El diagnóstico botánico puede ser de utilidad en el caso de intoxicaciones por plantas, si bien no debiendo demorarse la instauración del tratamiento -- basada en la sintomatología -- a la espera de realizar un diagnóstico de identificación del vegetal.

3.3.- SÍNTOMAS

En general los síntomas de las intoxicaciones no tienen excesivo valor diagnóstico,

aunque su presencia o ausencia permite estimar la gravedad. Si bien en muchos casos la sintomatología no bastará por sí sola para establecer el tipo concreto de vegetal causante de un cuadro tóxico, ayudará a establecer el tipo químico o farmacológico de las toxinas o a englobar la intoxicación en un grupo sindrómico determinado, lo que es más importante para establecer un tratamiento correcto.

4.- TRATAMIENTO GENERAL

4.1.- TRATAMIENTO SINTOMÁTICO Y DE SOPORTE

El tratamiento de soporte general e inespecífico tiene un valor considerable en todo tipo de intoxicación aguda.

4.2.- MEDIDAS DE ELIMINACIÓN DE TOXINAS

La diuresis forzada (conseguida simplemente por el aporte intenso de líquidos) puede ser útil en numerosas intoxicaciones por plantas y setas. Por el contrario, las indicaciones de las técnicas de depuración extracorpóreas de eliminación (plasmaféresis o hemodiálisis) son excepcionales. En cualquier caso, se realizarían en el entorno hospitalario.

4.3.- ANTÍDOTOS

Solo se dispone de antídotos para determinadas toxinas vegetales. Estarán indicados en

intoxicaciones graves, y en general no deberían administrarse en las formas leves que pueden solucionarse con el tratamiento sintomático y de soporte (Tabla 1).

5.- PLANTAS CON TOXICIDAD PREDOMINANTE SOBRE EL TUBO DIGESTIVO

5.1.- INTOXICACIÓN POR ACEBO Y MUÉRDAGO

Es una eventualidad que debe considerarse durante el período de las fiestas navideñas, pues son plantas muy utilizadas como ornamento en esas fechas.

BOTÁNICA

El acebo (*Ilex aquifolium*) es un matorral o árbol de hoja perenne ampliamente difundido en bosques y cultivado también como planta ornamental (Figura 1). Tiene hojas coriáceas, onduladas, con dientes espinosos en sus contornos. Sus frutos son bayas redondas de color rojo vivo. El muérdago (*Viscum album*) es un parásito de diversos árboles (Figura 2). Su fruto es globuloso de algo más de medio centímetro de diámetro, de color verdoso blanquecino y de contenido viscoso.

SUBSTANCIAS TÓXICAS

En el acebo se han identificado tres sustancias tóxicas: la ilexantina, la ileicina y el ácido iléxico, que se hallan en las hojas y las bayas. El muérdago, contiene varias viscotoxinas, especialmente en los frutos.

TABLA I

ANTÍDOTOS EN LAS INTOXICACIONES POR HONGOS Y VEGETALES

ANTÍDOTO	PLANTAS O SETAS FRENTE A LAS QUE ESTÁ INDICADO
FISOSTIGMINA	Plantas tropánicas y solanáceas: Daturas, beleño, belladona, dulcamara.
ATROPINA	Hongos muscarínicos: Inocybe y Clitocybe sp. Plantas con toxicidad cardiovascular como el veratro, eleboro y ballestera.
VITAMINA K1	Plantas cumarínicas: Trébol dulce.
OXÍGENO ACETATO DE DICOBALTO TIOSULFATO SÓDICO NITRITO SÓDICO HIDROXICOBALAMINA	Semillas de plantas de las familia rosaceae: Almendras amargas, manzana, pera, melocotón, albaricoque. Otras plantas cianógenas: Cassava, cotoneaster
FAB ANTIDIGOXINA	Plantas cardiotóxicas: Digital, lirio de los valles, adelfa
BENCIL-PENICILINA	Hongos hepatotóxicos: Amanita phalloides, verna y virosa
SILIBININA	De los géneros Galerina (<i>G. marginata</i>), y Lepiota
ÁCIDO TIÓCTICO	(<i>L. brunneoincarnata</i>)
VITAMINA B6	Hongos hidracínicos (<i>Gyromitra</i> spp.)
VITAMINA C	Hongos coprínicos (<i>Coprinus</i> sp.) (Reacción Antabus-like por setas)
GLUCOSA	Plantas hipoglucemiantes (Tejo, Ackee, algunos hongos)

Figura 1.- Acebo (*Ilex aquifolium*)Figura 2.- Muérdago (*Viscum album*)

SÍNTOMAS

En general se trata de síntomas digestivos (vómitos y diarreas) de escasa gravedad y autolimitados. En el caso del acobo, la diarrea puede ser coleriforme, con intensos dolores abdominales y riesgo de deshidratación. Ello es excepcional en la intoxicación por muérdago, en la que en cambio, pueden presentarse síntomas cardiocirculatorios (bradicardia, hipotensión) y neurológicos (parestias en extremidades) debidos a la acción de sus toxinas sobre los canales del calcio de las membranas celulares.

TRATAMIENTO

En general no es necesario ningún tipo de tratamiento. Se valorará la posibilidad de vaciado gástrico si se sospecha ingestión de cantidades grandes del vegetal o si se presentan síntomas cardiocirculatorios y/o neurológicos. En tal caso, además del tratamiento sintomático y de soporte es útil administrar gluconato de calcio por vía intravenosa ^(5,6).

5.2.- INTOXICACIONES POR BRIONIA O NUEZA

BOTÁNICA

La brionia o nueza blanca (*Bryonia alba*) y la dioica (*Bryonia dioica*) son plantas herbáceas trepadoras, de hoja perenne y rápido crecimiento. En el caso de la nueza dioica, las flores masculinas y femeninas crecen en plantas separadas. Los frutos son del tamaño de un guisante pequeño, de color rojo en la forma dioica y negro en la forma alba. Crecen en setos, caminos y linderos de bosques. Su época de floración son los meses de junio, julio y agosto ⁽⁷⁾.

SUBSTANCIAS ACTIVAS Y TÓXICAS

Toda la planta es tóxica, especialmente los frutos, y en menor grado la raíz. Contiene un glucósido (la brionina), un alcaloide (la brionicina) y varias resinas (bristesina y briorresina), todos enérgicos purgantes. Se estima que 15 bayas pueden ser letales para un niño y unas 40-50 para un adulto.

SINTOMATOLOGÍA

Su contacto con la piel puede producir irritaciones de tipo urticariforme de gravedad variable. La intoxicación se produce en algunos casos por ingestión de la raíz, o por ingestión de los frutos. Suele ocurrir en niños pequeños y el cuadro puede ser grave e incluso mortal. Tienen una enérgica acción purgante. Los primeros síntomas aparecen entre 1 y 4 h tras la ingestión y consisten en vómitos, dolor cólico y diarreas abundantes, a las que pronto se asocia una hiperdiuresis, por lo que la pérdida de líquidos puede ser considerable. En pocas horas se presentan signos de deshidratación (piel seca, ojos hundidos, sed intensa). En las formas más graves pueden presentarse además vértigo, excitabilidad y convulsiones. Los casos de muerte en humanos se han debido a parálisis respiratoria y en algún caso a hemorragias intestinales.

TRATAMIENTO

Las irritaciones cutáneas por contacto se tratan de forma conservadora con compresas o baños de las zonas de dermatitis. Las cremas tópicas con antihistamínicos suelen aliviar el dolor local. Las lesiones se solucionan en el curso de pocas

horas. El tratamiento de la intoxicación por ingestión de la planta es inespecífico, general y sintomático: vaciado gástrico si se cree oportuno por el tiempo transcurrido desde la ingestión de la planta, y aporte de líquidos y electrolitos para reemplazar las pérdidas de fluidos por la vía digestiva y urinaria. En el caso excepcional de presentarse excitación o convulsiones, están indicadas las benzodiazepinas.

5.3.- INTOXICACIONES POR HIEDRA (HEDERA HELIX)

BOTÁNICA

Planta de la familia Araliaceae, conocida también como yedra o hiedra trepadora en castellano y heura en catalán. Suele cultivarse en jardines y parques, pero también crece silvestre formando extensas alfombras en el sotobosque. Trepadora por las paredes y los árboles (Figura 3). Sus hojas son siempre verdes, lisas y brillantes, multinervadas y con un débil olor aromático. Las flores crecen en otoño en grupos terminales, en forma de sombrilla. A partir de ellas se forman los frutos, dispuestos de la misma forma. Maduran en invierno, como pequeños guisantes, de forma esferoidal y de color negro azulado. Son la parte más tóxica.

SUBSTANCIAS TÓXICAS

Son varias: la hederina (un glucósido); las hederosaponinas A y B, que por pérdida de azúcares e hidrólisis parcial producen las sustancias tóxicas α y β hederina, y la hederagenina (saponina triterpénica) capaz de provocar vómitos,



Figura 3.- Hiedra (*Hedera helix*)

diarreas y depresión nerviosa, síntomas que pueden ser graves en niños pequeños.

SÍNTOMAS

La hiedra se menciona en prácticamente todas las obras generales sobre toxicología vegetal anteriores a la década de 1960. Se hablaba de efectos eméticos y purgantes, junto con dificultad respiratoria, cuadros de excitación, convulsiones e incluso coma. Sin embargo, no se encuentran comunicaciones recientes de estos síntomas. En realidad, se trata de una planta de escasa toxicidad, aunque muy común. Con frecuencia produce fenómenos cutáneos irritativos (dermatitis aguda, inflamación, aparición de ampollas) por la acción de sustancias presentes en su savia.

TRATAMIENTO

En el caso de una intoxicación es suficiente el tratamiento sintomático y de soporte⁽⁸⁾. Si se ha comido un gran número de frutos se deberá hacer descontaminación digestiva en función del momento de la atención.

5.4.- INTOXICACIONES POR NARCISO (NARCISSUS PSEUDONARCISSUS)

Es una planta cuyos bulbos se han confundido en ocasiones con cebollas. Contiene diversas sustancias irritantes que producen vómitos graves, dolor abdominal y diarrea. El tratamiento es sintomático y de soporte.

6.- PLANTAS CON TOXICIDAD SOBRE EL CORAZÓN Y EL APARATO CIRCULATORIO

6.1.- INTOXICACIONES POR ACÓNITO

BOTÁNICA

El acónito, nepello o matalobos (*Aconitum napellus*) es una ranunculácea que crece en prados montañosos. Sus hojas están finamente divididas en numerosos segmentos. Sus típicas flores son de color azul-violeta, con forma de casco, agrupadas en grupos racimosos al extremo de los tallos ⁽⁷⁾. Tiene una raíz dilatada que en ocasiones ha sido confundida con los nabos, motivo muy frecuente de intoxicación junto con la vía del consumo en preparados herbales o de fitoterapia incorrectamente elaborados.

TOXINAS

Todas las partes de la planta son tóxicas, especialmente la raíz y las semillas. La toxicidad se debe a un alcaloide esteroideo, la aconitina,

una de las más poderosas toxinas vegetales, ya que menos de 5 mg (presentes en tan solo 5 g de raíz) pueden causar la muerte de un adulto, por su potente acción neurotóxica y cardiotoxica. La raíz del acónito se ha usado en Asia desde hace más de dos mil años como agente homicida, sustancia medicinal y veneno para flechas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A los pocos minutos de haber ingerido la planta aparece sensación de ardor en la boca y garganta, dolor abdominal acompañado de vómitos e intensa sensación de sed, acompañada de cefalea y debilidad. Lo que confiere gravedad a esta intoxicación es la posibilidad de afección cardiovascular y neurológica. Puede producir una parálisis neuromuscular de tipo ascendente, que se asocia a hipotensión, shock y arritmias cardíacas (taquicardias ventriculares). En algún caso, la muerte se ha producido transcurridas tan solo 2 h tras la ingestión.

TRATAMIENTO

Vaciado del estómago, mediante emetizantes o lavado gástrico, en el que será recomendable utilizar una solución de tanino o permanganato potásico al 1 por mil. No hay antídotos específicos para los alcaloides: el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Puede ser necesario administrar cardiotónicos o vasopresores y, en ocasiones, ventilación mecánica. El tratamiento debería ser realizado en el medio hospitalario. Los fármacos más adecuados para tratar la cardiotoxicidad son los antiarrítmicos de clase I, estabilizadores de membrana y los β -bloqueantes ⁽⁹⁾.

6.2.- INTOXICACIONES POR DIGITAL, ADELFA Y CONVALLARIA

BOTÁNICA

La digital (Figura 4) o lirio de los valles (*Digitalis lutea*, *D. purpurea*, *D. lanata* y *D. grandiflora*), la adelfa, baladre o llozer rosa (*Nerium oleander*) y la convallaria o mugueto (*Convallaria majalis*) poseen glucósidos esteroideos. Varios de ellos son utilizados en medicina, en especial los derivados de la digital. Las plantas de digital, en las épocas en que no poseen sus característicos grupos florales pueden (por la forma de sus hojas) ser confundidas con plantas utilizadas para preparar infusiones. La adelfa es muy común como planta ornamental en jardines⁽¹⁰⁾.

SUBSTANCIAS TÓXICAS

Glicosidos esteroideos como la digitalina, la digitoxina, la oleandrina, los lanatósidos, la convallarina y la convallotoxina; se encuentran, junto con varios alcaloides, en las ramas y las hojas, pero en especial en las flores. Estos glicósidos y la digoxina utilizada como fármaco son muy similares: los radioinmunoanálisis para digoxina permiten detectar igualmente una intoxicación por adelfa. Los niveles obtenidos no tienen valor pronóstico.

SÍNTOMAS

Pueden presentarse náuseas, vómitos y diarreas, así como pulso irregular, síncope, depresión respiratoria y arritmias (taquicardia, aleteo o fibrilación auricular y arritmias ventriculares). Estos síntomas pueden estar asociados a hiper-

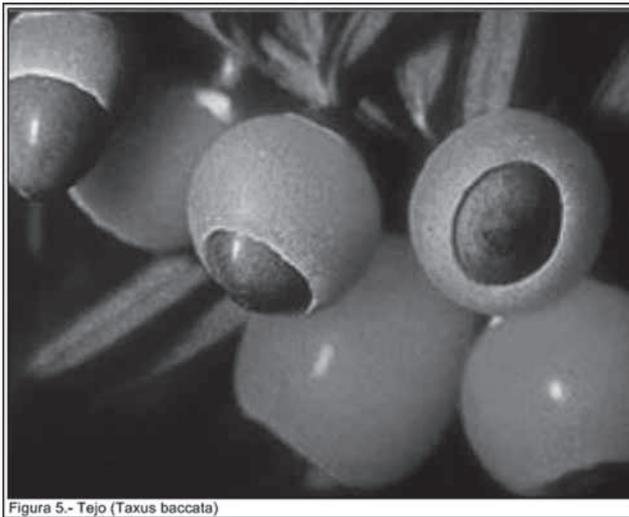


Figura 4.- Digital (*Digitalis purpurea*)

potasemia que puede ser peligrosa para la vida; puede producirse la muerte como en la intoxicación grave por fármacos digitálicos⁽¹¹⁾.

TRATAMIENTO

Vaciado gástrico en caso de estar indicado, seguido de la administración de catárticos y carbón activado. Tratamiento sintomático y de soporte: monitorización de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, así como electrocardiográfico. Tratamiento de la hiperpotasemia, recurriendo a la depuración extrarrenal si es preciso. Para el tratamiento de las arritmias pueden ser útiles la atropina, la fenitoina, la lidocaina y el propranolol; pudiendo precisar la colocación de un marcapasos provisional.

Figura 5.- Tejo (*Taxus baccata*)

ANTÍDOTO

La administración de fragmentos Fab purificados de anticuerpos antidigoxina puede ser útil en el caso de la intoxicación plantas del género Digital y en la intoxicación por adelfa; pues neutralizan la digoxina sérica y la miocárdica. Sin embargo, los resultados obtenidos en las intoxicaciones graves por fármacos del tipo de la digoxina no son siempre favorables. Algunos autores han sugerido que no deberían tenerse en cuenta los niveles de digoxina ni la gravedad inicial ⁽¹²⁾, sino que deberían darse cantidades grandes de Fab en todo intoxicado por glucósidos cardiotónicos, para obtener mejores resultados (Dosis de 80 - 120 mg de Fab por vía intravenosa en 20 minutos, previa prueba de sensibilidad cutánea).

6.3.- INTOXICACIÓN POR TEJO

BOTÁNICA

El tejo común (*Taxus baccata*) (Figura 5), es una planta arbustiva de forma más o menos triangular

y uno de los vegetales más tóxicos. Sus ramas están densamente cubiertas de hojas lineales, como agujas, dispuestas en dos hileras opuestas. La semilla madura aparece rodeada casi por completo por un anillo o esferoide carnoso de hermoso color rojo, el arilo. Es frecuente en Eurasia, África y América como planta ornamental y menos frecuentemente silvestre. Toda ella, salvo la carne roja de los frutos, resulta venenosa ⁽¹³⁾.

TOXINAS

Contiene taxina (mezcla de alcaloides) en las hojas, las semillas y la corteza. La dosis letal se ha estimado en 50 -100 gramos de hojas. Las hojas o ramitas caídas por el suelo son tan tóxicas como la planta fresca. Los extractos de tejo son extremadamente cardiotóxicos, debido a su acción de inhibición de los canales de calcio y de sodio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La intoxicación por tejo es rara. Se ha descrito la muerte de adultos que fallecieron tras tomar

una preparación medicinal elaborada con hojas de tejo. Las toxinas se absorben con rapidez, por lo que en algunos casos se produce la muerte por cardiotoxicidad en forma tan precoz que no se manifiesta ningún tipo de síntoma. En otros casos, transcurren varias horas, o incluso días, y los pacientes presentan una serie de síntomas:

- 1) Síntomas digestivos: náuseas, vómitos, dolor abdominal difuso.
- 2) Síntomas neurológicos: vértigo, midriasis, astenia, rara vez convulsiones. Inicialmente aparece somnolencia, pero pronto se presenta pérdida del conocimiento, letargia y coma.
- 3) Síntomas cardiológicos: Taquicardia al principio, seguida de bradicardia, arritmias y, finalmente, atonía cardíaca que puede llevar a la muerte. Se han descrito arritmias ventriculares graves. La hiperpotasemia aguda puede acompañar el cuadro.

TRATAMIENTO

Debería llevarse a cabo un rápido vaciado del contenido del estómago, por inducción del vómito o lavado gástrico, seguido de la administración de catárticos y carbón activado. Es útil el tratamiento sintomático básico y de soporte con laxantes, oxigenoterapia, control de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y electrocardiográfico, etc... Además, se puede actuar específicamente sobre la hiperpotasemia y sobre las alteraciones cardíacas. El tratamiento con atropina o lidocaina puede ser beneficioso en animales. La atropina se ha usado con éxito en humanos para

tratar bradicardias sinusales o arritmias ventriculares inducidas por tejo. Puede emplearse un marcapasos intracavitario transitorio ⁽¹⁴⁾.

6.4.- INTOXICACIONES POR ELÉBORO

BOTÁNICA

El eléboro blanco, veratro o ballestera (*Veratrum album*) es una lilácea, frecuente en Europa, que crece en prados húmedos de regiones montañosas. Es una planta vivaz de hasta 1 m de altura, con flores de un verde amarillento. En general, la intoxicación se debe a la confusión con la genciana, que comparte hábitats y aspecto semejante ⁽¹⁰⁾.

SUBSTANCIAS TÓXICAS

Contienen numerosos alcaloides, algunos de los cuales son utilizados en la farmacopea: veratrina, protoveratrininas A y B, y en menor concentración la pilocarpina, la aerocolina y la muscarina. Producen bradicardia por estímulo parasimpático vagal. Pueden ser utilizados como vasodilatadores e hipotensores. La pilocarpina se utiliza en oftalmología para el tratamiento del glaucoma.

SÍNTOMAS

Antes de 1 h los intoxicados presentan náuseas y vómitos. Destacan los síntomas cardiocirculatorios: bradicardia más o menos importante, e hipotensión. Pueden presentarse cuadros de síncope, y de convulsiones por hipoperfusión cerebral. En casos muy graves puede presentarse depresión vagal respiratoria.



Figura 6.- Estramonio (*Datura stramonium*)

TRATAMIENTO

Vaciado gástrico seguido de la administración de carbón activado y catárticos.

ANTÍDOTO

La atropina es eficaz para contrarrestar el estímulo vagal causante de la bradicardia y la hipotensión. En adultos se administraran 2 mg por vía subcutánea, y en niños 0.5 mg también por vía subcutánea. Estas dosis pueden repetirse cada hora si es preciso ⁽¹⁵⁾.

7.- INTOXICACIONES POR PLANTAS NEUROTOXICAS

7.1.- INTOXICACIONES POR PLANTAS TROPÁNICAS (BELLADONA, BELEÑO, DATURA)

BOTÁNICA

Plantas con actividad estimulante del sistema nervioso central que son consumidas de forma intencio-

nal con finalidad alucinógena; la belladona (*Atropa belladonna*) conocida también con los nombres de belladama, solano furioso o botón negro; la datura (*Datura stramonium*) o estramonio, higuera loca, hierba del asma, hierba talpera o de los topos (Figura 6); y el beleño o hierba loca (*Hyosciamus niger*). Su uso con finalidad estimulante es la causa de la mayoría de las intoxicaciones: son fáciles las sobredosificaciones accidentales ⁽³⁾. La intoxicación por belladona y por datura puede ser mortal ^(16,17).

SUBSTANCIAS TÓXICAS

Se trata de alcaloides tropánicos: atropina, hiosciamina y escopolamina. Todos ellos tienen una intensa acción atropinizante (anticolinérgica).

SÍNTOMAS

Pueden presentarse de forma inconstante náuseas y vómitos. Fundamentalmente destaca el síndrome atropínico que consiste en visión borrosa, sequedad de boca, sed intensa, rubefacción cutánea, hipertermia, taquicardia y una intensa y característica midriasis: las pupilas se dilatan ampliamente y apenas se observan los iris. Esto confiere a los ojos un aspecto especial, causante de la denominación belladona por la peculiar belleza que al parecer se encontraba en las mujeres bajo la acción de estas plantas. En las formas graves es típico el cuadro debido a la acción de las toxinas en el sistema nervioso central, consistente en alucinaciones, desorientación, agitación psicomotriz, accesos de furor y, en ocasiones, convulsiones ⁽¹⁸⁾. A veces se llega al coma sin pasar por esta sintomatología. Cabe destacar que estas manifestaciones, tanto las centrales como las periféricas, responden espectacularmente a la administración de fisostigmina.



Figura 7.- Dulcamara (*Solanum dulcamara*)

TRATAMIENTO

Se realizará tratamiento de soporte. Se procederá a vaciar el estómago mediante inducción del vómito. A continuación se administrarán cárticos salinos y carbón activado.

La fisostigmina es el antídoto específico, por su capacidad de bloqueo de la enzima acetilcolinesterasa. Debe utilizarse en las formas más graves, con presencia de coma, agresividad o convulsiones, y en los casos en que los síntomas indiquen una atropinización peligrosa: taquicardia sinusal o supraventricular e hipertensión arterial. Se administrará siempre lentamente, pues es capaz por sí misma de producir convulsiones o alteraciones cardiocirculatorias. Las dosis a utilizar serán: a) adultos: 1-2 mg intravenosos administrados lentamente (entre 2 y 5 min), y b) niños: 0.2 - 0.5 mg intravenosos administrados lentamente (en 5 min). El resultado es excelente y rápido. Permite un pronto diagnóstico en el caso de que se sospeche una intoxicación anticolinérgica. Puede repetirse la administración de

fisostigmina a los 30 min o 1 h en caso de que persistan algunos síntomas ^(17,19).

7.2.- INTOXICACIONES POR SOLANÁCEAS (GÉNERO SOLANUM)

BOTÁNICA

Las solanáceas son plantas difundidas por todo el planeta. Algunas son comestibles y se utilizan en la alimentación, como los tomates, las patatas y las berenjenas. Las principales son la belladona americana (*Solanum americanum*), la dulcamara (*Solanum dulcamara*), (Figura 7), el solano negro (*Solanum nigricum*), la tomatera (*Solanum lycopersicum*), la patatera (*Solanum tuberosum*) y la berenjena (*Solanum melongenum*). Son tóxicas las hojas. Las bayas o frutos maduros en algún caso pierden la toxicidad, como es el caso de los tomates y berenjenas, pero en otros persiste su toxicidad en la madurez (dulcamara, solano negro). La mayoría de las intoxicaciones por solanáceas se producen en niños pequeños

que comen los frutos de la dulcamara o del solano negro atraídos por su aspecto y color ^(8,10).

TOXINA

Se trata de un glucoalcaloide tóxico, la solanina, de acción anticolinérgica parecida a la de los alcaloides tropánicos.

SÍNTOMAS

Tras un intervalo de tiempo variable, en general superior a la media hora, se presenta un cuadro de gastroenteritis (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y a veces tenesmo rectal). En las formas más graves se asocia un cuadro de afección del sistema nervioso de tipo atropínico: midriasis, sequedad de boca, enrojecimiento cutáneo, debilidad, estupor, incoordinación motriz, a veces convulsiones y, en casos extremos, acompañado de hipotensión y depresión respiratoria. Las convulsiones pueden presentarse en el caso de adultos, pero son excepcionales en los niños. Como en el caso de la intoxicación por plantas tropánicas, estos síntomas ceden con la administración de fisostigmina.

TRATAMIENTO

De soporte y sintomático. Vaciar el estómago mediante inducción del vómito con jarabe de ipecacuana, o por medio de lavado gástrico. A continuación administrar catárticos (purgantes) salinos y carbón activado.

ANTÍDOTO

La fisostigmina es el antídoto específico de la solanina y de los alcaloides tropánicos. Las dosis e indicaciones son las mismas que en el tratamiento de las intoxicaciones por belladona y datura ⁽¹⁷⁾.

7.3.- INTOXICACIÓN POR CICUTAS

BOTÁNICA

La cicuta (*Conium maculatum*) es una umbelífera, conocida también como perejil lobuno, fonoll de bou y cañaleja. Su consumo accidental se debe a que se la confunde con el perejil y el hinojo, de los que se diferencia, sin embargo, por su olor fétido desagradable. Todas las partes de la cicuta son tóxicas, pero en especial las hojas, las raíces y los rizomas ⁽⁷⁾.

SUBSTANCIAS TÓXICAS

Un alcaloide alifático insaturado, la cicutoxina, y un derivado piperidínico, laconiina.

SÍNTOMAS

En general antes de 1 h se presenta sequedad de boca y sensación de ardor, que se extiende a faringe y laringe dificultando e incluso impidiendo el habla. Poco después se añaden náuseas, vómitos y diarreas, con dolor abdominal. Es posible que aparezca en las horas posteriores una parálisis progresiva de tipo curarizante, ascendente. Rara vez se presentan convulsiones.

TRATAMIENTO

Se procederá al vaciado del estómago, y se administrará carbón activado en dosis repetida cada 2 o 3 h. Se administrarán benzodiazepinas si se presentan convulsiones. Es importante el tratamiento sintomático y de soporte, preferiblemente en medio hospitalario. En los casos graves se aplicará soporte respiratorio con ventilación asistida y oxigenoterapia. Puede ser beneficioso asociar diuresis forzada ⁽²⁰⁾.

7.4.- INTOXICACIONES POR ROLDÓN

BOTÁNICA

El roldón o hierba zapatera (*Coriaria myrtifolia*), conocido también como roldor y emborracha cabras, es una planta de la familia de las coriáceas muy frecuente en ribazos, torrentes y lindes de bosques. Por su hábitat de crecimiento y por la morfología de sus frutos maduros (varios pequeños gránulos de color morado oscuro) es consumida erróneamente por confusión con la zarzamora ⁽⁷⁾. Su corteza y las hojas, parecidas a las del mirto, se utilizaron para tratar el cuero (*corium* = cuero).

SUBSTANCIAS TÓXICAS

Posee dos principios tóxicos: uno de naturaleza alcaloidea (la coriarina) que se encuentra sobre todo en las hojas, y un glucósido (la coriamirtina), excitante del sistema nervioso, que se halla en especial en el fruto. En algún caso se han descrito intoxicaciones por consumo de caracoles que habían comido la planta, o de leche de cabras alimentadas con ésta.

SÍNTOMAS

A los 15 - 30 min de la ingestión se presentan náuseas y vómitos, cefalea y vértigos, así como sequedad de boca, midriasis y agitación. En ocasiones se observan convulsiones y alteraciones de la conciencia. En niños se ha descrito un cuadro de hipertonia aguda generalizada con apnea.

TRATAMIENTO

Inhibición de la absorción digestiva y es importante el tratamiento sintomático y de soporte,



Figura 8. Dieffenbachias (*Dieffenbachia maculata*)

así como la diuresis forzada. En caso de que se presenten convulsiones, algunos autores consideran muy eficaz el uso de barbitúricos de acción rápida y breve (amobarbital). En nuestro medio ha resultado eficaz el uso de las benzodiazepinas, que tendría la ventaja de potenciar menos una depresión respiratoria. En niños puede producirse un cuadro agudo de hipertensión generalizada que requeriría intubación, a parte del tratamiento anticonvulsivante mencionado ^(10,21).

8.- OTRAS FORMAS DE TOXICIDAD POR PLANTAS

8.1.- INTOXICACIONES POR PLANTAS ARÁCEAS

BOTÁNICA

La familia Araceae incluye un buen número de plantas ornamentales como las dieffenbachias (*Dieffenbachia* sp.), de amplias hojas verdes con dibujo blanco (Figura 8), o los potus, de parecida coloración pero hojas de menor tamaño. Son peligrosas, especialmente las hojas y los tallos ⁽²²⁾.

SUBSTANCIAS TÓXICAS

Todas sus células contienen cristales pun-tiformes de oxalato de calcio, pero especial-mente unas células superficiales en forma de ampolla, donde los cristales de oxalato forman haces espesos que ocupan todo su interior. Es-tas células se comportan como aparatos eyec-tores, y la irritación o presión provoca la súbita expulsión de los cristales de oxalato, así como de ácido oxálico contenido también en las cé-lulas. Se especula además sobre la posible exis-tencia de sustancias de acción histaminiforme y de enzimas proteolíticas.

SÍNTOMAS

Se desarrollan tan solo con masticar la planta. Se presenta de forma inmediata un dolor urente en labios y boca. Esta sensación de quemazón de la mucosa oral se acompaña de tumefacción de labios, lengua y garganta, junto con hipersaliva-ción. Es característico que impida el habla (de ahí que a la *Dieffenbachia* se la conozca como caña muda). Es posible que el edema alcance la glotis, pero es excepcional, en contra de lo que a menudo se ha afirmado sobre esta intoxicación.

TRATAMIENTO

Alivia mucho todo el cuadro el chupar len-tamente fragmentos de hielo. Los antihistamínicos y corticoides son poco eficaces y, en general, innecesarios, ya que la sintomatología remite espontáneamente en 12-24 h ⁽²³⁾. Si la tumefac-ción mucosa alcanza a la glotis y se obstruye la vía aérea (eventualidad rarísima) deberá realizarse una intubación traqueal, o en su defecto una traqueotomía.

8.2.- INTOXICACIÓN POR RICINO Y PLANTAS AFINES

BOTÁNICA

El ricino (Figura 9) o tártago (*Ricinus comu-nis*), el jequirití, ojo de pájaro o árbol del rosa-rio (*Abrus precatorius*) y la falsa acacia o robinia (*Robinia pseudoacacia*) son plantas arborescen-tes, cuyas semillas, habichuelas de corteza dura y brillante, ornadas con diversas y llamativas co-loraciones, contienen potentes toxinas ⁽¹⁰⁾. Estas semillas se han utilizado como cuentas de rosa-rio, decoración de trajes regionales o como or-namentos de juguetes sencillos, por lo que es po-sible la intoxicación incluso en el medio urbano, lejos del lugar de origen de la planta. En el caso del ricino son abigarradas (Figura 10), en tanto que las del jequirití son de color anaranjado con un extremo negro, y las de la robinia son más pequeñas y oscuras.

SUBSTANCIAS TÓXICAS

Se trata de toxoalbúminas. En el ricino se encuentran la ricina y la ricinina. En el jequiri-tí se han aislado el ácido ábrico, la abrina y la glicirricina. En el caso de la falsa acacia la toxi-na responsable es la robinina. Estas sustancias producen hemólisis incluso a grandes diluciones (de 10-6), y son dañinas, además, para muchas otras células del organismo. La cantidad de toxi-na contenida en 8 ó 10 semillas de ricino puede ser mortal para un adulto. Entre la mitad y las dos terceras del peso de las semillas del ricino lo componen una serie de glicéridos, entre los que destacamos la ricinoleína, principio activo



Figura 9.- Ricino (*Ricinus comunis*)



Figura 10.- Semillas de ricino

fundamental del 'aceite de ricino', que se utilizó mucho como purgante hace varias décadas.

SÍNTOMAS

La intoxicación es de escasa gravedad si se degluten las semillas enteras. Por el contrario, una sola semilla masticada ha resultado mortal en algún caso. Los primeros síntomas aparecen entre 1 y 3 h tras la ingesta, y consisten en sensación urente en boca, acompañada de náuseas, vómitos y diarreas. En los casos en que se masticaron, se añaden signos neurológicos (somnia-lencia, estupor, desorientación, convulsiones), cianosis, hipotensión arterial, hemorragias, hemólisis, hematuria; finalmente, oliguria e insuficiencia renal.

TRATAMIENTO

Se procurará eliminar las semillas ingeridas, por inducción del vómito con jarabe de ipecacuana o con lavado gástrico. A continuación se administrarán catárticos salinos. Se efectuara un tratamiento de soporte lo más completo posible. Se llevará a cabo diuresis forzada con un importante aporte de líquidos, para evitar la precipitación de hemoglobina o los productos hemoglobínicos en los riñones. En caso de presentarse convulsiones, se tratarán con benzodiazepinas intravenosas ^(24,25).

9.- RESUMEN

Como resumen queremos poner énfasis en algunos puntos;

- Alerta con niños que hayan ingerido frutos de color morado.
- Observación durante algunas horas.
- Alerta ante signos tropánicos en consumidores de espinacas silvestres.
- Frente a síntomas anticolinérgicos, administrar con precaución fisoestigmina.
- Alerta en el caso de consumo de supuestos nabos y síntomas de afectación cardiaca.
- Siempre que sea posible, tratar de hacer un diagnóstico botánico.
- En cualquier caso, el tratamiento sintomático y de soporte no debe demorarse.
- Sospechar un posible consumo de preparados herbales en el caso de patologías agudas sin causa aparente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis WH, Elvin-Lewis MPF: Medical Botany; Plants affecting man's health. John Wiley & Sons, Nueva York, 1977.
2. Ogzewalla CD, Bonfiglio JF, Sigell LT. Common plants and their toxicity. *Pediatr Clin North Am*, 34: 1557-1598, 1987.
3. Baselga JM, Pigrau C, Martínez JM. Datura Stramonium: ¿Un antiguo alucinógeno en auge?. *Med Clin (Barc.)* 84:715, 1985.
4. Jaspersen-Schib R, Theus L, Guirguis-Oeschger M, Gossweiler B, Meier-Abt PJ : Wichtige Pflanzenvergiftungen in der Schweiz 1966-1994. Eine Fallanalyse aus dem Schweizerischen Toxikologischen. *Schweiz Med Wochenschr*, 126:1085-1098, 1996.
5. Cooper MR, Johnson AW: Poisonous Plants in Britain and Their Effects on Animals and Man. HMSO Books, Londres, 1984.
6. Spiller HA, Willias DB, Gorman SE, Sanftleben J : Retrospective study of mistletoe ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol*, 34:405-408, 1996.
7. García Rollán, M : Plantas mortales en España. Publicaciones del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Colección Agricultura Práctica, núm.38, Madrid, 1986.
8. Piqueras J : Plantas . En : Net Castel A, Marruecos-Sant LL, Nogué Xarau S, Nolla Salas J Editores, Toxicología.net. Curso de Toxicología en CD-Rom. Astra-Zeneca, Universidad de Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona, 2001.
9. Lin CC, Chan TY, Deng JF : Clinical features and management of herb-induced aconitine poisoning. *Ann Emerg Med*, 43:574-579, 2004.
10. Piqueras J: Intoxicaciones por plantas y hongos. Masson Eds. Barcelona, 1996.
11. Palomar M, Piqueras J: Intoxicaciones por plantas y setas. En: Principios de Emergencias, Urgencias y Cuidados Críticos. Ed. SAMIUC. Editorial Alhulia, Salobreña, Granada, 1999. Disponible en Internet: <http://tratado.uninet.edu/c101101.html>.
12. Shumaik GM, Wu AW, Ping AC. Oleander poisoning: treatment with digoxi-specific Fab antibody fragments. *Ann Emerg Med*, 17: 732-5, 1988.
13. Ogden L : Taxus (Yews) - a highly toxic plant. *Vet Hum Toxicol*, 30:563-564, 1988.
14. Van Ingen G, Visser R, Peltemburg H, Van Der Ark AM, Voortman N : Sudden unexpected death due to Taxus poisoning. A report of five cases, with review of the literature. *Forensic Sci Int*, 56:81-87, 1992.
15. Quatrehomme G, Bertrand F, Chauvet C, Ollier A : Intoxication from Veratrum album. *Hum Exp Toxicol*, 12:111-115, 1993.
16. Dewitt MS, Swain R, Gibson LB Jr : The dangers of jimson weed and its abuse by teenagers in the Kanawha Valley of West Virginia. *W V Med J*, 93:182-185, 1997.
17. Ceha IJ, Presperin C, Young E, Allswede M, Erickson T : Anticholinergic toxicity from nightshade berry poisoning responsive to physostigmine. *J Emerg Med*, 15:65-69, 1997.

18. Nogué S, Sanz P, Montero M : Intoxicación aguda por *Datura stramonium*. Rev Esp Drogodep, 15:119-122, 1990.
19. Carod-Artal, FJ : Síndromes neurológicos asociados con el consumo de plantas y hongos con componente tóxico (I). Síndromes neurotóxicos por ingesta de plantas, semillas y frutos. Rev Neurol, 36:860-871, 2003.
20. Vetter J : Poison hemlock (*Conium maculatum* L.) Food Chem Toxicol, 42:1373-1382, 2004.
21. García A, Masvidal RM, Bofill AM, Rodríguez S. Intoxicación por ingesta de *Coriaria Myrtifolia*. Estudio de 25 casos. An Esp Pediatr, 5: 366-703, 1983.
22. Pamies RJ, Powell R, Herold AH, Martinez J 3d : The dieffenbachia plant. Case history. J Fla Med Assoc, 79:760 761, 1992.
23. Wiese M, Kruszewska S, Kolacinski Z : Acute poisoning with *Dieffenbachia picta*. Vet Hum Toxicol, 38:356 358, 1996.
24. Challoner KR, McCarron MM: Castor bean intoxication. Ann Emerg Med, 19:1177 1183, 1990.
25. Costa Bou X, Soler i Ros JM, Seculi Palacios JL : Intoxicación por *Robinia pseudoacacia*. An Esp Pediatr, 32:68 69, 1990.

INTOXICACIONES POR SETAS

Piqueras J.

1.- ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las intoxicaciones por setas son típicamente otoñales (Figura 1); y la mayoría se producen durante el fin de semana (Figura 2). En general, son eventos en los que un guiso que contiene setas tóxicas es consumido por un grupo de familiares o amigos. La intoxicación por setas es mucho más frecuente en el medio urbano que en el área rural (3 de cada 4 intoxicados) y en todos los grupos de edad (Figura 3) ^(1,2).

Las causas del consumo de setas tóxicas son múltiples. En la mayoría de los casos se trata de confusión con especies comestibles. La falsa “prueba del ajo” está presente en numerosas intoxicaciones. La presencia de setas tóxicas, en contra de la creencia popular, no vuelve negros ni al ajo ni a la plata.

En nuestra experiencia, en el 52 % de los casos se trata de gastroenteritis banales, y un 30 % de intoxicaciones por amatoxinas (Figura 4). Éste fue el único síndrome que produjo fallecimientos. Sin embargo, aunque las intoxicaciones por *Cortinarius* fueron tan solo cuatro (un 0,6% del total), tres de los pacientes presentaron insuficiencia renal irreversible. Hemos detectado un pequeño número de episodios de formas infrecuentes de intoxicación: alergias, intolerancias y cefaleas.

2.- CLASIFICACIÓN DE LAS INTOXICACIONES POR SETAS

A partir de las primeras décadas del siglo pasado se comenzaron a clasificar en dos grandes grupos fundamentales, basados en el tiempo libre de síntomas que transcurre desde el momento de la ingestión hasta la aparición de las primeras molestias. Esta clasificación se ha demostrado sumamente útil y sigue siendo válida en la actualidad ⁽³⁾. Las intoxicaciones con período de latencia breve; son las intoxicaciones en las que el intervalo desde la ingestión y la aparición de las primeras molestias es inferior a 6 horas, oscilando generalmente entre 30 min y unas 3 ó 4 horas. Suelen ser intoxicaciones leves. Por otro lado; las intoxicaciones de período de latencia largo; son las intoxicaciones en las que el intervalo desde la ingestión y la aparición de las primeras molestias es superior a 6 horas y, en general oscila entre las 9 y las 15 horas, aunque en algún caso puede llegar hasta los 10 ó 15 días. Suelen ser intoxicaciones graves debidas a toxinas que, tras ser absorbidas, lesionan directamente células de órganos vitales.

A la hora de valorar el intervalo libre de síntomas en una intoxicación por setas hay que tener en cuenta la posibilidad de síndromes mixtos. En el caso de disponer de restos de las setas, puede

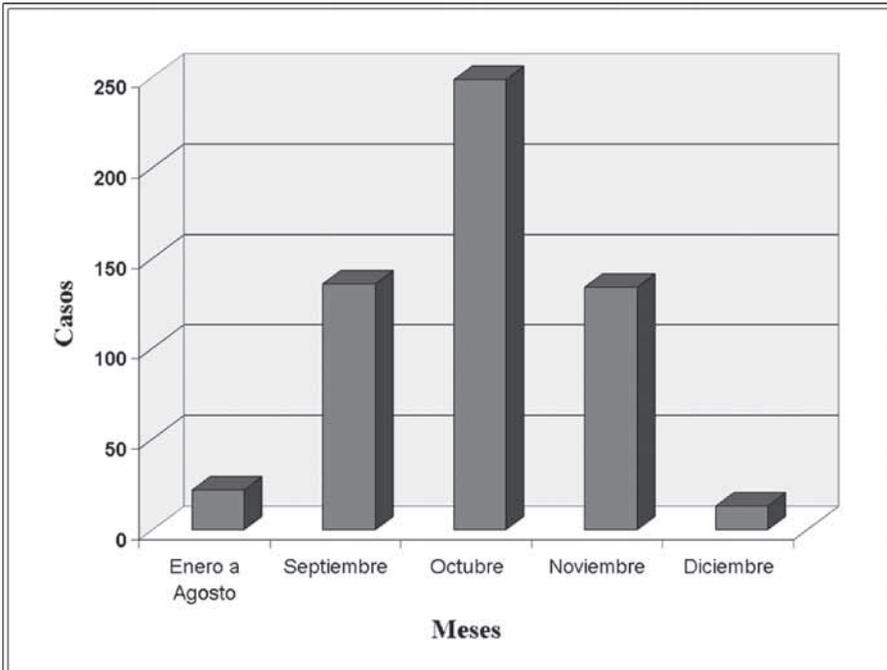


Figura 1. Distribución de las intoxicaciones por meses

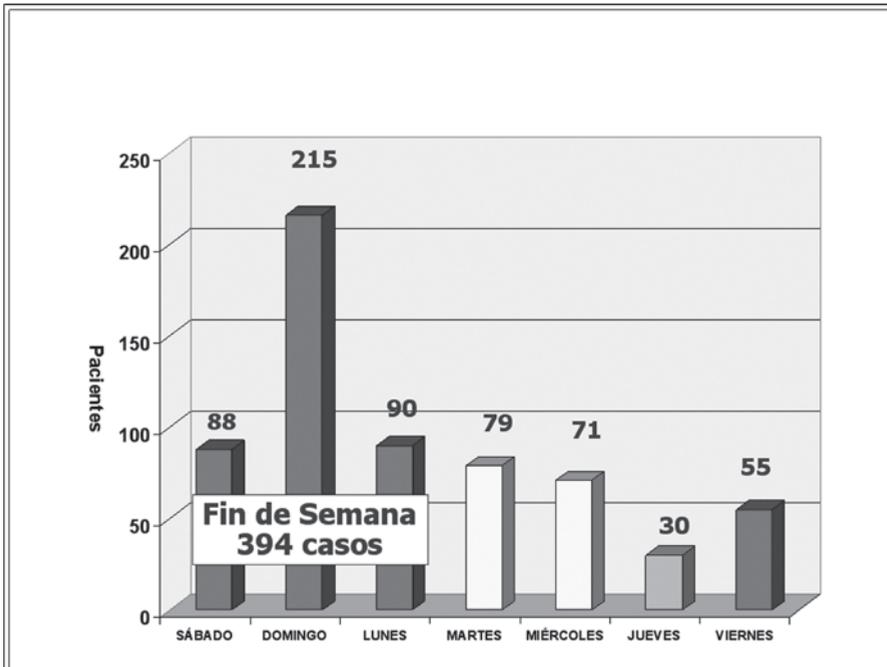


Figura 2. Distribución de las intoxicaciones según el día de la semana.

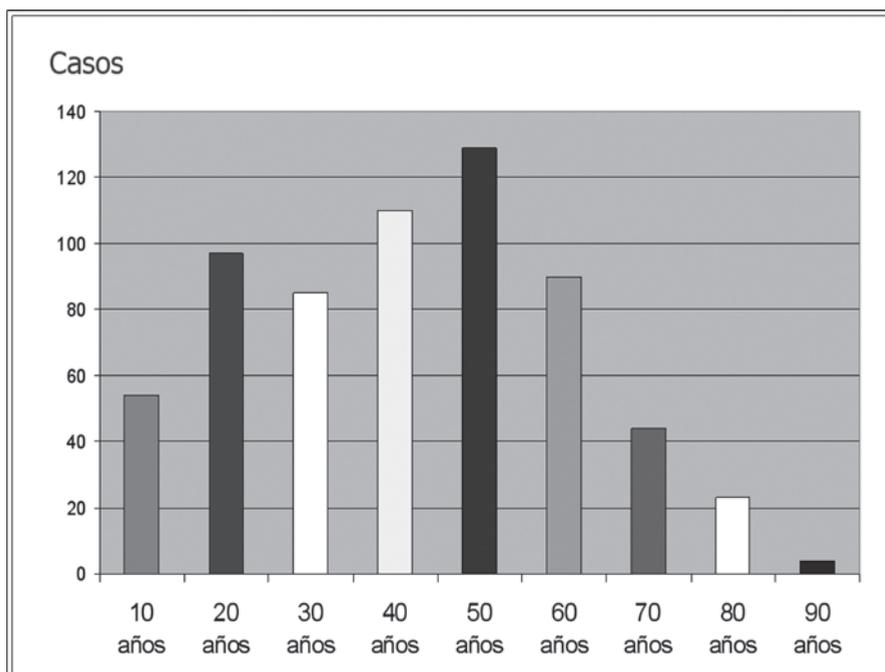


Figura 3. Distribución de las intoxicaciones por edades.

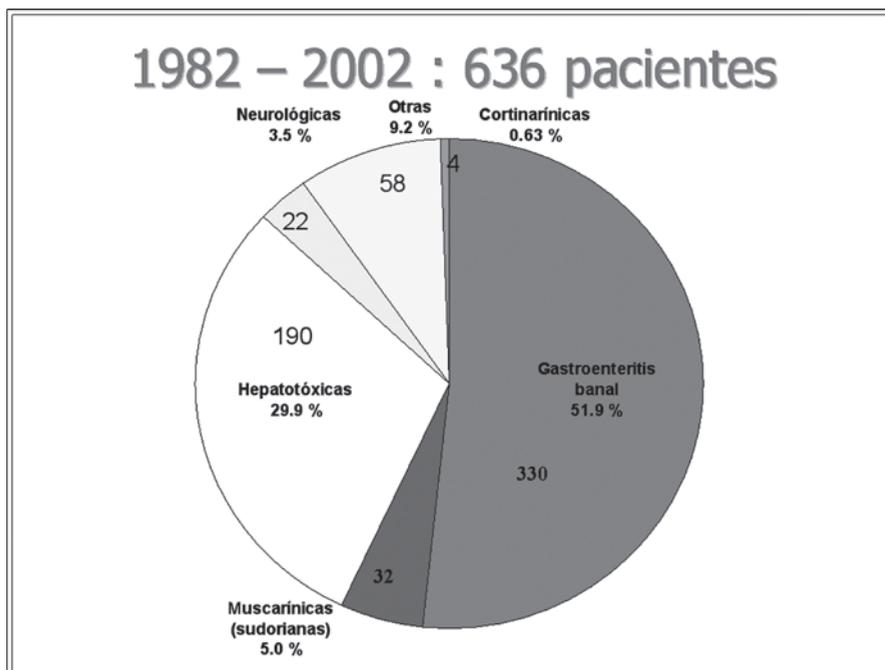


Figura 4. Distribución según cuadro sindrómico.



Figura 5. *Amanita muscaria*

consultarse a un micólogo para su identificación, si bien la ausencia de especímenes tóxicos en los restos aportados por los familiares no descarta la ingestión de setas venenosas.

2.1.- INTOXICACIONES DE PERÍODO DE LATENCIA BREVE

2.1.1.- *Intoxicación digestiva*

Se trata de una gastroenteritis aguda que causa vómitos, náuseas, diarreas y dolor abdominal, en general 1 o 2 h después de comer setas. Producida por diversas especies de variados géneros: *Entoloma*, *Boletus*, *Tricholoma*, *Lactarius*, *Russula* y otros. Se han determinado diversas sustancias a las que se atribuye la toxicidad⁽³⁾. El tratamiento es exclusivamente sintomático. Estas intoxicaciones no suponen ningún peligro para la vida.

2.1.2.- *Intoxicación neurológica (Síndrome Micoatropínico)*

Los síntomas recuerdan la intoxicación por “plantas tropánicas” (belladona): ataxia, alucinaciones inconstantes y agitación psicomotriz. Está producida por especies del género *Amanita*: *A. muscaria* (Figura 5) y *A. pantherina*. Las toxinas son derivados isoxazólicos: ácido iboténico y muscimol⁽⁴⁾. El tratamiento es sintomático. Son útiles los sedantes. No debe administrarse atropina⁽⁵⁾.

2.1.3.- *Intoxicación por hongos alucinógenos*

La ingestión de algunos hongos puede producir alucinaciones, en ocasiones acompañadas de síntomas desagradables, como crisis de angustia, fiebre o convulsiones. Están producidas por especies de los géneros *Panaeolus* y *Psilocybe* (Figuras 6 y 7), que contienen derivados indólicos: psilocina y psilocibina⁽⁶⁾. En ocasiones su consumo es voluntario y se busca obtener una alteración de la percepción de la realidad. En general no es preciso utilizar medidas de eliminación o extracción. El tratamiento es sintomático: tranquilizar al paciente, evitar estímulos sensoriales y administrar sedantes del tipo de las benzodiacepinas⁽⁷⁾.

2.1.4.- *Intoxicación neurovegetativa*

Este síndrome micocolinérgico, muscarínico o sudoriano se debe a la estimulación colinérgica inducida por el consumo de hongos del género *Inocybe* (“brujas”) y alguna especie del género *Clitocybe*^(3,6). La toxina responsable es la muscarina. Los síntomas consisten en salivación, sudo-



Figura 6. *Psilocybe semilanceata*



Figura 7. *Paneolus sphinctrinus*

ración, lagrimeo y miosis. En el caso excepcional de observar hipotensión y/o bradicardia, estaría indicado el uso de la atropina como antídoto. En general, solo se aplica tratamiento sintomático ⁽⁷⁾.

2.1.5.- Intoxicación cardiovascular por setas (Síndrome nitritoide, reacción tipo Antabus por setas)

Es debida al consumo de bebidas alcohólicas y determinadas setas, como el *Coprinus atramentarius* y *Clitocybe clavipes*, que poseen una toxina (la coprina) que interfiere el normal metabolismo oxidativo del etanol y provoca una acumulación de acetaldehído si, tras su consumo, se ingieren bebidas alcohólicas. Los síntomas consisten en sensación de calor y rubefacción cutánea evidente en el cuello, la cara y la cabeza. Se pueden asociar palpitaciones, hipotensión y, en ocasiones, vómitos enérgicos. El tratamiento sintomático puede completarse con dosis altas de vitamina C por vía intravenosa. Esta reacción se conoce como “reacción tipo antabus” y se ha descrito también tras el consumo de *Morchella angusticeps* y *Boletus luridus* ⁽⁸⁾.

2.1.6.- Intoxicación hemolítica por setas

Está producida por setas que contienen hemolisinas termolábiles. Las hay en los géneros *Helvella*, *Sarcosphaera*, *Peziza*, *Morchella* y *Mitrophora*. Las más conocidas son las “colmenillas” o “múrgulas” (*Morchella* sp), setas primaverales de gran valor gastronómico. La hemólisis producida por estas setas es de escasa gravedad ⁽⁹⁾ y se produce tan solo en el caso de ingestión de las setas crudas o poco cocinadas. En general es asintomática y solo se manifiesta por la emisión

de orinas oscuras por espacio de 1 ó 2 días. Por el contrario, se ha descrito un cuadro de hemólisis grave, en ocasiones mortal, tras la ingestión repetida de *Paxillus involutus*. Esta grave hemólisis requiere un mecanismo inmunitario de sensibilización ⁽⁹⁾. Se caracteriza por la emisión de orinas muy oscuras, dolor lumbar y, posteriormente, insuficiencia renal. Estos casos precisan de una actuación enérgica para evitar graves lesiones renales. Se llevará a cabo tratamiento sintomático y de soporte, y vaciado del estómago si por el tiempo transcurrido y la cantidad de setas ingerida parece indicado. Es fundamental el aporte abundante de líquidos para evitar daño renal durante la eliminación de restos hemoglobínicos.

2.2.- INTOXICACIONES CON PERIODO DE LATENCIA PROLONGADA

2.2.1.- Intoxicación por setas hidracínicas (Síndrome giromitriano)

Las setas del género *Gyromitra* (*G.gigas*, *G.esculenta*), contienen unas 10-12 hidracinas distintas ⁽¹⁰⁾. Por hidrólisis se transforman en el organismo en monometil-hidracina, que bloquea todos los procesos metabólicos que tienen como coenzima el fosfato de piridoxal. Por ello producen una intoxicación multisistémica, en ocasiones grave o incluso mortal, pero que responde muy bien al tratamiento con dosis altas de vitamina B6 por vía intravenosa. La intoxicación no se produce si las setas se han desecado para su conservación o se han hervido y se ha desechado el agua de cocción, pues las toxinas son muy volátiles e hidrosolubles. Los síntomas tardan 8-12 horas en aparecer. Pueden asociar hemólisis ⁽¹⁰⁾.

2.2.2.- Intoxicaciones por setas nefrotóxicas (Síndrome orellánico)

Las orellaninas ⁽¹¹⁾, contenidas en especies del género *Cortinarius* (*C.orellanus* (Figura 8) y *C. speciosissimus*) son las causantes de las lesiones del riñón, cuyos primeros síntomas pueden demorarse hasta 17 días tras la ingestión de las setas. Los intoxicados presentan sed intensa, poliuria y, después, insuficiencia renal y anuria. El tratamiento sintomático no puede evitar que en un 10-15 % de casos se llegue a la insuficiencia renal irreversible, en cuyo caso tan sólo un trasplante de riñón puede producir la curación definitiva ⁽¹¹⁾.

2.2.3.- Intoxicación por setas hepatotóxicas (Síndrome faloidiano)

La intoxicación por *Amanita phalloides* (Figura 9); y otras setas de los géneros *Galerina*

y *Lepiota* de parecida toxicidad; es potencialmente mortal, ya que en los casos más graves se produce una lesión irreversible del parénquima hepático. Por ello, estas intoxicaciones deben ser consideradas auténticas urgencias médicas, en las que el correcto diagnóstico y la aplicación precoz del tratamiento adecuado son cruciales ⁽¹²⁾. Entre 1982 y 1997 estudiamos a 166 pacientes intoxicados por este tipo de setas: *Amanita* en 107, *Lepiota* en 34 y *Galerina* en 2. No se identificó la especie en 23 casos ⁽²⁾.

El tratamiento debe incluir tres tipos de medidas ⁽¹²⁾;

- Tratamiento sintomático y de soporte: El aporte de líquidos para remontar la intensa deshidratación ocasionada en la fase de las diarreas coleriformes contribuye a



Figura 8. *Cortinarius orellanus*



Figura 9. *Amanita phalloides*

preservar y potenciar la función renal, de gran importancia para la eliminación de las toxinas.

- Medidas para la eliminación de las toxinas: La diuresis forzada y la aspiración digestiva alternada con la administración oral de carbón activado y catárticos, son las medidas fundamentales de eliminación.
- Antídotos: Una vez que las toxinas han alcanzado el interior de la célula no hay ninguna sustancia conocida que antagonice con el mecanismo molecular de actuación de las amatoxinas, es decir, que sea capaz de impedir su unión a la ARN-Polimerasa II nuclear. Sin embargo, existe la posibilidad de bloquear farmacológicamente la entrada de las toxinas en el hepatocito ⁽¹³⁾.

Fármacos como la bencilpenicilina y la silibinina compiten con las toxinas por un mecanismo común de transporte en la membrana de la célula hepática, utilizado para la incorporación de múltiples sustancias y capaz de ser saturado por dosis altas de fármacos ⁽¹⁴⁾. Por ello las cefalosporinas, las penicilinas, diversos derivados de vegetales como la silibinina y la aucubina, y muchos otros fármacos como la cimetidina ⁽¹⁵⁾, han demostrado su eficacia como antídotos en algún estudio experimental.

Normalmente, el paciente intoxicado por *A. phalloides* ha eliminado la mayoría de los restos de setas por medio de los vómitos y las diarreas, y son las toxinas absorbidas en las primeras 10 ó 15 h las que condicionan la evolución. De éstas, un 90% se hallan en un primer compartimiento

líquido constituido por el hígado y la circulación portal, en tanto que el 10% restante se encuentra en el torrente circulatorio y en el espacio líquido extracelular ^(12,16). El conjunto de medidas de tratamiento (diuresis forzada, aspiración digestiva y administración de fármacos para bloqueo de la incorporación de las toxinas) conduce rápidamente a la eliminación total de éstas. Cuanto más pronto se ponga en marcha este tratamiento, menor será el daño producido pero, por supuesto, en algún caso la lesión hepática puede ser ya tan grave, que la necrosis masiva hepática no pueda evitarse.

La curación se obtiene en más del 90% de los pacientes, y el trasplante hepático debe reservarse a un número muy limitado de ellos ⁽¹⁷⁾. Ante el problema de que la indicación para esta medida extrema se haga evidente cuando ya sea tarde para realizar una cirugía, cabe la posibilidad de transplantar en fases más precoces, cuando el estado general es todavía aceptable. Sin embargo, no debe transplantarse indiscriminadamente. Por ello deben delimitarse una serie de parámetros con valor pronóstico temprano que permitan prever cuáles van a ser los pacientes candidatos

a trasplante. Entre otros destacamos los siguientes: la edad, la cantidad de setas ingerida y la especie, la precocidad de aparición de los síntomas, la presencia de insuficiencia renal inicial, la concentración de amatoxinas en orina en el momento del ingreso, el descenso de la actividad protrombínica, y la presencia de ictericia, hipoglucemia y coma ^(12,18).

La posibilidad de mantener el hígado nativo, dándole la opción de regenerarse, hace menos dramática la decisión de trasplantar. Por supuesto, mediante el trasplante hepático auxiliar, debe considerarse de elección en las hepatitis fulminantes tóxicas ⁽¹⁹⁾.

La mortalidad, que era de alrededor del 30% al inicio de la década de 1950 ⁽²⁰⁾, ha ido descendiendo paulatinamente con la mejora de las medidas de soporte y tratamiento; las series más recientes ofrecen mortalidades cada vez menores ^(21,22) (Tabla 1).

En nuestra experiencia la mortalidad se ha situado en poco menos del 8% (12 pacientes de 166). Diez de los 12 pacientes llegaron al hos-

TABLA I
MORTALIDAD DE LAS INTOXICACIONES POR SETAS HEPATOTÓXICAS A LO LARGO DEL SIGLO XX

REFERENCIA	AÑOS	PACIENTES	FALLECIDOS	%
Alder AE ⁽²⁰⁾	1919 - 1958	280	86	30.7
Floersheim GL et al ⁽²⁰⁾	1971 - 1980	205	46	22.4
Hruby K ⁽²²⁾	1980 - 1986	252	26	10.3
Piqueras J ⁽²⁾	1982 - 1997	166	12	7.2

pital transcurrido más de 48 horas desde la ingestión, y no habían recibido precozmente las medidas de tratamiento adecuadas. En consecuencia, el ingreso y el tratamiento inmediato de estos pacientes es muy importante: ante el diagnóstico de “sospecha” o de “posible intoxicación por amatoxinas”, ni las pruebas de laboratorio (función hepática o detección de toxinas), ni la opinión de un micólogo son necesarias para proceder a rehidratar y promover la diuresis forzada y la aspiración digestiva. Si actuamos de esta manera, la mortalidad de esta intoxicación estacional se reducirá todavía más.

3.- NUEVAS FORMAS DE INTOXICACIONES POR SETAS

Al repertorio de síndromes tóxicos clásicos que hemos estudiado comienzan a incorporarse, en la década de 1990, nuevos tipos de problemas ⁽²³⁾. Trabajos de autores italianos y franceses, entre otros, nos alertan de la gran frecuencia con que las setas comestibles pueden provocar trastornos, por intolerancia, alergia, contaminación etc. A partir de ese momento emergen formas de intoxicaciones previamente desconocidas en nuestro entorno.

3.1.- Rabdomiolisis por setas

En la década de los 1990 comenzaron a llegarnos noticias de una extraña forma de intoxicación detectada en Francia, y causada por el consumo de una seta, designada con el nombre popular de “bidaou” y que correspondería a un *Tricholoma* de color amarillento, el T. equestre (nuestra ‘seta de los caballeros’, ‘groguet’ o ‘verderol’) ^(24,25).

Finalmente un grupo de investigadores franceses describió la existencia de una nueva forma de intoxicación por setas ⁽²⁶⁾. Estudiaron doce pacientes entre 1992 y 1999, que habían sufrido un cuadro de lesiones de la musculatura estriada, que llevó a la muerte a tres de ellos. Las setas responsables se identificaron como *Tricholoma equestre* en un primer momento, pero es posible que se tratase de *Tricholoma auratum*, (Figura 10) por el hábitat en que se recolectaron (pinos arenosos de zonas de dunas en la costa atlántica de Les Landes y la Bahía de Arcachon).

Aunque se desconoce el mecanismo productor de esta rabdomiolisis, hay que recomendar mucha prudencia a partir de ahora con el T. equestre. La aparición de nuevos casos de rabdomiolisis asociados al consumo de estas setas en otros lugares de Europa ^(27,28) así parecen indicarlo. En todos los casos se trató de personas que ingirieron grandes cantidades de setas en varias comidas en días sucesivos, por lo que parecería razonable recomendar en forma general consumir únicamente pequeñas cantidades de la ‘seta de los caballeros’ y espaciar su consumo. En tanto que no se conozca mejor que hay realmente detrás de estas intoxicaciones (predisposición, intolerancia, contaminación), tal vez lo más adecuado sea seguir los pasos de los legisladores italianos, que a partir del 28 de agosto de 2002 ⁽²⁹⁾ han prohibido totalmente recoger, conservar o comercializar estas setas.

En realidad, esta no era la primera ocasión en que se menciona la posibilidad de que las setas causen intoxicaciones en las que los síntomas principales traduzcan lesiones de los músculos. Tal posibilidad había sido ya señalada por J. Gonzalez y colaboradores en 1996 ⁽³⁰⁾, y recién



Figura 10. *Tricholoma auratum*

temente se ha descrito la presencia de rhabdomyolisis en intoxicaciones por setas del género *Russula*, concretamente *R. subnigricans* ⁽³¹⁾.

3.2.- La acromelalgia (el síndrome “japonés”)

Existe una curiosa forma de intoxicación, caracterizada por un enrojecimiento de las partes distales (acras) del cuerpo (dedos, pies, manos) acompañado de intenso dolor ⁽³²⁾. Estos síntomas aparecen a las pocas horas de comer setas de la especie *Clitocybe acromelalga*. En 1986 se describió la presencia de una sustancia, al ácido acromélico ⁽³³⁾, a la que se atribuyó la acción deletérea de la seta. Se dilucidó su estructura química que resultó similar a la de los ácidos kainico y demoi-co, que son capaces de producir experimentalmente los mismos síntomas ⁽³⁴⁾.

Este síndrome se conoce como acromelalgia (dolor en partes acras de extremidades) o eritromelalgia (enrojecimiento doloroso de extremidades), y era ya bien conocido en lugares tan lejanos como Japón, pero no se había señalado en Europa hasta hace muy poco. Sin embargo, a partir de 1996 se han descrito en Francia ⁽³⁵⁾ diversos episodios de eritromelalgia motivados por el consumo de setas que se confundieron con *Lepista inversa*. Se trató del *Clitocybe amoenolens*, caracterizado por un intenso aroma (omoen-olens = con olor agradable). Los síntomas son similares a la intoxicación descrita en Japón para el *Clitocybe acromelalga*: parestesias (hormigueos), dolor, sensaciones de descarga eléctrica, calor y enrojecimiento (eritema) en las partes acras, fundamentalmente dedos de manos y pies. El cuadro puede durar desde unos días hasta varias semanas. Para su tratamiento se han



Figura 11. *Auricularia auricula-judae*

utilizado analgésicos (aspirina, paracetamol, destropoxifeno o mórficos, según la intensidad del dolor) y en Japón se menciona como útil la administración de ácido nicotínico ⁽³²⁾.

3.3.- Trastornos de la hemostasia producidos por setas; el “Síndrome de Szechwan”

Algunas especies de macromicetos ejercen acciones potencialmente beneficiosas sobre la hemostasia, sobre todo en la prevención de las enfermedades trombo-embólicas ⁽³⁶⁾. De acuerdo con esto, las setas se comportarían como determinados fármacos, del tipo de la aspirina. El consumo regular de setas en la dieta de algunos países podría de ese modo explicar – junto

a otros factores - su baja incidencia de enfermedades trombóticas. Sin embargo, la ingestión de grandes cantidades de determinadas setas puede producir también una diátesis hemorrágica. Un ejemplo de esto lo constituye lo que Hammerschmidt denominó la “Púrpura de Szechwan” ⁽³⁷⁾. A finales de la década de 1970 se advirtió que algunos clientes de restaurantes chinos presentaban cuadros de sangrados y hemorragias inexplicables. Ello coincidió con una gran difusión de la cocina al estilo de la provincia de Szechwan, que entre otras peculiaridades hace un uso muy extenso de la seta *Auricularia auricula-judae* (Figura 11). Esta seta posee un anticoagulante natural, un polisacárido rico en manosa, glucosa, xilosa y ácido glucurónico, que tiene además una potente acción antiplaquetaria ⁽³⁸⁾. En cantidades moderadas ejerce una clara prevención sobre enfermedades y procesos tromboembólicos,



Figura 12. *Boletus satanas*

pero en los que ingieren grandes cantidades de la seta, sus efectos pueden producir un cuadro hemorrágico.

De forma diametralmente opuesta, otras setas manifiestan una acción procoagulante o protrombótica. Como ejemplo podemos mencionar *Boletus satanas*, cuya toxina, la bolesatina, presenta una locus de unión a la D-galactosa que hace de ella un potente aglutinador de hematies y plaquetas⁽³⁹⁾. Ello explicaría las complicaciones trombóticas que en ocasiones se presentan en los intoxicados por esta seta, como la triple trombosis que presentó un paciente atendido en el hospital de Galdakao (Bilbao) en septiembre de 2001 (datos no publicados), que acudió a dicho hospital junto a tres amigos, intoxicados como él por *Boletus satanas* (Figura 12).

BIBLIOGRAFÍA

1. Trestrail J. Mushroom Poisoning in the Unites States--an analysis of 1989 United States Poison Center Data. *J Toxicol Clin Toxicol*, 29:459-465, 1991.
2. Piqueras J : Caratteristiche Epidemiologiche delle Intossicazioni da Funghi in Catalunya. En: Atti del 2° Convegno Internazionale di Micotossicologia. Viterbo, 6-7 Dicembre 2001. Extracta. *Pagine di Micologia*, 17 :151-154, 2001.
3. Lincoff, G & Mitchel, DH : Toxic and Hallucinogenic Mushroom Poisoning. New York, Van Nostrand Reinhold Co., 1977.
4. Eugster CH (1979) Isolation, Structure, and Synthesis of Central Active Compounds from *Amanita muscaria* (L. ex Fr.) Hooker. In: Efron DH, Holmstedt B, Kline NS (eds) *Ethnopharmacological Search for Psychoactive Drugs*, U.S. Public Health Service Publication, No.1645:416-419.
5. Groszek B: *Amanita muscaria*, *Amanita pantherina* and others. Ficha para el IPCS: <http://www.inchem.org/documents/pims/fungi/pimg026.htm>
6. Chilton WS (1978) Chemistry and Mode of Action of Mushroom Toxins. In: Rumack BH & Salzman E (eds), *Mushroom Poisoning: Diagnosis and Treatment*. CRC Press Inc., West Palm Beach (Florida), pp:87-124.
7. Piqueras Carrasco J: Setas. En: *Toxicología Clínica*. Marruecos Sant J, Nogué Xarau S, Nolla Sala J, eds. Springer Verlag Ibérica, Barcelona, 1993. pp: 331-357
8. Piqueras J: Interacciones de los Hongos Superiores con el alcohol. *Butlletí de la Societat Catalana de Micologia*. 6:17-26, 1981.
9. Winkelmann M, Stangel W, Schedel I, Grabensee B (1986) Severe Hemolysis Caused by Antibodies Against the Mushroom *Paxillus involutus* and Its Therapy by Plasma Exchange. *Klin Wochenschr* 64:935-938
10. Michelot D (1989) Les intoxications par *Geromitra esculenta*. *J Toxicol Clin Exp*, 9:83-99.
11. Schumacher T & Hoiland K (1983) Mushroom Poisoning Caused by Species of the Genus *Cortinarius* Fries. *Archives of Toxicology*, 53:87-106.
12. Piqueras J: Hepatotoxic Mushroom Poisoning: Diagnosis and Management. *Mycopathologia* 105:99-110, 1989.
13. Jahn W, Faulstich H, Wieland T (1980) Pharmacokinetics of [³H]Methyl-Dehydroxymethyl- α -Amanitin in the Isolated Perfused Rat Liver, and the Influence of Several Drugs. In: Faulstich H, Kommerell B, Wieland T (eds) *Amanita Toxins and Poisonings*. Verlag Gerhard Wizstrock, Baden-Baden, Köln, New York. pp:79-85.
14. Kroncke KD, Fricker G, Meiers PJ, Gerok W, Wieland T, Kurz G (1986) Alpha amanitin uptake into hepatocytes. *J Biol Chem*, 27:12562-12567.
15. Schneider SM, Borochovit D, Krenzelo EP : Cimetidine protection against alpha-amanitin hepatotoxicity in mice: a potential model for the treatment of *Amanita phalloides* poisoning. *Ann Emerg Med*, 16:1136-1140, 1987.
16. Jaeger A, Jehl F, Flesch F, Sauder P, Kopferschmitt J : Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications. *J Toxicol Clin Toxicol (USA)*, 31(1):63-80, 1993.

17. Koppel C: Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicon*, 31:1513-1540, 1993.
18. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T : Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol*, 42:202-209, 2005.
19. Rosenthal P, Roberts JP, Ascher NL, Emond JC : Auxiliary liver transplant in fulminant failure. *Pediatrics*, 100:E10 (1997).
20. Alder AE (1961) Erkennung und Behandlung von Pilzvergiftungen. *Deutsch Med Wochenschr*, 86:1121-1127.
21. Floersheim GL, Weber O, Tsuchumi P, Ulbrich M (1982) Die Klinische Knollenblätterpilzvergiftung (*Amanita phalloides*): Pronogstische Faktoren und Therapeutische Massnahmen. *Schweiz Med Wochenschrift*, 112:1169-1177.
22. Hruby K (1988) Treatment of Death Cup Fungus Poisonings with Silibinin. In: Torr es Rodr guez JM (ed) X Congress of the International Society for Human and Animal Mycology-ISHAM. June 27-July 1, 1988 Barcelona-Spain Proceedings. JR Prous Science Publishers, Barcelona.
23. Hall AH, Spoerke DG, Rumack BH. Mushroom poisoning: identification, diagnosis, and treatment. *Pediatr Rev*, 8:291-298, 1987.
24. Favarel-Garrigues JC: Intoxication par les champignons : une nouvelle étiologie de rhabdomyolyse?, *Revue de Médecine Interne*, 19:Suppl:84, 1998.
25. Anónimo: Observations succinctes. Intoxication collective par *Tricholome equestre* (Bidaou). In-fotox. *Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique*, n 4:2, 1998.
26. Bedry R, Baudrimont I, Deffieux G et al. Wild-mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis. *New England J Med*, 345: 798-802, 2001.
27. Chodorowski Z, Waldman W, Sein Anand J. Acute poisoning with *Tricholoma equestre*. *Przegl Lek*, 59:386-387, 2002.
28. Chodorowski Z, Anand JS, Grass M. Acute poisoning with *Tricholoma equestre* of five-year old child. *Przegl Lek*, 60:309-310, 2003
29. Anónimo. Ordinanza 20 agosto 2002 - Divieto di raccolta, commercializzazione e conservazione del fungo epigeo denominato *Tricholoma equestre*. *Gazzetta Ufficiale italiana* n. 201 del 28 agosto 2002.
30. Gonzalez J, Lacomis D, Kramer DJ. Mushroom myopathy. *Muscle Nerve*, 19:790-792, 1996.
31. Lee PT, Wu ML, Tsai WJ, Ger J, Deng JF, Chung HM. Rhabdomyolysis: an unusual feature with mushroom poisoning. *Am J Kidney Dis*, 38:E17, 2001
32. Nakamura K, Shoyama F, Toyama J, Tateishi K. Intoxicación por la seta 'Dokou-sassa-kou'. [Art culo en japon s]. *Jap J Toxicol*, pp:35-39, 1987.
33. Shinozaki H, Ishida M, Okamoto T. Acromelic acid, a novel excitatory amino acid from a poisonous mushroom: effects on the crayfish neuromuscular function. *Brain Research*, 399:395-398, 1986.
34. Fukuwatari T, Sugimoto E, Shibata K. [Effect of feeding with a poisonous mushroom *Clitocybe acromelalga* on the metabolism of tryptophan-niacin in rats] [Art culo en japon s]. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 42:190-196, 2001 b.

35. Saviuc PF, Danel VC, Moreau PA, Claustre AM, Ducluzeau R, Carpentier PH. Erythromelalgia: cherchez le champignon! *Rev Med Interne*, 23:394-399, 2002.
36. Jose N, Ajith TA, Janardhanan KK : Methanol extract of the oyster mushroom, *Pleurotus florida*, inhibits inflammation and platelet aggregation. *Phytother Res*. 18:43-46, 2004.
37. Hammerschmidt DE : Szechwan purpura. *N Engl J Med*. 302:1191-1193, 1980.
38. Yoon SJ, Yu MA, Pyun YR, Hwang JK, Chu DC, Juneja LR, Mourao PA : The nontoxic mushroom *Auricularia auricula* contains a polysaccharide with anticoagulant activity mediated by antithrombin. *Thromb Res*. 112:151-158, 2003.
39. Gachet C, Ennamany R, Kretz O et al : Bolesatine induces agglutination of rat platelets and human erythrocytes and platelets in vitro. *Hum Exp Toxicol*. 15:26-29, 1996.

METAHEMOGLOBINEMIAS DE ORIGEN TÓXICO

Nolla J.

1.- INTRODUCCIÓN

La metahemoglobinemia es una entidad rara, pero potencialmente letal. Aunque puede ser una enfermedad congénita, más frecuentemente es consecuencia de la ingesta, o absorción a través de piel y mucosas, de fármacos que son frecuentemente prescritos^(1,2), o agentes químicos por exposición accidental en el medio laboral⁽³⁾.

2.- PATOGENIA

La metahemoglobina se produce cuando el ión ferroso, divalente (Fe^{++}), es oxidado a ión férrico, trivalente (Fe^{+++}) dentro de la molécula de hemoglobina^(1,2,4). Esta reacción de oxidación altera el transporte de oxígeno y dióxido de carbono por parte de la hemoglobina. La metahemoglobinemia grave cursa con hipoxia tisular^(1,4). Además, las moléculas de oxígeno transportadas por subunidades de hemoglobina no oxidada, son pobremente cedidas a los tejidos dado que aumenta su afinidad con desviación de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda. Aquellas personas con patología que comprometa la oxigenación (cardiópatas, neumópatas) tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones derivadas de la hipoxia tisular.

3.- ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de formación de metahemoglobina es por ingesta o exposición a través de la piel a un agente oxidante^(1,2,4). La formación de metahemoglobina es constante en el organismo, que dispone de sistemas enzimáticos endógenos que mantienen la hemoglobina reducida^(1,4). Estos sistemas enzimáticos son la citocromo b5-reductasa y la NADPH metahemoglobino-reductasa (Figura 1). En el individuo normal la tasa de metahemoglobina en los hematíes no sobrepasa el 1-2% del total de hemoglobina. La exposición a agentes oxidantes o sus metabolitos acelera la tasa de formación de metahemoglobina más de 1000 veces, desbordando los sistemas enzimáticos reductores y aumentando las tasas de metahemoglobina en sangre. Los agentes que causan metahemoglobinemia se muestran en la Tabla 1.

Los agentes oxidantes se pueden dividir en aquellos que oxidan directamente la hemoglobina y aquellos oxidantes indirectos (sólo ejercen la acción in vivo). Estos últimos sólo son metahemoglobinizantes cuando son transformados por el metabolismo tisular. De entre los más representativos tenemos, los nitroderivados de los hidrocarburos aromáticos (nitrobenceno) y los aminoderivados, como la anilina que es metabolizada por el sistema del citocromo P - 450 a un radical libre fenilhidroxilamina, que re-

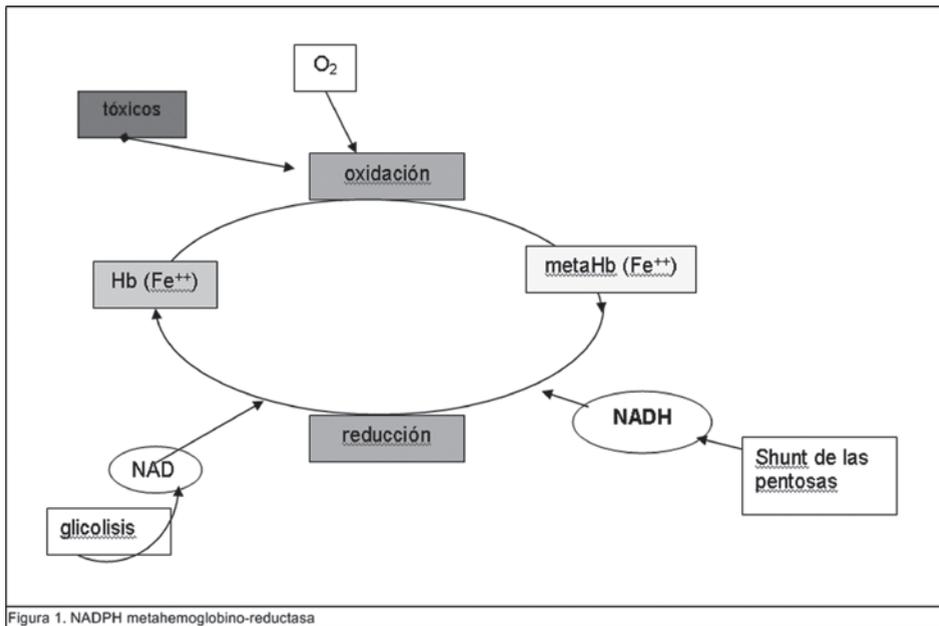


Figura 1. NADPH metahemoglobino-reductasa

acciona con oxígeno para formar radicales libres de oxígeno y luego metahemoglobina ⁽¹⁻⁴⁾. Estos agentes indirectos son también hemolizantes. De entre los metahemoglobinizantes directos tenemos, los cloratos (sódico, potásico), utilizados en la manufactura de explosivos y de pesticidas. La intoxicación se caracteriza por un período de latencia de varias horas seguida de náuseas, vómitos, diarreas y luego cianosis, hemólisis y fracaso renal agudo. Los nitritos, forman también radicales libres de oxígeno y después metahemoglobina. Estas sustancias pueden ser absorbidas por vía cutánea y por el tracto gastrointestinal. Otros como la dapsona, pueden, a través de la circulación enterohepática, producir metahemoglobinemia prolongada ⁽¹⁻⁴⁾.

De entre los anestésicos administrados por vía tópica, la benzocaína es el más frecuentemente ligado a metahemoglobinemia. Se estima que ocurre en 1 de cada 7.000 pacientes a quienes se les administra un anestésico local ^(5,6).

Otra causa de metahemoglobina adquirida es la de origen alimentario, sobre todo en relación con los nitratos presentes en el agua para el consumo humano. Esto sucede sobre todo en niños que viven en áreas rurales donde el agua que se consume (preparación de biberones) contiene elevados niveles de nitratos, posiblemente procedentes de la contaminación de los ecosistemas por agentes oxidantes ^(4,7). El incremento de la polución agrícola en forma de fertilizantes nitrogenados provenientes de desechos municipales y/o industriales, así como de las granjas porcinas y uso de aditivos, produce un acumulo de nitratos en alimentos y aguas para su consumo en países con escaso control del riesgo ecológico ⁽⁸⁾. La norma comunitaria europea en este sentido es muy estricta y establece una concentración máxima de nitratos en agua potable de 50 mg por litro. En Cataluña, el Departament de Medi Ambient, ha impulsado en octubre de 2005, un programa de tratamiento de las aguas subterráneas afectadas por nitratos. No son sólo los niños los que pueden sufrir

TABLA I
CAUSAS DE METAHEMOGLOBINEMIA ADQUIRIDA

FÁRMACOS
Anestésicos: Benzocaína usada como spray*, prilocaína, lidocaína
Azul de metileno
Antimaláricos (cloroquina, primaquina)
Fenacetina
Mentol
Metoclorpramida
Nitratos (nitrato sódico, nitrato de amilo "poppers" en ambientes gay)
Nitritos
Nitroprusiato
Nitroglicerina
Nitrofurantoína
Permanganato potásico
Sulfonas (dapsona)
MISCELÁNEO
Tintes: anilina
Pesticidas: cloratos
Químicos industriales: nitrobenceno
Inhalación de gases: arsenamida
*Para intubación endotraqueal, ecocardiografía transesofágica, endoscopia digestiva, broncoscopia, uso como pomada tópica para hemorroides

una intoxicación aguda alimentaria por ingesta accidental de alimento contaminado. Recientemente, en nuestro país, se ha descrito un brote de metahe-moglobinemia aguda tóxica por ingesta de carne de pollo contaminada por nitratos ⁽⁹⁾.

4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y GRAVEDAD

La gravedad de los síntomas depende del nivel de metahemoglobina alcanzado. En ausencia de enfermedad subyacente, tasas de hasta el 15% de metahemoglobina son generalmente bien to-

leradas. Con tasas de metahemoglobina >15% la sangre adquiere un color achocolatado y la piel es visiblemente cianótica. La cianosis es el signo principal y el que aparece más precozmente (Tabla 2). La cianosis tiene una tonalidad característica que se describe como "azul-pizarrosa" ^(1,2,4,10). Hay una falta de respuesta a la administración de oxígeno a alto flujo ⁽¹⁰⁾.

Cuando la tasa de metahemoglobina supera el 20% el paciente presenta síntomas atribuidos a hipoxia tisular que incluyen fatiga, ansiedad, disnea, cefaleas, taquicardia y síncope. Con tasas

TABLA II

MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEGÚN METAHEMOGLOBINEMIA

METAHEMOGLOBINEMIA	% DEL TOTAL DE METAHEMOGLOBINA*	SÍNTOMAS†
<1.5 g/dL	<10	ausencia
1.5-3.0 g/dL	10-20	cianosis; color achocolatado de la sangre
3.0-4.5 g/dL	20-30	ansiedad, mareo, cefaleas, taquicardia
4.5-7.5 g/dL	30-50	fatiga, vértigos, confusión, taquipnea, incremento de la taquicardia
7.5-10.5 g/dL	50-70	coma, convulsiones, arritmias, acidosis
>10.5 g/dL	>70	muerte

* Pacientes con concentraciones de hemoglobina < 15 g/L pueden presentar síntomas más graves para un porcentaje de metahemoglobina dado.

† Los pacientes con cardiopatía, enfermedad pulmonar, o anemia pueden experimentar síntomas más graves para una concentración de metahemoglobina dado.

de metahemoglobina >50% la disnea se asocia a acidosis metabólica de origen láctico, arritmias, convulsiones y coma; con tasas superiores al 70% sobreviene la muerte ^(1,2).

Muchos compuestos químicos que inducen metahemoglobina pueden tener toxicidad propia distinta de la inducida por metahemoglobina. Por consiguiente, los nitritos y nitratos son potentes vasodilatadores y la hipotensión arterial que producen exacerba la toxicidad de la metahemoglobinemia ⁽⁷⁾. La primaquina o la cloroquina tienen una marcada toxicidad cardíaca asociada a la acción oxidante. Hay agentes oxidantes como anilina, cloratos, arsenamida, que son además hemolizantes, aunque el inicio de la hemólisis se retrasa de entre 12-24 horas tras la

exposición al agente químico. Agentes químicos como dapsona o anilina tienen un efecto rebote y los niveles de metahemoglobina aumentan de 4-12 horas después de administrar el antídoto (azul de metileno).

5.- DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Cuando un paciente se presenta con cianosis, se realizan habitualmente unos gases arteriales y se determina la saturación de oxígeno (SO₂) por pulsioximetría. Sin embargo, ni la gasometría arterial, ni el pulsioxímetro miden o reflejan la concentración de metahemoglobina verdadera. La PaO₂ que se determina con los analizadores de gases arteriales se refiere al oxígeno disuelto en sangre y no

al que va unido a la hemoglobina. Los individuos con metahemoglobinemia pueden tener una PaO_2 absolutamente normal con niveles de metahemoglobina aumentados. La SO_2 no es medida, si no calculada a partir del pH y de la PaO_2 usando la ecuación de Henderson-Hasselbach ^(1,2,4).

El pulsioxímetro mide la absorbancia de la luz en sólo dos longitudes de onda: 660 nm y 940 nm. Son precisamente la oxi y desoxihemoglobina las que absorben la luz a estas longitudes de onda, y a partir de estas mediciones, el pulsioxímetro determina la SO_2 . El pulsioxímetro detecta niveles de metahemoglobina como niveles de desoxihemoglobina leves o moderados, dado que con niveles de metahemoglobina del 30-35% la ratio de absorbancia de la luz alcanza un "plateau" y la lectura del pulsioxímetro se vuelve estable en el rango del 82-86% independientemente de cual sea el nivel de metahemoglobina. La existencia de un "hiato" entre la SO_2 leída por el pulsioxímetro y la calculada por la gasometría arterial nos puede ayudar a reconocer un caso de metahemoglobinemia ante un paciente que se presente con cianosis y disnea ^(1,4,10).

6.- DIAGNÓSTICO DE METAHEMOGLOBINEMIA

El uso del cooxímetro es el único método fiable que permite medir el nivel de metahemoglobina en sangre. Es un espectrofotómetro simple que mide la absorbancia de la luz a 4 longitudes de onda diferentes.

La primera consideración en el paciente cianótico es diferenciar desoxihemoglobina de metahemoglobina. A pie de cama, disponemos de una prueba muy simple que es la de observar

el color de la sangre arterial extraída, que en el caso de una metahemoglobinemia, es de color marrón achocolatado, mientras que en el caso de desoxihemoglobina (por shock o insuficiencia respiratoria) el color de la sangre arterial es rojo-violácea ^(1,2,4).

La comprobación del hiato en la SO_2 entre la calculada a partir de la gasometría arterial (normal) y la que nos da el pulsioxímetro (alrededor del 83-85%) ^(1,2,4,10).

El diagnóstico viene también sugerido por la falta de respuesta de la cianosis a la administración de oxígeno al 100% ⁽¹⁰⁾.

7.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse con todas las causas de cianosis y disnea que se muestran en la Tabla 3. Los niños pueden también desarrollar metahemoglobinemia tras la administración de anestésicos locales (prilocaína o benzocaína) en cirugía menor (fimosi, cirugía del oído, ORL) que son potentes agentes oxidantes ^(1,4,10).

En adolescentes y adultos, el abuso de drogas por vía inhalatoria puede conducir a metahemoglobinemia a partir de la exposición a nitritos volátiles. Otras fuentes de intoxicación son en el medio laboral: industria de tintes (anilinas), industria de explosivos (nitrocelulosa), por el uso de fármacos con poder oxidante (anestésicos locales, dapsona), tanto de forma accidental como con fines suicidas. Constituyen una población de riesgo los pacientes transplantados de pulmón o portadores del VIH a los que se les administra

TABLA III
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA METAHEMOGLOBINEMIA

Neumotorax a tensión
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada
Agudización grave del asma
Shock de cualquier etiología
Insuficiencia cardíaca congestiva
Tromboembolismo pulmonar masivo
Taponamiento cardíaco
Cardiopatías congénitas (en la infancia)

sulfonamidas, y en los alérgicos dapsona administrada como profilaxis de las infecciones por Pn. jirovedi.

8.- MEDIDAS TERAPEUTICAS

Cuando los síntomas son leves es suficiente la administración de oxígeno para maximizar la capacidad de transporte de oxígeno por parte de los hematíes con hemoglobina normal. La citocromo b5-reductasa de los hematíes puede reducir la metahemoglobina a hemoglobina a una tasa de aproximadamente el 15% por hora en individuos sanos en que la exposición al agentes oxidante ha sido interrumpida.

Tras la exposición aguda a un agente oxidante, se considera que debe instaurarse tratamiento específico cuando el nivel de metahemoglobina alcanzado sea del 20% en pacientes sintomáticos y del 30% en pacientes asintomáticos. Aquellos pacientes con patología asociada que comprometa la cesión de oxígeno a los tejidos (cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

anemia) debería iniciarse el tratamiento incluso con niveles de tan sólo el 10% ^(1,4,7,10).

El tratamiento de elección de las formas graves de metahemoglobinemia aguda es el azul de metileno que es un agente reductor, que se presenta en solución al 1% (10 mg/mL) y la dosis a administrar es de 1-2 mg/kg (0,2 mL/kg a una solución del 1%) en perfusión intravenosa durante 3-5 minutos ^(1,2,4,11). La dosis puede ser repetida (1 mg/kg) si la metahemoglobinemia no se resuelve en 30 minutos. Con la administración de azul de metileno los niveles de metahemoglobina deberían de ser reducidos de forma significativa en menos de 1 hora ^(1,2,7,10). Los efectos adversos descritos por el uso de azul de metileno son, a parte de que a dosis >7 mg/kg es un agente oxidante, náuseas, vómitos, disnea, sudoración y parestesias. También tiñe de color azul la orina, heces, piel y membranas mucosas ⁽³⁾.

Un tratamiento olvidado de la metahemoglobinemia es la administración de glucosa. La mayor fuente de NADH en los hematíes es el catabolismo del azúcar a través de la glicolisis.

Para que los enzimas reductores endógenos sean eficaces, el aporte de glucosa debe de ser adecuado. La glucosa es también necesaria para formar NADPH a través del shunt hexosa monofosfato, que es necesario para que el azul de metileno sea eficaz ^(1,4).

Es importante en aquellos casos de metahe-moglobinemia adquirida que producen metahe-moglobina de forma cíclica tales como anilina, benzocaína o dapsona, la administración repetida de carbón activado para lograr una buena decontaminación digestiva (para interrumpir la circulación enterohepática de la dapsona), o bien la administración de azul de metileno en bomba de perfusión continua ^(1,4,10).

Otros autores han demostrado la eficacia de fármacos como la cimetidina o el ketoconazol, que son inhibidores del P-450 y bloquean la formación de hidoxilamina (metabolito intermediario). La cimetidina ha sido utilizada con éxito para reducir la metahemoglobina en casos de intoxicación por dapsona. Sin embargo este fármaco actúa lentamente y sólo es útil en casos de metahemoglobinemia crónica ⁽⁴⁾.

Otros tratamientos usados para estos pacientes con metahemoglobinemia son las técnicas extractivas tales como la plasmaféresis y la exanguinotransfusión. Estas técnicas se emplean en niños, cuando existe concomitante hemólisis o en casos refractarios al azul de metileno (cuando se alcanzan los 7 mg/kg y no se ha logrado la reducción de la metahemoglobina con riesgo de reintoxicar al paciente dada la capacidad oxidativa del azul de metileno por encima de estas dosis ^(1,4).

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired Methaemoglobinemia: A retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)*; 2004; 83:265-273.
2. Greer FR, Shannon M, the Committee on Nutrition and the Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 2005; 116:784-786.
3. Margulies DR, Manookian CM. Methemoglobinemia as a cause of respiratory failure. *J Trauma* 2002; 52:796-797.
4. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999; 34:646-656.
5. Mensinga TT, Speijers GJ, Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds. *Toxicol Rev* 2003; 22:41-51.
6. Granados A, Iglesias ML, Carod C, Artigas B. Intoxicación aguda por ingesta de carne de pollo. *Med Clin (Barc)* 2006; 126:796-797.
7. LeClaire AC, Mullett TW, Jahania MS, Flynn JD. Methemoglobinemia secondary to topical benzocaine use in a lung transplant patient. *Ann Pharmacother* 2005; 39:373-376.
8. Douglas WW, Fairbanks VF. Methemoglobinemia induced by a topical anesthetic spray (Cetacaine). *Chest* 1977; 71:587-591.
9. Clifton J, Leikin JB. Methylene Blue. *Am J Ther* 2003; 10:289-291. Bradberry SM. Occupational methemoglobinemia. *Toxicol Rev* 2003; 22:13-27.
10. Hall AH, Kulig KW, Rumack BH. Drug and chemical-induced methemoglobinemia. Clinical features and management. *Med Toxicol* 1986; 253-260.

INTOXICACIONES POR METALES

Sanz-Gallén P, Nogué S.

1.- PLOMO

1.1.- Fuentes Contaminantes

Las actividades laborales de mayor riesgo de intoxicación por plomo son la fusión primaria y secundaria del mineral, fabricación y demolición de baterías de coche, fabricación de plásticos (estereato de plomo), pulido y refinado de metales, desguace de buques, fabricación y uso de pinturas y la fabricación y/o utilización de barnices y esmaltes para cerámicas⁽¹⁾.

Entre los diferentes riesgos no laborales para la intoxicación por plomo destacan el

cocinar o almacenar alimentos o bebidas en recipientes de cerámica vidriada, la ingesta de bebidas alcohólicas de destilación ilícita en serpentines plomados, la ingesta de vino tratado con arseniato o acetato de plomo como antifermmentativo, las aguas de consumo que circulan por conducciones plomadas, la ingesta de plantas medicinales contaminadas, la retención y reabsorción de proyectiles (Figura 1), el fenómeno de la “pica” (niños que chupan o comen restos de pintura plomada desconchada de las paredes) o personas que mascan envoltorios metálicos a base de plomo (Figura 2)⁽²⁾.



Figura 1. Retención y reabsorción de proyectiles



Figura 2. Fenómeno de Pica



Figura 3. Ribete de Burton

1.2.- Toxicocinética

Las principales vías de entrada del plomo inorgánico en el organismo son la respiratoria y la digestiva. Por vía respiratoria se absorbe entre el 30 y el 50% del plomo inhalado. Por vía digestiva se absorbe el 10% (50% en los niños). El plomo absorbido es vehiculizado por la sangre y aproximadamente el 90% se fija en los glóbulos rojos.

El plomo en el organismo sigue un modelo tricompartmental: sangre (2% del contenido total, con una vida media de unas 5 semanas), tejidos blandos (8%, con una vida media de unas 6-8 semanas) y huesos (90% del contenido total, con una vida media que oscila entre 10 y 28 años).

La vía principal de eliminación es la renal. El plomo que se elimina por la saliva puede llegar a pigmentar el borde marginal de las encías (ribete de Burton) (Figura 3).

1.3.- Manifestaciones Clínicas. Saturnismo

Los compuestos inorgánicos de plomo pueden ocasionar alteraciones digestivas, hematólogicas, neurológicas, renales, endocrinas y del sistema reproductor⁽³⁾.

Las alteraciones digestivas se pueden manifestar en forma de un cuadro abdominal agudo ("cólico seco"), con dolores intensos y difusos, vómitos y constipación. También se han descrito casos de hepatitis tóxica.

La anemia del saturnismo es debida a dos mecanismos, uno por inhibición de la síntesis de

la hemoglobina (inhibiendo las enzimas delta-aminolevulínico dehidrasa y la ferroquelatasa) y otro por aumento de la destrucción de hematíes.

El punteado basófilo de los hematíes es por depósitos de ácidos nucleicos. El plomo inhibe la pirimidin-5'-nucleotidasa, enzima encargada de la metabolización de los nucleótidos residuales eritrocitarios (Figura 4).

El plomo puede afectar al sistema nervioso central en forma de cefaleas, insomnio, alteraciones del carácter y de la memoria. También se ha relacionado la exposición al plomo con la disminución del rendimiento escolar en los niños. El plomo puede ocasionar una polineuropatía de predominio motor que afecta principalmente a las extremidades superiores.

La intoxicación crónica puede desencadenar una nefropatía plúmbica (destrucción de las células tubulares con la aparición posterior de fibrosis). También se ha relacionado la exposición al plomo con la presencia de hipertensión arterial y gota.

Se han descrito casos de impotencia y alteraciones en los espermogramas. Las mujeres expuestas al plomo presentan una mayor incidencia de esterilidad y abortos espontáneos.

1.4.- Diagnóstico

Para confirmar el diagnóstico de saturnismo se utilizan marcadores del efecto toxicológico y los de dosis interna. Los marcadores del efecto tóxico están basados en el efecto del plomo sobre el metabolismo de las protoporfirinas (ALA-

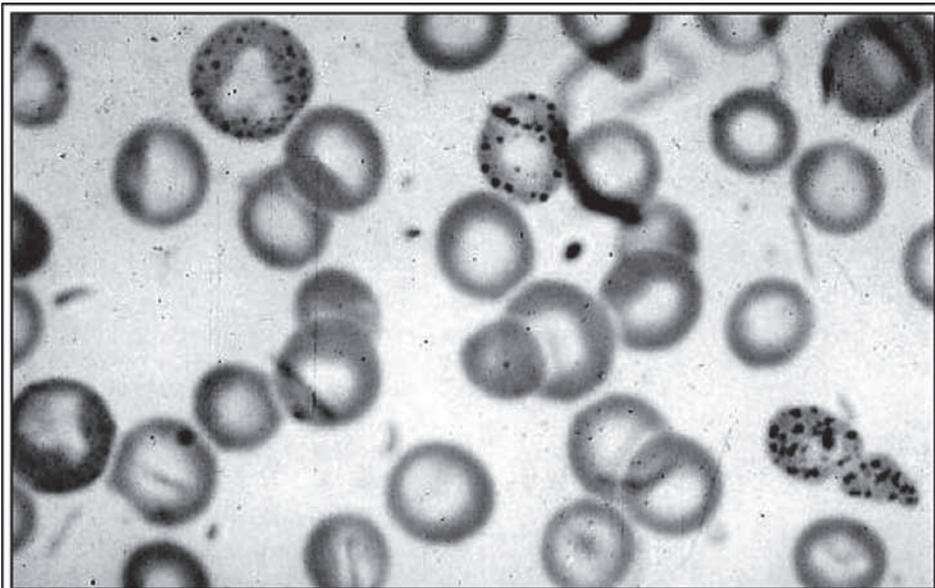


Figura 4.- Punteado basófilo de hematíes, en intoxicación por plomo de origen alimentario

d eritrocitaria, ZPP, ALA-U). La actividad de la ALA-d eritrocitaria se correlaciona inversamente con las concentraciones de plomo en sangre y empieza a ser significativa cuando las plumbemias sobrepasan los 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$. El aumento de la protoporfirina libre o la unida al zinc (ZPP), se correlaciona también con el aumento de la plumbemia. El aumento del ácido delta aminolevulínico urinario (ALA-U) es debido a la acción del plomo sobre la síntesis del grupo hemo.

Los marcadores de dosis interna son; la plumbemia, el plomo basal en orina y el plomo en orina tras la administración de EDTA monocálcico disódico. La plumbemia es un marcador de la exposición actual. Se consideran plumbemias aceptables hasta 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, en niños según el CDC). La determinación de plomo en orina tras la administración de EDTA monocálcico disódico es un buen marcador de la exposición crónica

al plomo. Se consideran valores aceptables hasta 600 μg de plomo en orina de 24 horas.

1.5.- Tratamiento

El EDTA monocálcico disódico es el quelante de elección. Se administra por vía intravenosa a la dosis de 50 mg/kg/día durante 5 días. Tras 2 días de descanso, puede repetirse la misma dosis si la plumbemia es superior a 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

En los casos de intoxicaciones agudas, principalmente en las encefalopatías plúmbicas, se administrará dimercaprol (BAL) antes de iniciar el tratamiento con EDTA, a la dosis de 3 mg/Kg por vía intramuscular.

La d-penicilamina a dosis de 1 g/día por vía oral es una opción para casos menos graves o para continuar el tratamiento tras la administración del

EDTA. La d-penicilamina está contraindicada en los pacientes alérgicos a la penicilina, ya que puede presentar cuadros de hipersensibilidad cruzada. Debe controlarse el hemograma, el perfil hepático y el renal durante este tratamiento.

Como alternativa al EDTA y a la d-penicilamina, se están utilizando derivados del dimercaprol: el ácido 2,3 dimercaptosuccínico (DMSA) y el 2,3-dimercapto-1-propanosulfonato (DMPS) ⁽⁴⁾.

2.- CADMIO

2.1. Fuentes Contaminantes

Los principales usos del cadmio en el medio laboral son para formar aleaciones con otros metales, fabricación de acumuladores eléctricos, pigmentos y como estabilizante en la industria del plástico.

Los alimentos pueden ser una fuente contaminante; en Japón se produjo un brote epidémico de intoxicaciones (enfermedad de Itai-Itai) debido a la contaminación del arroz y del aceite de soja por cadmio.

2.2.- Toxicocinética

La vía principal de absorción del cadmio es la respiratoria. Una vez en sangre, entre el 90 y el 95% se encuentra dentro de los eritrocitos y se fija a la hemoglobina y a la metalotionina, una proteína de bajo peso molecular rica en grupos SH. El cadmio tiene una semivida de eliminación muy larga, de unos 15 años. La mayor parte se deposita en el hígado y en los riñones, eliminándose esencialmente por la vía renal, intestinal y por las faneras.

El cadmio inhibe a los grupos SH que intervienen en la mayoría de procesos enzimáticos de nuestro organismo.

2.3.- Manifestaciones de la Intoxicación Aguda

La absorción por vía digestiva ocasiona náuseas, vómitos, diarreas y dolores abdominales. La absorción por vía respiratoria puede producir desde un cuadro de hipertermia ("fiebre de los metales"), hasta una neumonitis química y un edema agudo de pulmón, que incluso puede ser mortal ⁽⁵⁾.

2.4.- Manifestaciones de la Intoxicación Crónica

La exposición crónica puede ocasionar una pigmentación amarilla del esmalte y alteraciones respiratorias en forma de rinitis, anosmia, bronquitis y enfisema ⁽⁶⁾.

La nefropatía cádmica se caracteriza por una tubulopatía proximal con una proteinuria anómala. La aparición de la proteinuria está generalmente asociada a cadmiurias que sobrepasan los 10 $\mu\text{g/g}$ de creatinina. También se pueden asociar alteraciones glomerulares ⁽⁷⁾.

Se considera al cadmio como un cancerígeno de pulmón y de próstata ⁽⁸⁾.

2.5.- Diagnóstico y Tratamiento

Las concentraciones máximas permisibles de cadmio son de 5 $\mu\text{g/l}$ en sangre y de 5 $\mu\text{g/g}$ de

creatinina en orina. En la valoración de estos pacientes se utilizan marcadores de daño renal; así, las concentraciones de albumina en orina deben de ser inferiores a 20 mg/l, las de beta-microglobulina y de la proteína transportadora del retinol deben de ser inferiores a 300 $\mu\text{g/g}$ creatinina.

No está demostrada la eficacia del tratamiento quelante.

3.- ARSÉNICO

3.1.- Fuentes Contaminantes

El arsénico está presente en el aire, en el agua y en diversos alimentos. Como fuentes contaminantes de origen laboral se encuentran los colorantes (vidrio y cerámica), metalúrgia (aleación con otros metales, impureza de diversos metales), fabricación y utilización de algunos insecticidas, herbicidas y fungicidas. Es posible también el arsenicismo endémico de origen hídrico debido al alto contenido de arsénico en el agua de consumo de diversas zonas en el mundo (Andes, India, Taiwán, África del norte, etc.). El marisco puede contener concentraciones elevadas de compuestos orgánicos de arsénico. Existen también algunos medicamentos a base de compuestos pentavalentes de arsénico (arsenobenzoles) que se han utilizado en el tratamiento de parasitosis como la tripanosomiasis gambienses o la rodesienses.

3.2.- Toxicocinética

El arsénico puede absorberse a través de la vía digestiva, respiratoria y cutánea. Los compuestos orgánicos de arsénico se absorben mejor que los inorgánicos y los pentavalentes más que los trivalentes. La

vida media del arsénico en el organismo es de unas 10 horas, aunque se puede detectar arsénico en orina hasta el décimo día después de la exposición.

En el organismo, el arsénico se fija preferentemente en el hígado, riñones, tracto digestivo, hueso, piel y faneras. La vía principal de eliminación es la urinaria ⁽⁹⁾.

El arsénico inhibe el dihidrolipoato, un cofactor necesario de la piruvato deshidrogenasa. Esta inhibición bloquea el ciclo de Krebs interrumpiendo la fosforilación oxidativa. El arsénico también inhibe la transformación de la tiamina a acetil-CoA y succinil-CoA.

3.3.- Manifestaciones de la Intoxicación Aguda

La intoxicación aguda por vía digestiva se manifiesta en forma de un cuadro gastrointestinal de tipo coleriforme (dolores abdominales, vómitos, diarreas profusas y deshidratación). Intoxicaciones graves pueden cursar con rabdomiolisis, fracaso renal agudo y desencadenar un cuadro de shock secundario a la vasodilatación y a depresión miocárdica ⁽¹⁰⁾.

También se pueden producir alteraciones del sistema nervioso central en forma de letargia, delirio, convulsiones y coma. Puede aparecer polineuropatía sensitivo-motora como secuela de la intoxicación aguda.

3.4.- Manifestaciones de la Intoxicación Crónica

Las manifestaciones clínicas debidas a la exposición crónica a compuestos del arsénico son



Figura 5.- Líneas de Mees a los dos meses de intoxicación aguda por trióxido de arsénico (cortesía del Dr. Antonio Dueñas)

multisistémicas. Incluyen eritema, papulas, vesículas, úlceras, hiperqueratosis palmo-plantar, verrugas, hiperpigmentación (melanodermia arsenical), estrías blancas en las uñas, (denominadas líneas de Mees) (Figura 5) y epitelomas espinocelulares y basocelulares.

El arsénico es irritante de las vías respiratorias altas, puede ocasionar perforación del tabique nasal y es cancerígeno pulmonar ⁽¹¹⁾.

Puede ocasionar alteraciones digestivas en forma de náuseas, vómitos, diarreas y dolores

abdominales de tipo cólico. Se han descrito alteraciones degenerativas hepáticas que pueden llegar a desencadenar una cirrosis. También es un cancerígeno hepático.

Las alteraciones neurológicas se manifiestan en forma de una polineuropatía sensitivo-motora que afecta a las extremidades inferiores.

Pueden producir lesiones cardíacas y vasculopatías periféricas (de tipo gangrenoso). El arsénico puede ocasionar una hipoplasia de tipo medular.

3.5.- Diagnóstico y Tratamiento

Concentraciones de arsénico en orina inferiores a $10 \mu\text{g/l}$ son considerados como normales. Cuando sobrepasan los $100 \mu\text{g/l}$ hay que investigar la procedencia de dicho arsénico y superiores a $200 \mu\text{g/l}$ deben considerarse como valores tóxicos. El valor límite biológico en orina es de $50 \mu\text{g/g}$ creatinina. Concentraciones de arsénico en el cabello inferiores a 1 mg/kg se consideran dentro de los límites aceptables y las superiores a 5 mg/kg como tóxicas.

En las intoxicaciones agudas por vía oral, se practicará inmediatamente un lavado gástrico y se corregirán los trastornos electrolíticos. Se administrará dimercaprol por vía intramuscular (inicialmente 3 mg/kg/4 horas).

En las intoxicaciones crónicas se aconseja la administración del ácido dimercaptosuccínico (30 mg/kg/día) y como segunda elección la d-penicilamina (1 g/día), ambos por vía oral ⁽¹²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanz-Gallén P, Marqués F. Riesgo y patología por compuestos de plomo. En: Sanz-Gallén P, Izquierdo J, Prat A. Manual de Salud Laboral. Barcelona. Springer-Verlag Ibérica. 1995: 99-106.
2. Silbergeld EK. Preventing lead poisoning in children. *Ann Rev Public Health* 1997;18 :187-210.
3. Al-Saleh IA. The biochemical and clinical consequences of lead poisoning. *Med Res Rev* 1994;14: 415-486.
4. Sanz-Gallén P, Nogué S, Munné P, To J. Saturnismo profesional tratado con ácido dimercapto-succínico (DMSA). *Rev Clín Esp* 1992;191: 76-77.
5. Fernández MA, Sanz P, Palomar M, Serra J, Gadea E. Fatal chemical pneumonitis due to cadmium fumes. *Occup Med* 1996 ;46 :372-374.
6. Davinson AG, Newman-Taylor AJ, Darbyshire J et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1988 ;1 : 663-667.
7. Nogué S, Sanz-Gallén P, Torras A, Boluda F. Chronic overexposure to cadmium fumes associated with IgA mesangial glomerulonephritis. *Occup Med* 2004; 54: 265-267.
8. Sorahan T, Lancashire R. Lung cancer findings from the NIOSH study of United States cadmium recovery workers : a cautionary note. *Occup Environ Med* 1994; 51:139-140.
9. Javelaud B. Arsenic et arsenicaux. Editions Techniques.- *Encycl. Méd. Chir (Paris-France), Toxicologie-Pathologie professionnelle*, 16-002-A-30,1997, 7p.
10. Sanz P, Corbella J, Nogué S, Munné P, Rodríguez-Pazos M. Rhabdomyolisis in fatal arsenic trioxide poisoning. *JAMA* 1989 ; 262 : 3271.
11. Jarup L, Pershagen G, Wall S. Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers : a dose-response study. *Am J Ind Med* 1989;15 :31-41.
12. Sanz Gallén P, Nogué Xarau S. Atlas de Toxicología Clínica y Laboral. Edicions UPC. Barcelona, 2001.

LA ACIDOSIS METABÓLICA EN TOXICOLOGÍA

Morán I, Marruecos Ll, Zapata Ll, Vera P.

1.- INTRODUCCIÓN

La acidosis metabólica puede ser el signo de debut o presentarse en el curso de múltiples intoxicaciones agudas, pudiendo ser secundaria a la afectación orgánica por la intoxicación. Determinar el tóxico responsable o la patología médica originaria de la acidosis en un paciente en el que puede que se desconozcan los antecedentes patológicos y/o la exposición accidental o intencionada a alguna de las múltiples sustancias que la pueden producir, implica la necesidad de un diagnóstico etiológico acertado puesto que de él se derivarán diferentes acciones terapéuticas. El retraso diagnóstico y terapéutico prolongará la afectación de múltiples procesos metabólicos y funciones celulares vitales que se deterioran progresivamente en función de la duración y de la gravedad de la acidosis ⁽¹⁾.

La acidosis metabólica es un proceso caracterizado por la disminución del bicarbonato sérico (HCO_3^-) generado por la alteración en el balance entre la producción de hidrogeniones (H^+) y los mecanismos compensadores fisiológicos (soluciones tampón o buffers, aumento de la ventilación alveolar/minuto). La clínica de la acidosis metabólica grave (Tabla 1) se presenta habitualmente con valores de $\text{pH} < 7,20$ en sangre y es independiente de la causa desencadenante (metabólica, respiratoria o mixta) ⁽²⁾.

2.- VALORACIÓN MÉDICA DEL PACIENTE CON ACIDOSIS METABÓLICA

La valoración de un paciente con acidosis metabólica en el que se sospecha un origen toxicológico ha de tener en cuenta que; la anamnesis puede estar modificada (alteración del nivel de conciencia del paciente, ausencia de evidencias de intoxicación en el lugar de la primera atención, falta de testigos que aporten información), la exploración física puede mostrar síndromes tóxicos característicos (opiáceo, simpaticomimético, colinérgico, anticolinérgico), fetor. El laboratorio determinará hemograma completo, perfil hepato-renal, ionograma aportan información sobre los órganos dañados, la gravedad y la evolución del proceso ⁽³⁾. La gasometría arterial únicamente nos diferenciará y cuantificará el equilibrio ácido-base, puesto que la alteración inicial del HCO_3^- es un marcador sensible, precoz pero completamente inespecífico. La determinación cuantitativa toxicológica (acetaminofen, ácido acetil salicílico, carboxihemoglobina, metanol, etilenglicol, teofilina...) confirmará el agente causal de la acidosis. El número de tóxicos determinables es limitado y se pueden presentar falsos negativos en función de la muestra empleada. Un resultado positivo confirma la exposición a una sustancia pudiendo no ser esta la causante del cuadro agudo.

TABLA I

MANIFESTACIONES CLÍNICAS CAUSADAS POR ACIDOSIS METABÓLICA GRAVE

CARDIOVASCULARES
Disminución de la contractilidad cardíaca
Alteración de la conducción cardíaca
Aumento de las resistencias vasculares pulmonares
Vasodilatación arterial
Vasoconstricción venosa
Facilita la aparición de arritmias
Disminuye la respuesta al tratamiento con catecolaminas
RESPIRATORIO
Hiperventilación
Disnea
Fatiga muscular
ENTREGA DE OXÍGENO
Disminuye la fijación de la oxihemoglobina
Disminución del 2,3-difosfoglicerato
METABOLISMO
Aumenta las demandas metabólicas
Pérdida de proteínas
Resistencia a insulina
Disminuye la síntesis de ATP
Desmineralización ósea
Estimula la secreción de catecolaminas, aldosterona
Estimula la secreción de hormona paratiroidea
GASTROINTESTINAL
Vómito
ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS
Hiperpotasemia
Hipercalcemia
Hiperuricemia
SISTEMA NERVIOSO
Inhibe el metabolismo neuronal
Depresión respiratoria
Obnubilación, coma

La demora de los resultados de laboratorio en ningún caso justifica el retraso del tratamiento de soporte al paciente, puesto que los resultados de baterías toxicológicas complejas pueden no modificar la conducta terapéutica y el pronóstico de los pacientes. Las decisiones médicas en función del seguimiento continuo y de las determinaciones bioquímicas rutinarias suelen ser más adecuadas ^(4,5).

3.- CLASIFICACIÓN DE LA ACIDOSIS METABÓLICA. TÓXICOS Y PATOLOGÍAS

La forma más comúnmente empleada para clasificar los tóxicos y las patologías médicas causantes de acidosis metabólica se basa en la existencia o la ausencia de hueco aniónico elevado (HA). El hueco aniónico (HA) se calcula como sigue;

$$HA = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

Los valores clásicos normales de HA 12 ± 4 mEq/L ⁽⁶⁾, se han modificado dadas las mejoras técnicas en la determinación del Cl⁻ (actualmente 7 ± 4 mEq/L) ⁽⁷⁾. La acidosis metabólica con HA elevado (Tabla 2) se presenta cuando un ácido se une a un anión no medido (p.e; acidosis láctica). El HA será normal (Tabla 3) cuando la acidosis metabólica resulte de la ganancia de iones H⁺ y Cl⁻ simultáneamente, o de la electroneutralidad generada por la pérdida de HCO₃⁻ y la retención de Cl⁻ (acidosis metabólicas hiperclorémicas) ⁽⁸⁾.

Esta clasificación tiene limitaciones (Tabla 4) puesto que el valor del HA se puede ver afectado por errores en el cálculo, errores de laboratorio

y alteraciones no propiamente del equilibrio ácido-base que pueden aumentar o disminuir el resultado del HA ⁽⁹⁾. Este tipo de clasificación no es excluyente; múltiples acidosis de las que cursan normalmente con HA elevado lo pueden hacer con HA normal y por el contrario, el hallazgo de un HA normal no excluye ninguna causa de acidosis metabólica. Un aumento importante en el HA puede ayudarnos al diagnóstico diferencial e informa sobre el pronóstico ⁽¹⁰⁾.

En los pacientes con HA elevado con orientación diagnóstica hacia la ingesta de alcoholes tóxicos se calculará la osmolaridad ⁽¹¹⁾;

$$\text{Osmolaridad} = 2 \times [Na^+ \text{ (mmol/L)}] + [\text{Glucosa (mmol/L)}] + [\text{Urea (mmol/L)}]$$

$$\text{Osmolaridad} = 2 \times [Na^+ \text{ (meq/L)}] + [\text{Glucosa (mg/dl)}] / 18 + [\text{Urea (mg/dl)}] / 2,8$$

Calculando seguidamente el hueco osmolal (HO); (asumiendo que en los fluidos orgánicos los términos osmolalidad -- calculada en osmoles / Kg de solución-- y osmolaridad --calculada en osmoles / L de solución-- se pueden usar de forma indistinta puesto que son aproximadamente equivalentes);

$$HO = \text{osmolalidad medida} - \text{osmolaridad calculada}$$

Los valores normales de HO se encuentran en 10 ± 6 mOsm/L ⁽¹²⁾. Estos valores "normales" de HO se pueden ver modificados por la variabilidad poblacional y por los errores inherentes a la técnica de laboratorio empleada para su medida ^(13,14).

TABLA II
TÓXICOS ASOCIADOS A ACIDOSIS METABÓLICA CON HA ELEVADO

Acetaminofen	Déficit tiamina
Ácido aminocaproico	Dianosina
Ácido cítrico	Efedrina, Pseudoefedrina
Ácido nalidíxico	Estreptozocina
Acidosis láctica *	Fenformina
Alcoholes *	Formaldehído
metanol	Hierro
etilenglicol	Ibuprofeno
dietilenglicol	Insuficiencia renal *
polietilenglicol	Isoniacida
propiltilenglicol	Metformina
Alteraciones genéticas del metabolismo	Monóxido de carbono
Anfetaminas	Nitroprusiato
Antiinflamatorios no esteroideos	Paraaldehído
Benceno	Penicilina sódica
Carbenicilina	Propofol
Catecolaminas	Sales de sodio
Cetoacidosis *	Salicilatos *
diabética	Sulfuro
alcohólica	Teofilina
inanición	Tolueno
Cianida	Valproato
Cocaina	Zidovudina

* Causas más comunes de acidosis metabólica con aumento del HA en la UCI (Ref 35)

Patologías médicas como el fracaso renal, la cetoacidosis y el shock hemodinámico tienen que entrar siempre dentro del diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica con HO elevado (13, 15-17) (Tabla 5). La presencia de valores elevados de HO (> 25 mOsm/L) es muy sugestivo de ingesta de un alcohol tóxico (16). Sin embargo, la ausencia de HO patológico se puede acompañar intoxicaciones por alcoholes tóxicos incluso leta-

les en función de la demora en la atención (metabolización) y/o de los cálculos empleados (18).

Otros métodos para cuantificar la acidosis metabólica como el cálculo del exceso / déficit de bases (cantidad de ácido o base necesaria para restituir el pH a 7,40 en sangre) y la diferencia entre los iones fuertes (cálculo de la diferencia aparente entre cationes y aniones totalmente di-

TABLA III

SITUACIONES ASOCIADAS COMÚNMENTE A ACIDOSIS METABÓLICA CON HA NORMAL.

acetazolamida, ácido clorhídrico, clorhidrato cálcico, clorhidrato de amonio, acidosis tubular renal (hiperclorémicas), clorhidrato de magnesio, colestiramina, diarrea, fistula pancreática, hiperalimentación, post-hipocapnia, reposición rápida de fluidos endovenosos, topiramato, ureteroenterostomía

TABLA IV

LIMITANTES EN EL CÁLCULO DEL HA

AUMENTAN EL HA	DISMINUYEN EL HA
Acidosis metabólica	Haluros; bromina, iodina
Alcalosis metabólica	Hipercalcemia
Alcalosis respiratoria	Hiperkalemia
Carbenicilina	Hipermagnesemia
Coma hiperosmolar no cetósico	Hiperlipidemia
Deshidratación, diarrea	Hiperparatiroidismo
Hipocalcemia	Hipoalbuminemia
Hipokalemia	Hiponatremia
Hipomagnesemia	Intoxicación por litio
Penicilina sódica	Mieloma múltiple
Sales de sodio	Polimixina
Uremia	

TABLA V

TÓXICOS ASOCIADOS A HO ELEVADO

acetona, alcoholes (metanol, etanol, etilenglicol, isopropanol, propilenglicol),
diatrizoato, glicerol, manitol, sorbitol

sociados), son más sensibles pero se usan menos frecuentemente en clínica puesto que requieren una instrumentalización de laboratorio más compleja ^(19,20).

4.- MECANISMOS TOXICOLÓGICOS DE LA ACIDOSIS METABOLICA

Estos mecanismos son múltiples, complejos e interrelacionados, aunque simplificando los podríamos resumir en dos; aumento de la producción de ácido o alteración de la eliminación del mismo. En algunos casos (p.e; salicilatos) la acidosis se produce por diferentes mecanismos coexistentes ⁽⁸⁾.

4.1.- Tóxicos que son ácidos o se metabolizan a sustancias acidificantes

Los alcoholes (etanol, etilenglicol, metanol, alcohol bencílico) producen acidosis por degradación a metabolitos acidificantes mediante la alcohol deshidrogenasa (ADH). El etilenglicol tiene múltiples metabolitos ácidos (ácido glicólico, glioxílico u oxálico)

⁽²¹⁾. En las intoxicaciones por metanol el principal metabolito causante de la acidosis es el ácido fórmico. Las ingestas masivas de etanol pueden producir acidosis por metabolización a ácido acético. El alcohol bencílico (disolvente de medicaciones endovenosas) a elevadas dosis o bajo peso de los pacientes (p.e; pediátricos), puede producir acidosis y fallo multiorgánico por metabolización a ácido benzoico ⁽²²⁾.

Las sustancias cáusticas (ácidos o básicos) provocan acidosis por daño tisular y la posibilidad de paso del ácido gástrico al torrente sanguíneo. En el caso de ingesta de ácido clorhídrico el cálculo del HA puede ser normal en las primeras horas tras la ingesta por absorción simultánea de H^+ y Cl^- .

La ingesta de salicilatos a dosis tóxicas desacopla la fosforilación oxidativa y puede provocar directamente fracaso renal con lo que disminuirían la eliminación de los ácidos fosfórico y sulfúrico producidos en su metabolización; a esto se suma el efecto de la cetosis por la metabolización de los ácidos grasos inducida por los mismos salicilatos.

4.2.- Tóxicos que interfieren en la producción/consumo celular de energía (ATP)

La alteración mitocondrial puede estar causada por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa o por inhibición del citocromo en la cadena de transporte de electrones. El exceso de consumo de energía se produce en las intoxicaciones que generan un estado hiperadrenérgico.

La intoxicación por paracetamol (acetaminofen) cursa frecuentemente con aumento del HA. Niveles de pH por debajo de 7,30 son marcador de gravedad en los casos en los que se asocia disfunción hepática. Estudios experimentales sugieren que el acetaminofen y sus metabolitos inhiben la fosforilación oxidativa hepática degenerando en acidosis ⁽²³⁾.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa (estavudina, zidovudina...) empleados en el tratamiento de los pacientes VIH, alteran la fosforilación oxidativa por inhibición de la DNA polimerasa γ , pudiendo causar disfunción hepática con esteatosis y acidosis láctica. La mortalidad de este cuadro puede llegar hasta un 50 %. La mejora del pronóstico vital mediante la administración de carnitina y rivo flavina está por demostrarse ⁽²⁴⁾. Los pacientes en tratamiento crónico con estos antirretrovirales pueden desarrollar hiperlactacidemia sin acidosis ⁽²⁵⁾.

Los metabolitos hepáticos del ácido valproico disminuyen las reservas de carnitina y la coenzima A mitocondrial, con lo que la β -oxidación de los ácidos grasos queda inhibida afectándose la

producción de ATP. La acidosis profunda confiere mal pronóstico. El papel de los suplementos de carnitina en el tratamiento de las intoxicaciones por valproato tampoco está bien definido ⁽²⁶⁾.

La metformina (biguanida usada como hipoglicemiente) ha sido relacionada con acidosis láctica. Diferentes estudios demuestran que la incidencia de acidosis no es mayor en los pacientes con diabetes tipo II tratados con metformina y los que no lo están. Tampoco hay diferencias respecto al tratamiento con otros hipoglicemiantes en la frecuencia de presentación de acidosis. La presencia de acidosis en estos pacientes se suele coexistir con fracaso renal (vía de eliminación de la metformina). En las sobredosis intencionales de metformina la acidosis láctica puede ser mortal. La metformina genera acidosis por unión al complejo I e inhibición de la cadena de transporte de electrones ⁽²⁷⁾.

4.3.- Tóxicos que alteran el metabolismo oxidativo

El monóxido de carbono, la cianida, el hierro, el metanol y los salicilatos producen reducción de las reservas energéticas celulares causando alteración de los procesos ATP dependientes (gradientes electrolíticos, alteración del consumo de H^+ en la síntesis aeróbica de ATP). Además el monóxido de carbono, la cianida y el hierro alteran la perfusión tisular disminuyendo la producción energética aeróbica celular.

Las sustancias adrenérgicas (cocaína, anfetaminas, cafeína, β -2 agonistas, efedrina, teofilina...) aumentan la demanda energética y producen signos

como; hiperglicemia, hipopotasemia, leucocitosis y acidosis metabólica. Las catecolaminas secretadas en estas intoxicaciones generan hidrólisis del ATP y aumento de la actividad de la adenosina cíclica que estimula la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ con la consecuente entrada de K^+ plasmático en la célula. Las catecolaminas inducen la metabolización de los ácidos grasos durante la gluconeogénesis pudiendo degenerar en hiperglicemia y acidosis.

4.4.- Alteraciones metabólicas con aumento de la acidosis

La producción de cuerpos cetónicos (acetoacetato, acetona, β -hidroxibutirato) puede ser la respuesta fisiológica al ejercicio extremo o a una diabetes mal controlada, así como puede ser la expresión metabólica de ciertas intoxicaciones. El ejemplo clásico toxicológico es la cetoacidosis alcohólica en los pacientes enólicos crónicos descompensados por una situación aguda de ayuno (enolismo crónico en abstinencia, gastritis, pancreatitis, hepatitis). Esta etiología se debe descartar en toda acidosis metabólica con HA elevado habiéndose descartado otras causas ⁽²⁸⁾.

Entre las explicaciones propuestas a la acidosis producida por isoniácida se encuentra la actividad muscular en el caso de convulsiones, los metabolitos acidificantes y el aumento de la metabolización de los ácidos grasos. Se han descrito casos de supervivencia con pH inferior a 6,50 asociados a crisis comiciales ⁽²⁹⁾.

4.5.- Disfunción renal inducida por tóxicos

Se produce acidosis por disminución de la eliminación del tóxico y por acumulo de meta-

bolitos. La menor eliminación de sustancias nitrogenadas (amonio y otros aniones no medidos) también contribuirá a aumentar el HA.

En las intoxicaciones por etilenglicol el fracaso renal se asocia a depósitos de cristales de oxalato cálcico en los túbulos renales (presentes en orina en 50% de los intoxicados por etilenglicol) ⁽³⁰⁾. La acumulación de ácido glicólico y oxálico (metabolitos del etilenglicol) sumado al fallo renal empeora también la acidosis.

El propiltilenglicol (diluyente farmacéutico que podemos encontrar en clordiazepóxido, diazepam, digoxina, esmolol, etomidato, lorazepam, nitroglicerina, fenitoína, fenobarbital y el trimetoprim-sulfametoxazol en función del país y el laboratorio que las comercializa) puede producir acidosis en los casos de velocidad alta de infusión y dosis total elevada, especialmente cuando se administran a pacientes con insuficiencia renal. Cursa con HA y HO elevado ⁽⁸⁾. Si la acidosis se debe a perfusiones continuas endovenosas, el cuadro se soluciona tras suspender la perfusión. El propiltilenglicol se metaboliza a lactato por la ADH y también produce lesión tubular renal directa a altas dosis.

El tolueno (disolvente industrial de colas, detergentes, pinturas del que se abusa de forma inhalada generalmente) produce acidosis por metabolización a ácido hipúrico. La exposición aguda o crónica a esta sustancia puede producir acidosis tubular renal distal asociada a acidosis metabólica (cursa con HA normal o elevado) e hipokaliemia por falta de acidificación de la orina (ausencia de secreción tubular de H^+) con la consecuente pérdida de Na^+ y K^+ ⁽³¹⁾.

5.- LA ACIDOSIS LÁCTICA

El lactato se genera durante el metabolismo anaeróbico de la glucosa produciéndose dos moléculas de ATP; durante este proceso no se liberan H^+ de forma neta⁽³²⁾. La producción de H^+ se produce durante la hidrólisis del ATP como fuente de energía, la cadena de transporte de electrones procesa los H^+ liberados nuevamente durante la síntesis aerobia de ATP, por lo que en condiciones fisiológicas normales, el pH se mantiene estable⁽³³⁾. La acidosis láctica aparece en presencia de un tóxico u otra patología que provoque una alteración de este balance, por lo que el aumento del lactato puede ser únicamente indicador de metabolismo anaerobio⁽³⁴⁾. La clasificación de la acidosis láctica (Tabla 6) se divide en tipo A (hay evidencia de hipoxia tisular) y la

tipo B (no hay de forma evidente hipoxia tisular) si bien, en la mayoría de las ocasiones la clasificación entre ambos grupos es difícil. De todas las causas de lactacidemia, la hipoxia tisular por fallo circulatorio es la más frecuente en los servicios de medicina intensiva⁽³⁵⁾.

La acidosis por lactato es un tema controvertido; paradójicamente la infusión parenteral de lactato provoca aumento del pH por generación hepática a HCO_3^- ; al menos el 25% de los pacientes con acidosis metabólica con HA elevado tiene unos niveles de lactato normales y en los otros casos de acidosis metabólica el valor de ácido láctico no correlaciona con el HA⁽¹⁰⁾. El ácido láctico puede aumentar de forma importante sin presentarse acidosis metabólica como en los casos de ejercicio extremo⁽³⁶⁾ o de ingesta de etanol

TABLA VI

CLASIFICACIÓN Y CAUSAS TOXICOLÓGICAS DE LA ACIDOSIS LÁCTICA

ACIDOSIS LÁCTICA TIPO A (ALTERACIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR)

Causas toxicológicas

Cianida, CO

Causas no toxicológicas

Hipoxemia severa, ejercicio intenso, convulsiones, hipotermia, anemia, isquemia mesentérica, shock, TEP masivo, SIRS

ACIDOSIS LÁCTICA TIPO B (OXIGENACIÓN TISULAR PRESERVADA)

Causas toxicológicas

Adrenalina, Noradrenalina, Etanol, Metanol, Etilenglicol, Nitroprusiato, Papaverina, Salicilatos, Paracetamol, Biguanidas, Antirretrovirales, Isoniacida, Estreptoizocina, Linezolid

Causas no toxicológicas

DM, hipoglicemia, infección, SIRS, Enf. Hemato-oncológicas, SIDA, defectos enzimáticos congénitos, déficits de hierro, fallo hepático, fallo renal, déficit de tiamina, feocromocitoma, D-lactato

TABLA VII

ACIDOSIS METABÓLICAS HIPERCLORÉMICAS

SUSTRACCIÓN POSITIVA (ACIDOSIS TUBULAR RENAL)

- pH en orina > 5,5 (tipo I)
- pH en orina < 5,5 y K en suero bajo (tipo II)
- pH en orina < 5,5 y K en suero alto (tipo IV por déficit de aldosterona)

SUSTRACCIÓN NEGATIVA (CAUSA NO RENAL)

- Gastrointestinal; diarrea, fístula y/o drenaje de intestino delgado, páncreas, biliar
- Iatrogénicas; nutrición parenteral, reposición con solución fisiológica, resinas de intercambio de aniones, inhibidores de la anhidrasa carbónica

⁽³⁷⁾. Los pacientes con posible desequilibrio entre la sobreproducción y la eliminación del ácido láctico (descompensación cardiaca, respiratoria, renal y/o hepática) merecerán atención especial.

6.- TRATAMIENTO GENÉRICO DE LAS ACIDOSIS METABÓLICAS POR TÓXICOS

Habitualmente es el agente causal de la acidosis el que determinará el estado del paciente, el pronóstico y el tratamiento. pH sanguíneos bajos pueden no ser graves cuando la causa es transitoria o reversible (p.e; asociación de crisis comiciales), en otros casos pueden tener un pronóstico infausto (p.e; intoxicaciones por metanol). Por lo que el tratamiento etiológico de la causa desencadenante de la acidosis es vital.

En el caso de que el tóxico asociado a la acidosis sea un tratamiento habitual (p.e; metformina) puede ser suficiente retirar el tratamiento, en otros casos más graves deberemos aplicar todas las medidas de soporte vital necesarias (protección de la vía aérea, reposición de líquidos, de-

puración extrarrenal, fármacos vasoactivos). Los tratamientos específicos de cada intoxicación y el uso de antidotos dependen de la disponibilidad y los protocolos en cada centro y se detallan en otros capítulos.

La mayoría de los pacientes con acidosis metabólica tras intoxicación voluntaria mejoraran con cuidados moderados. Si la acidosis metabólica empeora a pesar del tratamiento se descartarán otras causas de acidosis que justifiquen la mala evolución.

El uso sistemático de bicarbonato sódico no ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con acidosis metabólica ⁽³⁴⁾. De forma paradójica el bicarbonato puede aumentar la acidosis intracelular y posteriormente extracelular por generación de dióxido de carbono, desplazando también la curva de disociación de la oxihemoglobina a la izquierda con lo disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos empeorando la acidosis ^(35,38). La corrección de la acidosis mediante aportes exógenos de bicarbonato sódico únicamente se recomienda, en ausencia de sintomatología grave (Tabla 1), como

medida de soporte cuando el pH sanguíneo < 7,20 o HCO_3^- plasmático < 10 mEq/L ^(2,35), y únicamente como medida adyuvante al tratamiento dirigido a la intoxicación. El tratamiento con bicarbonato, en función de la dosis y la velocidad de administración, puede generar hipernatremia, hiperosmolaridad y sobrecarga de volumen más frecuentemente si se asocia fracaso renal o insuficiencia cardíaca. Preferiblemente administraremos el bicarbonato en forma de perfusión en lugar de en bolus (excepto en la acidosis extrema) y la valoración de la respuesta se realizará transcurridos unos 30 minutos del fin de la administración ^(39,40).

Como tratamiento específico el bicarbonato sódico se empleará para aumentar la eliminación del tóxico por vía renal mediante alcalinización de la orina (p.e; salicilatos) y en los casos de cardiotoxicidad por drogas que bloqueen los canales de sodio miocárdicos (p.e; antidepresivos tricíclicos) ⁽⁴¹⁾.

Otros alcalinizantes como el Carbicarb (equimolar de bicarbonato y carbonato sódicos) y el THAM (Tris-hidroxi metil-aminometano o trometamina); limitan la formación de dióxido de carbono y aumentan el pH pero no han demostrado ser más eficaces que el bicarbonato y pueden presentar efectos secundarios graves ⁽³⁵⁾. El dicloroacetato en las acidosis lácticas (estimula la piruvato-quinasa acelerando la oxidación del piruvato a acetil-coenzima A) se ha ensayado como tratamiento específico sin haber demostrado ventajas respecto al tratamiento convencional ⁽⁴²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gauthier PM, Szerlip HM. Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002;18:289.
2. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 1998; 338:26-33.
3. Kirk M, Pace S. Pearls, pitfalls, and updates in toxicology. *Emerg Med Clin North Am* 1997;15:427-49.
4. Brett AS. Implications of discordance between clinical impression and toxicology analysis in drug overdose. *Arch Intern Med* 1988;148:437-41.
5. Sporer KA, Ernst AA. The effect of toxicologic screening on management of minimally symptomatic overdoses. *Am J Emerg Med* 1992;10:173-5.
6. Oh MS, Carroll HJ. The anion gap. *N Engl J Med* 1977;297:814-7.
7. Winter SD, Pearson JR, Gabow PA, et al. The fall of the serum anion gap. *Arch Intern Med* 1990;150:311-3.
8. Judge BS. Metabolic Acidosis: Differentiating the causes in the poisoned patient. *Med Clin N Am* 2005; 89:1107-24.
9. Salem MM, Mujais SK. Gaps in the anion gap. *Arch Intern Med* 1992;152:1625-9.
10. Gabow PA, Kaehny WD, Fennessey PV, et al. Diagnostic importance of an increased serum anion gap. *N Engl J Med* 1980;303:854-8.
11. Epstein FB. Osmolality. *Emerg Med Clin North Am* 1986;4:253-61.
12. Dorwart WV, Chalmers L. Comparison of methods for calculating serum osmolality from chemical concentrations, and the prognostic value of such calculations. *Clin Chem* 1975;21:190-4.
13. Inaba H, Hirasawa H, Mizuguchi T. Serum osmolality gap in postoperative patients in intensive care. *Lancet* 1987;1:1331-5.
14. Hofman RS, Smilkstein MJ, Howland MA, et al. Osmol gaps revisited: normal values and limitations. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:81-93.
15. Sklar AH, Linas SL. The osmolal gap in renal failure. *Ann Intern Med* 1983;98:481-2.
16. Schelling JR, Howard RL, Winter SD, et al. Increased osmolal gap in alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1990;113:580-2.
17. Chabali R. Diagnostic use of anion and osmolal gaps in pediatric emergency medicine. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:204-10.
18. Glaser DS. Utility of the serum osmol gap in the diagnosis of methanol or ethylene glycol ingestion. *Ann Emerg Med* 1996;27:343-6.
19. Fencel V, Jabor A, Kazda A, et al. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2246-51.

20. Kowalchuk JM, Scheuermann BW. Acid-base regulation: a comparison of quantitative methods. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:818–26.
21. Gabow PA, Clay K, Sullivan JB, et al. Organic acids in ethylene glycol intoxication. *Ann Intern Med* 1986;105:16–20.
22. Gershanik JJ, Boecler G, Ensley H, et al. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *N Engl J Med* 1982;307:1384–8.
23. Esterline RL, Ray SD, Ji S. Reversible and irreversible inhibition of hepatic mitochondrial respiration by acetaminophen and its toxic metabolite, N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI). *Biochem Pharmacol* 1989;38:2387–90.
24. Falco V, Rodriguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002;34:838–46.
25. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:717–23.
26. Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, et al. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol* 1996;20:55–8.
27. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594–602.
28. Fulop M. Alcoholism, ketoacidosis, and lactic acidosis. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:365.
29. Hankins DG, Saxena K, Faville RJ Jr, et al. Profound acidosis caused by isoniazid ingestion. *Am J Emerg Med* 1987;5:165–6.
30. Jacobsen D, Hewlett TP, Webb R, et al. Ethylene glycol intoxication: evaluation of kinetics and crystalluria. *Am J Med* 1988;84:145–52.
31. Batlle DC, Sabatini S, Kurtzman NA. On the mechanism of toluene-induced renal tubular acidosis. *Nephron* 1988;49:210–8.
32. Stacpoole PW. Lactic acidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:221–45.
33. Mizock BA. Controversies in lactic acidosis. Implications in critically ill patients. *JAMA* 1987;258:497–501.
34. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group. *Am J Med* 1994; 97:47–54.
35. Kellum JA. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos del equilibrio ácido-base. En: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, et al, Editores. *Tratado de medicina crítica y terapia intensiva*. 4ª edición. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2002; 820-34.
36. Ahlborg G, Wahren J, Felig P. Splanchnic and peripheral glucose and lactate metabolism during and after prolonged arm exercise. *J Clin Invest* 1986;77:690–9.
37. Fulop M, Bock J, Ben-Ezra J, et al. Plasma lactate and 3-hydroxybutyrate levels in patients with acute ethanol intoxication. *Am J Med* 1986;80:191–4.

38. Nakashima K, Yamashita T, Kashiwagi S, et al. The effect of sodium bicarbonate on CBF and intracellular pH in man: stable Xe-CT and 31P-MRS. *Acta Neurol Scand Suppl* 1996;166:96–8.
39. Adrogué HJ, Brensilver J, Cohen JJ, Madias NE. Influence of steady-state alterations in acid-base equilibrium on the fate of administered bicarbonate in the dog. *J Clin Invest* 1983;71:867-83.
40. Adrogué HJ, Madias NE. Arterial blood gas monitoring: acid-base assessment. In: Tobin MJ, Editor. *Principles and practice of intensive care monitoring*. Editorial Mc Graw-Hill; 1998; 217-41.
41. Hoffman JR, Votey SR, Bayer M, et al. Effect of hypertonic sodium bicarbonate in the treatment of moderate-to-severe cyclic antidepressant overdose. *AmJ Emerg Med* 1993;11:336–41.
42. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. *N Engl J Med* 1992;327:1564-9.

INTOXICACIONES POR METANOL Y ETILENGLICOL. INDICACIONES DEL FOMEPIZOL

Marruecos Ll , Nogué S , Morán I.

1.- INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones por metanol y etilenglicol, aunque poco frecuentes, conllevan una elevada morbi-mortalidad. Un estudio multicéntrico realizado en Cataluña el año 1995 ⁽¹⁾, evidenció una mortalidad del 44% entre 18 pacientes con intoxicaciones graves por metanol o etilenglicol. El programa español de Toxicovigilancia, ha detectado 60 casos de intoxicaciones por metanol o etilenglicol atendidas durante un período de 6 años (1999-2005) en los Servicios de Urgencias de 12 Hospitales, con una mortalidad del 13%.

La ingesta de 15-30 ml de una solución al 100% de uno de estos dos agentes tóxicos puede desencadenar una grave intoxicación, con acidosis metabólica, incremento del hueco aniónico (> 16 mmol/l), y del hueco osmolar (> 25 mOsm/Kg), predominantemente en las intoxicaciones por metanol.

Ambos tóxicos son metabolizados por la alcoholdehidrogenasa (ADH). El metanol es degradado a formaldehído y a formato (ácido fórmico); el etilenglicol a glicolato y a oxalato, entre otros. Estos metabolitos son los responsables de la toxicidad y se acumulan en el transcurso de las 12 a las 24 horas posteriores a la ingesta del tóxico.

El diagnóstico de estas intoxicaciones se realiza por la clínica y por los datos del laboratorio. Los niveles plasmáticos de metanol o etilenglicol permiten calificar la gravedad de la intoxicación. Así niveles de metanol superiores a 0,2 g/l y de etilenglicol superiores a 0,5 g/l definen la intoxicación como grave y niveles mayores a 1g/l y 2g/l, respectivamente, son potencialmente letales.

Tras la clínica inicial de molestias en el aparato digestivo; el criterio clínico de intoxicación grave por metanol es la afectación ocular. Se presentan alteraciones en la visión y edema de papila en la exploración del fondo de ojo. La gravedad clínica de la intoxicación por etilenglicol está definida por la insuficiencia renal, la hipocalcemia y la oxaluria. La inestabilidad hemodinámica y la afectación del sistema nervioso central (depresión del sensorio, coma, convulsiones) son criterios de gravedad comunes a los dos tóxicos.

Las manifestaciones morfológicas de las lesiones producidas a nivel cerebral pueden ser objetivadas mediante tomografía computerizada y/o resonancia magnética, describiéndose necrosis y hemorragia de los ganglios basales y del tegmento pontino, afectación de la sustancia

blanca subcortical, del cuerpo caloso e incluso hemorragia subaracnoidea.

Al tratamiento clásico de estas intoxicaciones con medidas de soporte, corrección de la acidosis, hemodiálisis y etanol, se ha incorporado recientemente un nuevo antídoto, el fomepizol, que representa una opción diferente a la utilización del etanol; si bien, ambos antídotos tratan de evitar que el metanol o el etilenglicol se metabolicen a través de la alcohol deshidrogenasa.

El fomepizol o 4-metil-pirazol (4-MP), es un antídoto potencialmente útil en las intoxicaciones por metanol, dietilenglicol, butoxietanol y etilenglicol y en las interacciones etanol-antabús o etanol-disulfiram⁽²⁻⁴⁾.

2.- ACCIONES FARMACOLÓGICAS DEL FOMEPIZOL

El fomepizol es un potente e inmediato inhibidor de la alcohol deshidrogenasa (ADH) hepática y retiniana, inhibiendo también la aldehído deshidrogenasa. Su afinidad por la ADH es 1.000 veces superior a la del etanol. Bloquea las vías metabólicas en las que interviene este enzima, por lo que puede tener interés terapéutico en presencia de diversos alcoholes y glicoles, muy en particular el alcohol metílico (metanol), el etilenglicol y el etanol.

2.1.- Farmacocinética del fomepizol

El fomepizol es un fármaco comercializado para administración vía oral y parenteral; siendo

esta última la de elección en los casos de intoxicados por metanol o etilenglicol con intolerancia digestiva secundaria a la intoxicación.

Su unión a proteínas plasmáticas y su volumen de distribución (0,6-1 L/Kg) son bajos. Se metaboliza en el hígado a través del P-450, con una cinética no-lineal. La eliminación renal es muy baja (aclaramiento < 0,02 mL/Kg/min). Su semivida de eliminación es de unas 5 horas y se prolonga en la presencia de etanol. El fomepizol es hemodializable.

2.2.- Efectos secundarios y reacciones adversas al fomepizol

A pesar de su escasa utilización, se han descrito reacciones adversas y efectos secundarios, pero pocos revisten gravedad:

- Cardiovasculares: Bradicardia, taquicardia e hipotensión. Tromboflebitis del acceso vascular
- Dermatológicos: Prurito
- Gastrointestinales: Hipo, anorexia y náuseas
- Hematológicos: Eosinofilia, coagulación intravascular diseminada
- Hepáticos: Elevación de transaminasas
- Musculares: Rabdomiólisis
- Neurológicos: Vértigo, cefalea, convulsiones, agitación, ansiedad, nistagmus

- Renales: Anuria
- Metabólicos: Hipertrigliceridemia.
- Oculares: Alteraciones visuales

No se recomienda su administración durante el embarazo, por falta de información sobre sus riesgos. Se ignora también si se excreta a través de la leche materna.

2.3.- Indicaciones potenciales del fomepizol

- Intoxicación por metanol ⁽⁵⁾
- Intoxicación por etilenglicol
- Interacción etanol-antabús o etanol-disulfiram
- Interacciones del etanol con sustancias antabús-like (Coprinus atramentarius, ditiocarbamatos, etc.)

2.4. Contraindicaciones del fomepizol

Alergia al fomepizol o a otros pirazoles y pirazolonas (metamizol, fenilbutazona, etc.)

Uso simultáneo de etanol (terapéutico) o ingesta simultánea de etanol por el intoxicado (inhiben recíprocamente su metabolismo, alterando su cinética).

2.5. Dosificación del fomepizol

El objetivo es alcanzar concentraciones plasmáticas superiores a 0,8 µg/mL (10 mmol/L);

- BOLO INICIAL iv de 15 mg/kg + 10 mg/kg/iv/12 horas (x 4 dosis)
- En caso necesario SEGUIR con 15 mg/kg/iv/12 horas hasta que la concentración de metanol o etilenglicol sea < 20 mg/dL (< 0,2g/L).

La duración de cada perfusión de fomepizol en suero fisiológico es de 30 minutos.

En pediatría se utilizan las mismas dosis.

En clínica, no es preciso monitorizar las concentraciones plasmáticas del fármaco ⁽⁶⁾.

Si el paciente requiere hemodiálisis (HD), dado que el fomepizol es dializable, se han propuesto 2 alternativas:

- Durante la HD, administrar 1,25 mg/kg/h de fomepizol en perfusión continua.
- Si hace más de 6h de la última administración de fomepizol, dar una nueva dosis al iniciar la HD. Durante la HD, administrar el fomepizol cada 4 horas. Al acabar la HD, si hace entre 1 y 3 h de la última dosis, dar el 50% de la dosis que tocaría. Si hace más de 3 h de la última dosis, dar la dosis completa.

3.- DOSIFICACIÓN DEL ETANOL

El etanol puede administrarse por vía oral o intravenosa. Sin embargo, la frecuente intolerancia digestiva de los intoxicados por metanol o etilenglicol, aconseja su utilización por vía parenteral;

- **BOLO INICIAL:** 1 mL de etanol absoluto/kg, en 50 mL de SG al 5%, pasado en 60 min.
- **MANTENIMIENTO** (perfusión continua):
 - En no alcohólico: 0,1 ml/kg/hora disuelto en SG 5%.
 - En alcohólico crónico: 0,2 ml/kg/hora disuelto en SG 5%.

Para preparar estas perfusiones de etanol, calcular las necesidades de etanol para 6 horas y añadir este etanol a un suero glucosado al 5% de 500 ml. Las perfusiones de mantenimiento se adaptarán en su velocidad o concentración para conseguir etanolemias de 1-1,2 g/L. Es necesario controlar los niveles de etanol en sangre cada 6 horas y hacer una glicemia capilar o venosa cada 3 horas.

Como algunos de estos pacientes son alcohólicos crónicos, es conveniente la administración simultánea de tiamina iv (100 mg/12h). Si existe sospecha clínica de encefalopatía de wernicke, la dosis inicial de tiamina será de 1.000 mg.

Antes de suspender la perfusión de etanol se comprobará que el metanol en sangre es < 20 mg/dL (< 0,2 g/L) y que el paciente mantiene un exceso de base mayor a - 5 mmol/L, sin ayuda de bicarbonato.

Durante todo el tiempo que dure la hemodiálisis (en los casos de indicarse esta técnica) se debe doblar la velocidad de perfusión de etanol, o bien, doblar la concentración.

4.- VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL FOMEPIZOL EN COMPARACIÓN AL ETANOL

El fomepizol presenta respecto al etanol las ventajas de no inducir depresión sobre el SNC y de no necesitar monitorización de la concentración del fármaco puesto que su dosificación es mucho más simple que en el caso del etanol. Genera menor carga para enfermería y pudiera disminuir la necesidad de ingreso en UCI y de indicación de hemodiálisis⁽⁵⁾. Ante un brote epidémico, con varios intoxicados atendidos en el mismo centro, la simplicidad de dosificación del fomepizol, la ausencia de necesidad de monitorizar la concentración plasmática del antídoto y la potencial reducción en las indicaciones de la hemodiálisis, representarían una ventaja frente al etanol, especialmente si las técnicas analíticas o dialíticas no están disponibles.

Respecto al etanol, el fomepizol tiene el inconveniente de su elevado coste de compra, de su menor disponibilidad (medicamento extranjero) y de la menor experiencia clínica en nuestro medio.

A día de hoy no hay ningún estudio clínico publicado que haya comparado la eficacia y seguridad del fomepizol respecto al etanol.

6.- TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION POR METANOL

6. 1.- Medidas sintomáticas y de soporte general

Corregir la acidosis metabólica con bicarbonato sódico, preferentemente 1 molar, hasta que

el pH sea y se mantenga $> 7,20$. Las dosis de bicarbonato necesarias pueden llegar a superar los 1.000 mEq/24 horas y su administración obliga a un control estricto de la kaliemia. Hay que mantener una correcta hidratación del intoxicado sin forzar hipervolemia ni diuresis forzada.

Los casos graves, con coma o convulsiones, pueden evolucionar con edema cerebral, por lo que se adoptarán medidas preventivas de enclavamiento (restricción hidrosalina, cama a 45°). La posible indicación de una TC craneal, de un Doppler Transcraneal, o incluso, la colocación de un sensor de PIC, no debe retrasar el inicio de los antidotos ni de la hemodiálisis.

Muchos pacientes graves hacen insuficiencia respiratoria (por el coma y/o la broncoaspiración), por lo que habrá de prever medidas de soporte respiratorio.

La administración de folinato cálcico (Folidan®) — (o en su defecto ácido fólico; Lederfolin®) — a altas dosis: 50 mg cada 4 horas (iv, con 100 ml de suero glucosado), durante 24 horas, parecer prevenir las secuelas oculares. También se administrará piridoxina (vit B6) 100 mg/iv/6h puesto que la mayoría de estos pacientes son alcohólicos crónicos. No debemos olvidar que el tratamiento concomitante con etanol puede deprimir el nivel de conciencia aumentando el riesgo de broncoaspiración y de hipoventilación alveolar.

6. 2.- Prevención de la absorción digestiva

Los enfermos acostumbran a llegar más de 2-3 horas después de la ingesta, por lo que los

eméticos o el lavado gástrico (preferible) ya no están justificados.

El carbón activado y los catárticos son ineficaces y no deben administrarse.

6. 3.- Medidas para frenar la metabolización del metanol

Dado que la toxicidad del metanol es secundaria a su metabolización, mediante la ADH, a ácido fórmico; es necesario inhibir esta enzima. Para esto, disponemos de dos opciones: administrar etanol (alcohol etílico) como inhibidor competitivo del metanol frente a la ADH, o bien, un inhibidor específico de la ADH que es el fomepizol. Hay autores que actualmente consideran como primera opción el empleo de fomepizol⁽⁷⁾; el etanol sería de elección en los casos que no dispongamos de fomepizol.

Si hay criterios de indicación de estos antidotos, es muy importante iniciarlos cuanto antes, aunque no se tenga confirmación analítica de la presencia de metanol.

INDICACION: Todo paciente con posibilidad de haber ingerido en las últimas 24 horas más de 10 mL de metanol, en particular si presenta:

- Síntomas extradigestivos sin otra causa justificada (alteración de la conciencia, de la conducta o visuales, papiledema en el fondo de ojo); y/o
- Acidosis metabólica (Exceso de base $< - 5$ mmol/L, y/o anion gap > 30 mEq/L) o

- Osmol gap (hueco osmolar) > 15 mOsm/L
o
- Metanol > 0,2 g/L (>20 mg/dL)
- Osmol gap > 20 mOsmol/L; o
- Metanol > 0,5 g/L

El tratamiento se suspenderá si la concentración de metanol es inferior a 0,2 g/L (<20mg/dL) o si el hueco osmolar permite calcular que el metanol es inferior a la mencionada cifra.

6. 4.- Medidas para aumentar la eliminación del metanol

La más simple y eficaz es la HD. Hay que tener en cuenta que el ácido fórmico es muy neurotóxico y que sus lesiones son irreversibles. La diálisis tiene capacidad extractiva tanto del metanol como del ácido fórmico, al tiempo que contribuye a normalizar la homeostasis. Su inicio es muy urgente y si se reúnen criterios clínicos o biológicos de gravedad, no es necesario esperar a disponer de la concentración plasmática de metanol para indicar la HD.

INDICACIÓN: Todo paciente con sospecha razonable de haber ingerido más de 10-20 mL de metanol y que presenta:

- Síntomas extradigestivos sin otra causa justificada (trastornos de la conciencia, conducta o visuales), papiledema, signos clínicos de gravedad o deterioro de sus signos vitales; y/o
- Acidosis metabólica (Exceso de base < -10 mmol/L, y/o anion gap > 35 mEq/L), especialmente si es refractaria al tratamiento con bicarbonato o cursa con pH < 7,10; o

La HD suele ser de duración prolongada e ininterrumpida, hasta comprobar que el hueco aniónico es normal, que la acidosis se mantiene corregida sin ayuda de bicarbonato o que el metanol es < 0,1 g/l. A título orientativo se puede hacer el siguiente cálculo de duración de la HD en función de la metanolemia;

0,5-1 g/L,	4 horas de HD
1-2 g/L,	5 horas de HD
2-3 g/L,	6 horas de HD
3-4 g/L,	7 horas de HD
4-5 g/L,	8 horas de HD

La presencia de acidosis metabólica es muy importante para decidir la hemodiálisis, ya que si la ingesta ha sido fraccionada o hace muchas horas que se ha producido, el metanol se habrá metabolizado y el paciente estará acidótico por los metabolitos que son los que le pueden producir la muerte o a dejar secuelas oculares o neurológicas irreversibles. Por tanto, un paciente acidótico debe dializarse aunque tenga menos de 0,1 g/L de metanol en sangre. La presencia de insuficiencia renal o hepática, refuerza la indicación de hemodiálisis.

La extracción de metanol con diálisis peritoneal, hemofiltración o hemodiafiltración es muy lenta y no debe indicarse a menos que no pueda practicarse la HD. La realización de hemoperfusión con carbón activado es totalmente ineficaz.

7.- TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION POR ETILENGLICOL

7.1.- Medidas sintomáticas y de soporte general

Corregir sin demora la acidosis metabólica con bicarbonato sódico, preferentemente 1 molar, hasta que el pH sea $> 7,20$. Es posible que necesite más de 1.000 mEq de bicarbonato en las primeras 24 horas. Mantener una correcta hidratación del paciente sin forzar hipervolemia ni intentar diuresis forzada.

Los casos graves (con coma o convulsiones) pueden acompañarse de edema cerebral, por lo que adoptarán medidas preventivas de enclavamiento. Los casos graves acaban desarrollando con frecuencia insuficiencia respiratoria multifactorial, por lo que se preverá la posible necesidad de asistencia respiratoria.

Si existe antecedente de alcoholismo, frecuente en muchos de estos pacientes, se administrarán los polivitamínicos habituales (en particular, 100 mg/día de tiamina y 200 mg/día de piridoxina). Algunos autores han sugerido administrar siempre estos dos fármacos, que actuarían antidóticamente, al aumentar la degradación del ácido glioxílico⁽⁸⁾.

Realizaremos calcemia y magnesemia, en particular si hay signos de tetania o convulsiones. Suministrar gluconato o cloruro cálcico y sulfato magnésico si las cifras son muy bajas ($\text{Ca}^{++} < 0,60$ mmol/l) y/o si el paciente presenta manifestaciones atribuibles a estos trastornos electrolíti-

cos. El aporte de bicarbonato puede ir disminuyendo aún más las concentraciones de Ca^{++} . Las convulsiones pueden ser tratadas además con benzodiazepinas.

7. 2. Prevención de la absorción digestiva

Igual que en el caso del metanol (apartado 6.2 de este capítulo).

7. 3. Medidas para frenar la metabolización del etilenglicol

Igual que en el caso del metanol (apartado 6.3 de este capítulo).

La semivida de eliminación del etilenglicol es más corta y su aclaramiento corporal mayor que en el caso del metanol. Por ello, es probable que el tratamiento con etanol o fomepizol sea más breve. Como en el caso del metanol, son los criterios clínicos y biológicos los que indican la realización del tratamiento antidóptico, sin que sea imprescindible disponer de la concentración plasmática de etilenglicol. En el caso del etilenglicol no hay manifestaciones oculares pero en cambio la hipocalcemia es frecuente, y estos hechos deben ser tenidos en cuenta al valorar la indicación del tratamiento con etanol o fomepizol.

Si se indica tratamiento antidóptico, se suspenderá si la concentración de etilenglicol es inferior a 0,2 g/L o si el hueco osmolar permite calcular que el etilenglicol es inferior a esta cifra.

7. 4. Medidas para aumentar la eliminación del etilenglicol

Igual que en el caso del metanol (apartado 6.4 de este capítulo).

La semivida de eliminación del etilenglicol es más corta y su aclaramiento corporal mayor que en el caso del metanol. Por ello, es probable que haya menos indicaciones de HD que en el caso del metanol y nunca se indicará una HD si no hay manifestaciones clínicas. Como en el caso del metanol, son los criterios clínicos y biológicos los que indican la realización de esta técnica, sin que sea imprescindible disponer de la concentración plasmática de etilenglicol. En el caso del etilenglicol no hay manifestaciones oculares pero en cambio la hipocalcemia y la insuficiencia renal son frecuentes, y estos hechos deben ser tenidos en cuenta al valorar la indicación del tratamiento con HD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nolla J, Nogué S, Marruecos L, Palomar M, Martínez J. Intoxicación por metanol y etilenglicol: Estudio de 18 observaciones. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 121-125.
2. Brent J, McMartin K, Phillips S, et al. Fomepizol for the treatment of ethylene glycol poisoning. *N Eng J Med* 1999; 340: 832-838.
3. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizol for the treatment of methanol poisoning. *N Eng J Med* 2001; 344: 424-429.
4. Mégarbane B, Borron SW, Trout H, et al. Treatment of acute methanol poisoning with fomepizole. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1370-1378.
5. Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intens Care Med* 2005; 31: 189-195.
6. Ries NL, Dart RC. New developments in antidotes. *Med Clin North Am* 2005; 89: 1379-1397.
7. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's. Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, 2005; 266-7 y 2590-1.
8. Marruecos L, Morán I, Net A. Tratamiento de las intoxicaciones por metanol y etilenglicol. En: Net A, Marruecos L. *Intoxicaciones agudas graves*. Ars Medica, Barcelona, 2006; 279-286.

INTOXICACIÓN POR INGESTA DE PRODUCTOS CÁUSTICOS

Nogué S, Rovira E.

1.- INTRODUCCIÓN

Los productos cáusticos son un conjunto de sustancias caracterizadas por su capacidad corrosiva al contactar con la piel y las mucosas. Pueden ser ácidos, álcalis o productos fuertemente oxidantes. Se encuentran muy presentes en la industria, pero también en el hogar, siendo éste último el lugar donde se producen la mayoría de las exposiciones tóxicas a estos agentes. Las intoxicaciones por cáusticos no son frecuentes, pero puede ser graves e incluso mortales, sobre todo en caso de ingesta, accidental o suicida. Algunos cáusticos, además de las acciones locales por contacto, tienen también efectos sistémicos muy graves.

2.- DISPONIBILIDAD

Hay muchos cáusticos presentes en los hogares, formando parte sobre todo de productos de limpieza⁽¹⁾. En general se presentan en forma líquida, pero algunos agentes pueden ser sólidos y actuar como cáusticos al contactar con el agua de las mucosas. En la Tabla 1 se enumeran alguno de los cáusticos más frecuentes implicados en estas intoxicaciones.

3.- FISIOPATOLOGIA

La soluciones con un pH < 2 o superior a 12 son muy corrosivas⁽²⁾. Los álcalis producen

una necrosis licuefactiva. Los ácidos inducen una necrosis coagulativa. Las trombosis de los pequeños vasos, las reacciones exotérmicas locales. Más tarde, las infecciones bacterianas contribuyen a empeorar las lesiones y el estado del paciente.

Tras contactar con un cáustico, la lesión tisular es casi inmediata, pero puede progresar durante varias horas y alcanzar su máximo en 4-7 días⁽³⁾. El depósito de colágeno no se inicia hasta las 2 semanas, por lo que las retracciones comienzan a las 3-4 semanas y pueden progresar durante varios meses. Según su localización, la propia retracción induce un reflujo gastresofágico que puede acelerar la formación de estenosis.

4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dependiendo del tipo de cáustico y de la cantidad ingerida, los pacientes pueden aquejar odinofagia, disfagia, dolor retroesternal y epigastralgia. Las náuseas son frecuentes y en los vómitos puede haber contenido hemático.

La tos y la disfonía sugieren un paso del cáustico a la vía respiratoria, lo que empeora el pronóstico por las complicaciones respiratorias (broncoaspiración y obstrucción de la vía respiratoria alta)^(4,5). El mal estado general, la hipoten-

TABLA I
PRODUCTOS CÁUSTICOS

UBICACIÓN	PH	AGENTE	APLICACIÓN
Hogar	Ácidos	Clorhídrico (sulfumán)	Limpia-sanitario
		Sulfúrico	Desatascador
	Álcalis	Hipoclorito sódico (lejía)	Limpia-suelos. Limpia-sanitario
		Hidróxido sódico (sosa cáustica)	Detergente y abrillantador de lavavajillas a máquina. Desatascador
		Amoníaco	Limpia-superficie
		Fosfato sódico	Detergente de lavavajillas a máquina
Industria	Ácidos	Sulfúrico	Batería de coche
		Fluorhídrico	Decapante
		Nítrico	Agua fuerte
		Nítrico + Clorhídrico	Agua regia
	Álcalis	Hidróxido cálcico	Cemento
	Oxidantes	Peróxido de hidrógeno (agua oxigenada)	Blanqueante, Cosmética capilar

sión arterial y el shock sugieren una perforación gástrica (Figura 1). La perforación esofágica es excepcional.

A la exploración física pueden observarse lesiones en los labios (quemaduras químicas) y ulceraciones en la cavidad orofaríngea (Figura 2). La presencia de roncus y sibilantes sugiere una aspiración del producto cáustico, de saliva o de líquidos administrados tras la ingesta. Un

abdomen doloroso en epigastrio confirma la ingesta y un vientre en tabla sugiere la perforación gástrica.

Algunos cáusticos tienen efectos sistémicos. El más importante de ellos es el ácido fluorhídrico, cuya capacidad para quelar iones calcio y magnesio es tan potente, que los trastornos iónicos que genera pueden inducir parada cardíaca en pocas horas⁽⁶⁾.

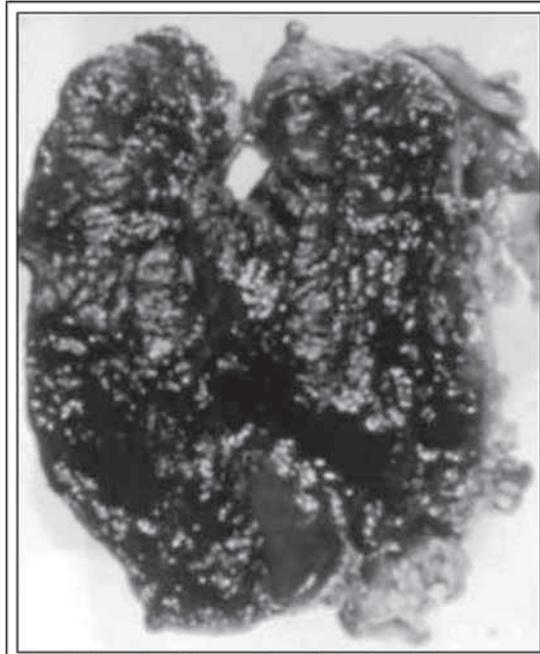


Figura 1.- Necrosis gástrica con perforación, tras ingesta de amoníaco (Imagen necrópsica, cortesía del Dr. Pere Sanz).

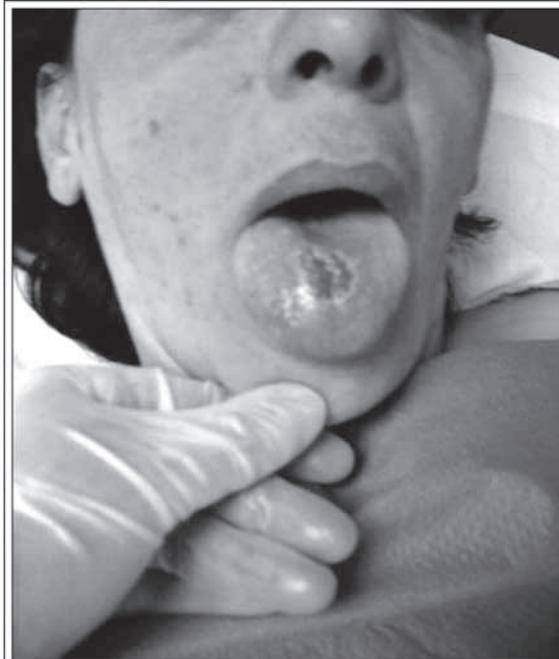


Figura 2.- Quemadura lingual tras la ingesta de un producto cáustico

5.- ENDOSCOPIA DIGESTIVA

La endoscopia digestiva es la exploración clave en la valoración diagnóstica, evaluación de gravedad lesional, pronóstico y tratamiento del paciente que ha ingerido un cáustico ⁽⁷⁾. Su indicación se realiza tras la ingesta de un cáustico, en la que las características de la misma (tipo de corrosivo, cantidad ingerida, intencionalidad suicida) o el estado del paciente (lesiones orofaríngeas, disfagia, dolor torácico o abdominal) sugieran una ingesta significativa o lesional de un producto cáustico. Un 10-30% de pacientes sin lesiones orofaríngeas tienen lesiones esofágicas, debido a que el paso por la cavidad oral puede ser muy rápido y los esfínteres esofágicos pueden haberse espasmodizado, lo que prolonga el contacto del cáustico con la mucosa esofágica. Un 70% de los pacientes con lesiones orofaríngeas tienen una endoscopia normal, porque no han llegado a ingerir el cáustico. La clasificación de los hallazgos endoscópicos se muestra en la Tabla 2 ⁽⁸⁾.

La única contraindicación para la endoscopia digestiva es la perforación esófago-gástrica. La

exploración puede tener que suspenderse si en el curso de la misma se hallan lesiones susceptibles de perforarse (grado III).

6.- OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La radiografía de tórax permite descartar las complicaciones respiratorias y la perforación esofágica (neumomediastino) y la radiografía de abdomen descarta la perforación gástrica (neumoperitoneo).

La analítica general puede mostrar, en los casos graves, indicios de un proceso reactivo sistémico (leucocitosis, aumento de la PCR). A pesar del carácter ácido o base de estos productos ingeridos, no suele haber alteraciones del pH en sangre y, si se encuentran, suele ser una acidosis metabólica en la que debe descartarse la perforación digestiva y el inicio de un shock distributivo.

Una laringoscopia permite evaluar lesiones glóticas y epiglóticas, sobre todo en pacientes con tos y disfonía; si se encuentran lesiones de III grado en la hipofaringe, la endoscopia digestiva

TABLA II
CLASIFICACIÓN DE ZARGAR DE LESIONES ENDOSCÓPICAS TRAS INGESTA DE CÁUSTICOS

Grado 0	Ausencia de lesiones
Grado I	Edema e hiperemia de la mucosa
Grado IIa	Ulceración de la mucosa, localizada y superficial. Friabilidad. Ampollas. Hemorragias
Grado IIb	Grado IIa con ulceración profunda o circunferencial (Figura 3)
Grado IIIa	Úlceras múltiples y áreas de necrosis
Grado IIIb	Necrosis extensa

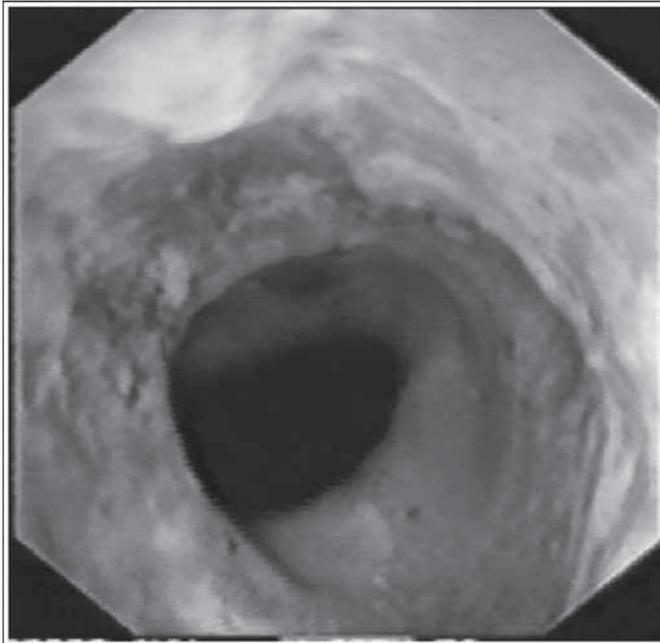


Figura 3.- Lesiones endoscópicas esofágicas tras la ingesta de lejía, en grado IIb de la clasificación de Zargar (Imagen cortesía del Dr. Josep M^o Bordas)

estaría contraindicada. Una broncoscopia puede ser necesaria para valorar lesiones de vía aérea en los casos en que los pacientes presentan síntomas respiratorios.

7.- TRATAMIENTO

Tras el contacto oral con un cáustico, deben escupirse de inmediato los restos que quedasen en la boca, enjuagando repetidamente con agua fría. Si ha contactado con la piel o la mucosa ocular, se aplicará rápidamente agua corriente y fría durante unos 15 minutos⁽⁹⁾.

Si se ha producido la ingesta de cáustico, además de lo anterior, se diluirá el producto ingiriendo de inmediato agua o leche frías, unos 250-500 mL, siempre y cuando el paciente pueda deglutir correctamente, ya que en caso con-

trario se podría inducir una broncoaspiración iatrogénica. Esta dilución del cáustico no tiene un beneficio demostrado, pero es recomendada por la mayoría de autores, siempre que se realice en los primeros minutos. Nunca se provocará el vómito ni se intentará neutralizar químicamente el cáustico. En el Hospital, si hace menos de una hora de la exposición, puede evaluarse la indicación de la descontaminación cutánea y ocular y la dilución del cáustico con agua albuminosa. No se colocarán sondas gástricas, ni se realizará el lavado gástrico ni se administrará carbón activado. Las exposiciones a ácido fluorhídrico requieren un estricto control iónico, reposición de calcio y magnesio si precisa y monitorización electrocardiográfica.

Los hallazgos endoscópicos permiten indicar las siguientes pautas de tratamiento:

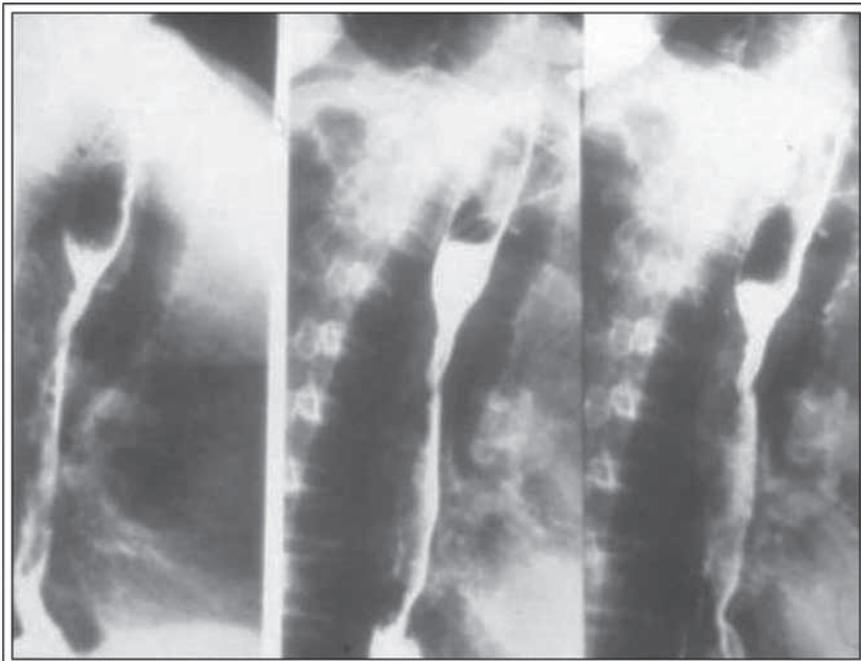


Figura 4.- Tránsito esofágico con sulfato de bario, mostrando estenosis esofágica como secuela de ingesta de lejía

- Grado 0: Alta sin tratamiento
- Grado I: Alta con protección gástrica (inhibidor bomba protones)
- Grado IIa: Ingreso para observación. Dieta famis. Hidratación parenteral. Protección gástrica (inhibidor bomba protones). Reevaluación a las 72 horas.
- Grado IIb y IIIa: Ingreso para tratamiento. Dieta famis. Nutrición parenteral. Protección gástrica (inhibidor bomba protones). Corticoides. Antibióticoterapia de amplio espectro.
- Grado IIIb: Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos. Dieta famis. Nutrición parenteral. Protección gástrica (inhibidor bomba protones). Corticoides. Antibióticoterapia de amplio espectro. Evaluar tratamiento quirúrgico⁽¹⁰⁾.
- Perforación esofágica o gástrica: Tratamiento quirúrgico urgente.

La antibioticoterapia de amplio espectro y los corticoides (metilprednisolona 60 mg/día durante 3 semanas), tiene como objetivo la reducción de secuelas en forma de estenosis. Su eficacia no está demostrada⁽¹¹⁾, pero la mayoría de autores recomiendan su utilización en lesiones de grado IIb o III (Figura 3)⁽¹²⁾. Algunos estudios han mostrado que la colocación de stents de silicona en el esófago, previene las estenosis en los niños⁽¹³⁾.

8.- PRONÓSTICO

En nuestro medio, los factores que se asocian a la presencia de lesiones digestivas graves tras la ingesta de cáusticos son la ingesta voluntaria, la afectación orofaríngea, la presencia de manifestaciones clínicas al ingreso y la ingesta de lavavajillas y detergentes para lavar a máquina⁽¹⁴⁾.

El mejor índice pronóstico del paciente lo ofrece la endoscopia. Las lesiones de grado I tienen un pronóstico excelente. El 33% de las de grado II y el 80% de las de grado III se estenosan. La mortalidad sólo aparece en las lesiones de grado III.

9.- SECUELAS

La más frecuente es la estenosis esofágica tras la ingesta de lejía. Los síntomas suelen iniciarse al mes de la ingesta y van progresando durante varios meses. La estenosis gástrica es también posible, pero de forma mucho menos frecuente y con síntomas de inicio más tardío. Un estudio radiológico con sulfato de bario, confirmaría la sospecha diagnóstica (Figura 4). El carcinoma esofágico o gástrico es una secuela aun más tardía, poco frecuente pero posible, lo que obliga a un seguimiento periódico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Mencías E. Intoxicación por cáusticos. *Anales Sis San Navarra* 2003; 26 (sup 1): 191-207.
2. Ramasamy K, Gumaste VV. Corrosive ingestion in adults. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 119-124.
3. Mattos GM, Lopes DD, Mamede RC, Ricz H, Mello-Filho FV, Neto JB. Effects of time of contact and concentration of caustic agent on generation of injuries. *Laryngoscope* 2006; 116: 456-460.
4. Turner A, Robinson P. Respiratory and gastrointestinal complications of caustic ingestion in children. *Emerg Med J* 2005; 22: 359-361.
5. Tibballs J, Cathie R, Buist M, Shimizu K, Stokes K, Millar J. Upper airway obstruction caused by ingestion of concentrated acetic acid. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34: 379-381.
6. Holstege C, Baer A, Brady WJ. The electrocardiographic toxidrome: the ECG presentation of hydrofluoric acid ingestion. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 171-176.
7. Poley JW, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Dees J, Hartmans R, Tilanus HW, Siersema PD. Ingestion of acid and alkaline agents: outcome and prognostic value of early upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 372-377.
8. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 165-169.
9. Salzman M, O'Malley RN. Updates on the evaluation and management of caustic exposures. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25: 459-476.
10. Ertekin C, Alimoglu O, Akyildiz H, Guloglu R, Taviloglu K. The results of caustic ingestions. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1397-400.
11. Pelclová D, Navrátil T. Do corticosteroids prevent oesophageal stricture after corrosive ingestion?. *Toxicol Rev* 2005; 24: 125-129.
12. Boukthir S, Fetni I, Mrad SM, Mongalgi MA, Debbabi A, Barsaoui S. High doses of steroids in the management of caustic esophageal burns in children. *Arch Pediatr* 2004; 11: 13-17.
13. De Peppo F, Zaccara A, Dall'Oglio L. Stenting for caustic strictures. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 54-57.
14. Núñez O, González-Asanza C, de la Cruz G, Clemente G, Bañares R, Cos E, Menchen P. Estudio de los factores predictivos de lesiones digestivas graves tras la ingesta de cáusticos. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 611-614.

INTOXICACIÓN AGUDA POR RATICIDAS

Nogué S, Garriga S.

1.- INTRODUCCIÓN

Los raticidas o rodenticidas son un conjunto de productos que tienen como finalidad la erradicación de roedores y, por extensión, la de otros animales vertebrados indeseables ⁽¹⁾.

Se clasifican en tres grupos: gaseosos, minerales y orgánicos. Entre los gaseosos destacan el ácido cianhídrico y el bromuro de metilo; entre los minerales, el arsénico, el fósforo, el talio, el bario y el flúor, y entre los orgánicos, unos de origen natural, como la estricnina, y otros sintéticos, como los cumarínicos ⁽²⁾. En este capítulo se

va a hacer referencia al fósforo y sus derivados, al talio y a los cumarínicos. Otros raticidas (arsénico, etc.), que tienen también otras aplicaciones, son descritos en otros capítulos.

2.- FÓSFORO Y FOSFUROS

El fósforo rojo y el negro no se absorben por vía oral y, por ello, son poco tóxicos. En cambio, el denominado fósforo amarillo o blanco es un tóxico protoplasmático muy potente (la dosis tóxica es de sólo 15 mg) que causa una lesión multisistémica. El fósforo blanco ha sido implicado también como arma química (Figura 1).



Figura 1. Fósforo blanco

Una ingesta de fósforo blanco inferior a 1 g puede ir seguida de manifestaciones digestivas intensas: náuseas, vómitos, dolores abdominales, diarrea y, en ocasiones, hematemesis y rectorragias, por lesiones agudas gastroduodenales. Las pérdidas digestivas pueden ser suficientes para causar trastornos electrolíticos e hipovolemia. El fósforo tiene toxicidad miocárdica directa. La insuficiencia renal aparece por hipoperfusión y por lesión tubular directa.

La fase inicial dura de 8 a 24 h, y en ella puede fallecer el 25% de los pacientes, mientras que el 33% se recupera por completo. El resto entra en un período de mejoría aparente de 2-4 días, durante el cual se puede objetivar citólisis hepática, que es el marcador pronóstico.

La última fase aparece en los casos graves y se caracteriza por ictericia, hepatomegalia, oligoanuria, trastornos de la conducta y coma. La afección neurológica se debe a la toxicidad directa del fósforo, pudiendo añadirse después la encefalopatía hepática. El 25% de los pacientes pueden fallecer por fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada (CID). La mortalidad global es del 15% para los que han ingerido menos de 0,8 g y superior al 90% en los que han tomado más de 1,5g⁽³⁾.

El fósforo no tiene antídoto. El tratamiento se basa en practicar un vaciado de estómago lo más rápido y completo posible, compensar las pérdidas hidroelectrolíticas y corregir sintómicamente los efectos sistémicos. El lavado gástrico debe practicarse siempre, incluso como medida complementaria del emético, y seguirse de la administración de carbón activado y, si no hay dia-

rrreas copiosas espontáneas, de un purgante. Algunos autores han propuesto la práctica precoz de hemoperfusión o exanguinotransfusión (en particular en niños), para los casos muy graves. La insuficiencia hepática grave puede ser tributaria de trasplante hepático.

Entre los fosfuros destaca el de cinc, cuya dosis letal se estima en 40 mg/kg. Este produce un cuadro clínico parecido al del fósforo blanco, con la peculiaridad de que al contactar con el ácido clorhídrico del estómago se produce hidrógeno fosforado, que es un gas irritante para las vías respiratorias y capaz de provocar convulsiones. El fosfuro de aluminio, raticida de uso tradicional en algunas regiones españolas, es también muy tóxico. El tratamiento de estos fosfuros es el mismo que se ha descrito para el fósforo, careciendo así mismo de antídoto.

3.- TALIO

El talio es un metal usado en la industria del vidrio y joyería, pero no suele ser origen de intoxicaciones profesionales. La mayoría de las intoxicaciones descritas en la literatura y vividas en nuestro medio se han producido con formulaciones preparadas para uso agrícola y, muy en particular, con el sulfato de talio. Este producto, que tuvo en su momento también indicaciones médicas (tiña, enfermedades venéreas, etc) y como depilatorio, adquirió gran popularidad como rodenticida en forma de cebo. En los últimos años, al constatar el riesgo que comporta su ingesta, accidental o suicida, se ha ido restringiendo su utilización como rodenticida, estando prohibida su comercialización en muchos países, entre ellos España.



Figura 2.- Alopecia parcial a los 15 días postintoxicación aguda voluntaria por sulfato de talio

En la práctica, el talio sólo produce intoxicaciones cuando es ingerido por vía oral, aunque podría absorberse también a través de la piel. Tiene un amplio volumen de distribución en el organismo, con un tropismo hacia el sistema nervioso; se excreta en parte por la bilis y tiene recirculación enterohepática, siendo mayoritariamente eliminado a través del riñón.

El talio es un citotóxico directo, que consigue entrar en las células gracias a que su estructura electrónica periférica es idéntica a la del potasio. Interfiere sistemas enzimáticos que contienen grupos sulfhidrilos, especialmente en la cadena mitocondrial. La dosis tóxica es de unos 4 mg/Kg y la potencialmente mortal es a partir de los 10 mg/Kg.

Las manifestaciones clínicas iniciales en caso de intoxicación suelen localizarse en el tubo di-

gestivo, en forma de náuseas, vómitos, diarreas y dolores abdominales. A partir de las 48-72 horas aparecen manifestaciones neurológicas, que son las que confieren gravedad al cuadro: se inician por un síndrome polineurítico de las extremidades inferiores, con predominio sensitivo y marcada hiperpatía; el síndrome puede progresar en forma ascendente hasta llegar a afectar a los pares craneales y al resto del sistema nervioso central (insomnio, irritabilidad, convulsiones y coma), pudiendo causar la muerte del paciente ⁽⁴⁾. Son posibles las secuelas neurológicas ⁽⁵⁾. Al cabo de una semana es cuando aparece un signo casi patognomónico de esta intoxicación: la caída del cabello en forma de alopecia parcial (Figura 2).

El tratamiento se basa en una descontaminación digestiva precoz (ipecaquana o lavado gástrico). El azul de prusia se ha mostrado como un

quelante digestivo muy eficaz, aunque de no disponerse del mismo puede ser sustituido perfectamente por carbón activado. Es muy importante la administración de sales de potasio y realizar una diuresis forzada neutra para facilitar tanto la salida de talio del interior de las células como su excreción renal, por lo que se administrará hidratación parenteral con suplementos de cloruro potásico ⁽⁶⁾.

Aunque el talio es hemodializable, su alto volumen de distribución y su intensa fijación tisular hacen que esta técnica sea poco rentable y que deba contemplarse sólo en intoxicaciones muy graves, atendidas precozmente o que cursen con insuficiencia renal.

3.- CUMARÍNICOS O ANTIVITAMINAS K

En España hay registrados 9 raticidas de este tipo. Unos son derivados de la 4-hidroxycumarina (bradifacoum, bromadiolona, cumatetralilo, difetialona, difenacoum, flo-coumafén y warfarina) y otros de la indano-1,3-diona (difacinona y clorofacinona). El mecanismo de todos ellos se basa en la unión a un receptor proteico de los hepatocitos, el mismo que la vitamina K, impidiendo así la incorporación de ésta al interior de la célula hepática y, por consiguiente, la síntesis de los factores de coagulación que dependen de ella (II, VII, IX y X).

Se absorben con facilidad en el estómago, duodeno y yeyuno, en menos de 6 h; circulan en un 99% unidas a la albúmina y son metabolizadas en el hígado.

Tras la ingesta oral pueden aparecer náuseas y vómitos y, después de un intervalo libre de 36-48h, iniciar una diátesis hemorrágica en forma de petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias, hematurias y riesgo de hemorragias internas.

Una vez confirmada la ingesta deben establecerse controles del tiempo de protrombina cada 12-24 h durante 48-72 h. El tratamiento se basa en la descontaminación digestiva habitual (vaciado gástrico, carbón activado) y el inicio de fitomenadiona. En caso de objetivarse un tiempo de protrombina inferior al 10% y/o diátesis hemorrágica, se administrará vitamina K por vía intravenosa (preferiblemente la fitomenadiona, 10 mg/12 h) y transfusión de plasma fresco.

Recientemente se han comercializado raticidas a base de hidroxycumarinas con una vida media muy larga, como el brodifacoum, que producen una coagulopatía rápida e intensa que puede prolongarse semanas y que obligan a un tratamiento prolongado con vitamina K por vía oral ⁽⁷⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Nogué S. Intoxicaciones por productos agrícolas. En: Rozman C. Tratado de Medicina Interna. Elsevier, Madrid, 2004; 1617-1622
2. Reigart JR, Roberts JR. Reconocimiento y manejo de los envenenamientos por pesticidas. Disponible en: <http://www.epa.gov/pesticides/safety/healthcare>
3. Fernández OU, Cañizares LL. Acute hepatotoxicity from ingestion of yellow phosphorus-containing fireworks. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21:139-142.
4. Sarmiento J, García-Díez AI, Nogué S. Mujer de 57 años con dolor, parestesias y debilidad progresiva en las extremidades. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 346-352.
5. Reed D, Crawley J, Faro SN, et al. Thallotoxicosis: acute manifestations and sequelae. *JAMA* 1983; 183: 96-102.
6. Nogué S, Mas A, Parés A, et al. Acute thallium poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982-83; 19: 1015-1021.
7. Spahr JE, Maul JS, Rodgers GM. Superwarfarin poisoning : A report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2007; 82: 656-660.

INTOXICACIONES POR ANIMALES VENENOSOS

Martín-Sierra MC, Nogué S.

1.- INTRODUCCIÓN

En la naturaleza existe un gran número de especies animales (Tabla 1), cuya picadura o mordedura puede comportar la inoculación de veneno, capaz de generar alteraciones estructurales y funcionales, habitualmente muy leves, pero que en ocasiones pueden generar un fracaso orgánico o multiorgánico que motiven el ingreso del paciente en la UCI⁽¹⁾.

Las manifestaciones clínicas originadas por este tipo de animales venenosos puede oscilar desde una reacción local mínima hasta un cuadro de anafilaxia que termine con la vida del paciente⁽²⁾. La gravedad de estos cuadros viene además marcada por una serie de factores que se resumen en la Tabla 2⁽³⁾.

2.- ARTROPODOS PICADORES⁽⁴⁾

2.1.- ESCORPIONES

De las 7 especies de alacrán o escorpión que habitan en la península ibérica, la única capaz de ocasionar accidentes es el *Buthus occitanus* (escorpión campestre amarillo, Figura 1). Su picadura produce un cuadro local por la acción de proteínas citotóxicas y la

serotonina (dolor muy intenso, urente, irradiado, mácula eritematosa centrada por el estigma de inoculación, edema, eritema e hipertermia local y en ocasiones escara negruzca sobre la lesión). Puede presentarse clínica general provocado por la acción de las neurotoxinas, que tarda aproximadamente una hora en desarrollarse, y que consistente en inquietud, prurito nasal, epífora, hipertensión arterial, sialorrea, parestias, alteraciones cardio-respiratorias, neuromusculares, digestivas y urogenitales.

El tratamiento consiste en la limpieza y desinfección de la herida, inyección de anestésico local alrededor de la picadura, medidas físicas antiedema (elevación de la extremidad, crioterapia local no directa), antiinflamatorios y profilaxis antitetánica. El empleo de antihistamínicos, corticoides o medidas mayores, vendrá determinado por la clínica del paciente. El suero antiescorpión no se recomienda para la picadura de las especies ibéricas.

2.2.- HIMENÓPTEROS

Es el grupo de mayor gravedad por su capacidad anafiláctica. Sólo en Estados Unidos ocasionan casi el doble de fallecimientos que las mordeduras de serpiente.

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE ANIMALES CAPACES DE INOCULAR SUBSTANCIAS NOCIVAS
(IRRITANTES O VENENOSAS)

ARTRÓPODOS PICADORES	
HIMENÓPTEROS	Avispas, Avispones, Abejas, Abejorros Hormigas picadoras
DÍPTEROS	Moscas: mosca común, moscas hematófagas. Mosquitos: Anopheles, Cules, Aedes, Jejenes, Phlebotomus, Lutzomya, Simulium. Tábanos
ESCORPIONES	Buthus occitanus
ANOPLURA	Pediculus humanus capitis, Pediculus humanus corporis, Pthirus pubis
SIFONÓPTEROS	Pulga común, Tunga penetrans (tungiasis) Xenopsylla cheopis (peste)
ARTRÓPODOS TALADRADORES	
GARRAPATAS: Ixodes ricinus ÁCAROS: Sarcoptes scabiei hominis.	
ARTRÓPODOS MORDEDORES	
HORMIGAS (himenopteros): Hormigas soldado ESCOLOPENDRAS o ciempiés (miriapodos) ARAÑAS: generos Latrodectus (Latrodectus tredecimguttatus o viuda negra), Loxosceles (Loxosceles rufescens o arañas violin) y Lycosa (Lycosa tarentulla).	
ARTRÓPODOS URTICANTES	
LEPIDÓPTEROS (orugas, mariposas) MILPIES o cardadores.	
ARTRÓPODOS VESICANTES	
COLEÓPTEROS: escarabajos, mariquitas HEMÍPTEROS: Chinchas doméstica, chinchas asesinas o reduvios, vinchucas.	
SERPIENTES	
COLÚBRIDOS: Culebra bastarda y culebra de cogulla. VÍBORAS: Víbora áspid, víbora hocicuda y víbora de Seoane. SERPIENTES EXÓTICAS: serpientes de cascabel, cobras, mambas, boomslang, serpientes marinas, búngaros, viboras africanas y asiáticas.	
ANIMALES MARINOS VENENOSOS	
Medusas, hidroideos, falsos corales, fisalias, actinias y anémonas. Escorpénidos y Traquínidos, peces sapo, rayas, peces escorpión...	

TABLA II

FACTORES DE GRAVEDAD EN PICADURAS O MORDEDURAS DE ANIMALES VENENOSOS

EDAD	Los niños, debido a su menor peso, reciben una mayor proporción de veneno.
ESTADO SALUD	Ancianos e inmunodeprimidos, presentan mayor riesgo de complicaciones.
SENSIBILIDAD AL VENENO	Más frecuente en sujetos atópicos o hipersensibles.
SENSIBILIDAD AL ANTÍDOTO	Posible frente al suero antiofídico, antiescorpión o antiarácido.
LOCALIZACION DE LA LESION	Cara, boca o cuello conllevan mayor riesgo de compromiso de la vía respiratoria.
MULTIPLICIDAD DE LESIONES	Implica una mayor gravedad.
REACCIÓN LOCAL	Lesiones necróticas o edemas extensivos que sobrepasen la raíz de la extremidad afecta, se asocian a una mayor gravedad.
TRATAMIENTO CORRECTO	Retraso en la instauración del tratamiento correcto.
REACCIONES ACOMPAÑANTES	Ansiedad, fiebre, náuseas, vómitos y sudoración.

2.2.1.- Avispa (Figura 2); posee un aguijón en el extremo final de su abdomen, que conecta con las glándulas venenosas. Pueden picar varias veces seguidas, sin perder el aguijón y es de reseñar que son mucho más agresivas que las abejas y que su veneno posee una reactividad alérgica y anafiláctica también mayor. Los avispones son de tamaño mayor, pero más inofensivos.

2.2.2.- Abeja (Figura 3); tienen un aguijón arponado, por lo que cuando lo clavan quedan enganchadas a la piel y no pueden soltarse a menos que se desprendan de parte del intestino final junto con el aguijón y la glándula del veneno (esto causará su muerte). Los abejorros son de

mayor tamaño, pero menos agresivos.

2.2.3.- Hormigas picadoras; han desarrollado un aparato inoculador similar al de las avispas, un aguijón y una glándula venenosa. Es el caso de las "hormigas de fuego" (*Solenopsis*) o las "hormigas bulldog" (*Myrmecia gulosa*). Su picadura produce una vesícula dolorosa y pruriginosa que tras unos días se convierte en una escara. Con estas especies el riesgo de reacción anafiláctica es importante.

Respecto a las manifestaciones clínicas originadas por estos himenópteros, señalar que los tóxicos que posee el veneno (histamina, seroto-



Figura 1. *Buthus occitanus*. Tomada de: <http://images.google.es/imgres?imgurl=http://site.voila.fr/bioafb/arachnid/buthoccl.JPG>



Figura 2. *Avispa*. Tomada de: <http://www.marcosgarcia.es/imagenes/avispa.jpg>



Figura 3. Abeja. Tomada de: <http://www.jggweb.com/wp-content/abeja.jpg>

nina, hialuronidasa, bradigininas...) suelen producir reacciones locales intensas iniciadas tras un doloroso pinchazo, edema, picor, habones y pápulas que pueden durar varios días. En raras ocasiones pueden producirse cuadros de neuritis óptica, polineuropatías, miastenia, insuficiencia renal aguda e isquemia renal (por picaduras múltiples), artritis recurrente de pequeñas articulaciones (en manos de apicultores) y reacciones de hipersensibilidad inmediata o shock anafiláctico en personas con hipersensibilidad.

El tratamiento consistirá en la extracción del aguijón, mediante una pinza y sin exprimirlo para no inocular más veneno. La aplicación de calor local parece inactivar las toxinas termolábiles que poseen. La reacción alérgica se controlará con antihistamínicos y corticoides. Para la reacción anafiláctica se empleará adrenalina subcutánea. En el caso de ataque por un

enjambre se recomienda sumergirse en agua para evitar las picaduras. En picaduras múltiples o las que se produzcan en la boca, cara o cuello, que implican una mayor gravedad, el principal paso del tratamiento será, en caso necesario, la liberación de la vía aérea mediante medidas farmacológicas o quirúrgicas. Ante la sospecha de hipersensibilidad, se deberían realizar pruebas inmunológicas séricas o intradérmicas y en caso de positividad, practicar una desensibilización progresiva, así como adiestrar al paciente en la auto-administración de adrenalina y antihistamínicos como primeras medidas de tratamiento urgente.

2.3.- DIPTEROS

No suelen originar complicaciones graves.

2.3.1.- Moscas; Las moscas hematófagas que viven en el entorno rural (mosca de los establos, mosca

borriquera, mosca del carnero) producen picaduras al hombre, con mayor o menor reacción alérgica, pero su importancia radica en que son agentes transmisores de enfermedades, como el carbunco, el botón de oriente y la enfermedad del sueño. Los tábanos son grandes moscas hematófagas, sus picaduras son muy dolorosas y presentan una reacción local intensa que en sujetos hipersensibles puede generalizarse. Otras lesiones que pueden producir las moscas son las miasis debidas a la parasitación de tejidos por las larvas de dípteros, de entre las que destacamos la producida por *Oestrus ovis* ⁽⁵⁾.

2.3.2.- Mosquitos (culícidos); Al picar introducen su probóscide y así entra en contacto su saliva con los tejidos y provoca la reacción alérgica, habitualmente local, pero que en sujetos hipersensibilizados puede desencadenar la aparición de una reacción generalizada hasta con fiebre. La picadura de mosquitos entraña el riesgo de la transmisión de enfermedades (Tabla 3).

2.4.- ANOPLURA

La infestación del hombre se produce por *Pediculus humanus capitis, corporis* y por *Pthirus pubis*. La

transmisión es por contacto interhumano, asociado en ocasiones a la falta de higiene y al hacinamiento. Señalaremos que sus picaduras pueden inocular tres enfermedades graves: Fiebre de las trincheras (*Rochalimaea quintana*), Tifus endémico (*Rickettsia prowazekii*) y Fiebre recurrente (*Borrelia recurrentis*). El diagnóstico es sencillo por simple visión de los piojos y el tratamiento se sigue habitualmente desde atención primaria.

2.5.- SIFONOPTEROS (pulgas)

Al picar inyectan saliva con propiedades anticoagulantes, anestésicas y con capacidad alergénica. La lesión es local y sólo en algunos casos pueden desencadenar un cuadro generalizado de urticaria papulosa (prúrigo estrófulo), por una reacción de tipo retardado (tipo IV). Otro cuadro que puede desarrollar es el de la tungiasis (*Tunga penetrans*) que invade la piel y labra cuevas dérmicas provocando cuadros abscesificantes. El tratamiento consiste en extraer la pulga con una aguja y tratar la infección acompañante.

TABLA III
PRINCIPALES GÉNEROS DE MOSQUITOS Y ENFERMEDADES DE LAS QUE SON VECTORES

ANOPHELES	Paludismo.
CULEX, AEDES	Filariasis, fiebre amarilla, dengue, encefalitis virales, tularemia.
JEJENES (CERATOPOGON, CULICOIDES)	Filarias y virus.
PHLEBOTOMUS, LUTZOMYA	Leishmaniasis (kala-azar, botón de oriente), Enfermedad de Carrión (Bartonelosis)
SIMULIUM	Oncocercosis (ceguera de los ríos)

3.- ARTROPODOS MORDEDORES

3.1.- HORMIGAS (himenópteros)

La especie más común en nuestros bosques, es la hormiga roja (*Formica rufa*), que para defenderse no muerde sino que expele ácido fórmico por el extremo anal de su abdomen. Esta sustancia sólo ocasiona una leve reacción local. ⁽⁶⁾

3.2.- ESCOLOPENDRAS (ciempiés)

Sus fuertes mandíbulas poseen en su extremo distal los conductillos de salida de sus glándulas venenosas. Las lesiones producidas presentan dos claras

punciones hemorrágicas rodeadas de un halo rojo, edema, eritema, prurito y un importante dolor. Pueden aparecer además linfangitis, adenitis regionales y en ciertas ocasiones espasmos musculares.

3.3.- ARAÑAS

Poseen dos apéndices cefálicos denominados quelíceros, que terminan en un colmillo, que a su vez conecta con una glándula de veneno por un fino conducto. Su mordedura provoca una doble lesión puntiforme, cuya separación es de menos de 6 mm (en las especies peninsulares), rodeada de eritema y edema, que con las horas evoluciona a la necrosis central. Existen diferentes tipos de envenenamientos:

3.3.1.- *Loxoscelismo*: *Loxosceles rufescens* (Figura 4), arañas reclusas, pardas o violín. Origi-



Figura 4. Araña reclusa (*Loxosceles rufescens*). Tomada de: <http://images.google.es/imgres?imgurl=http://www.marion.ohio-state.edu/spiderweb/SpiderPictures/Loxoscelidae/Loxosceles%2520rufescens.jpg>



Figura 5. Araña viuda negra (*Latrodectus tredecimguttatus*). Tomada de: http://www.dannedsjur.com/bilder/latrodectus_tredecimguttatus_1.jpg

nan cuadros de edema local intenso, pero escasa necrosis. Se pueden dar casos graves, asociados a especies importadas, con picor, dolor, escozor, edema, eritema, halo azulado perilesional, pápula o bulla que con los días da úlcera gangrenosa extensiva. Es rara la coagulopatía. El tratamiento se basará en el control del dolor, la reacción local y el empleo de dapsona y/o antitoxina de la reclusa marrón (no empleada en nuestro medio).

3.3.2.- Latrodectismo: *Latrodectus tredecimguttatus* (Figura 5), arañas viudas.

El envenenamiento origina cuadros neurotóxicos, inicialmente inaparentes, que tras varias horas inician dolor, calambres, espasmos musculares, cefalea, náuseas, vómitos, salivación, sudoración, febrícula, delirio, hipertensión arterial, lesiones

nefrourológicas, convulsiones y signos de irritación peritoneal. El tratamiento comporta el empleo de gluconato cálcico y la antitoxina frente a estas especies (no empleada en nuestro medio).

3.3.3.- Tarantulismo: *Lycosas* o arañas lobo. Cuadros clínicos leves, con edema, eritema, linfangitis, pequeñas necrosis, febrícula, náuseas y cefalea.

4.- ARTROPODOS TALADRADORES

4.1.- GARRAPATAS

Son ectoparásitos que infestan animales y sólo de forma ocasional al hombre (ganaderos, pastores, cazadores). En España, la especie más común es el



Figura 6. Garrapata. Tomada de: [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/58/Tick_2_\(aka\).jpg](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/58/Tick_2_(aka).jpg)

Ixodes ricinus (Figura 6). Se fijan a la piel mediante su hipostoma, al mismo tiempo que chupa la sangre inocula enfermedades (en nuestro entorno la Fiebre Q por *Coxiella burnetii*; la Fiebre botonosa por *Rickettsia conorii*; la Enfermedad de Lyme por *Borrelia burgdorferi*). Su lesión consiste en una pápula roja, edematosa, en la zona de la picadura. Si al extraerla queda el hipostoma dentro de la dermis, se desarrollan granulomas por cuerpo extraño. Además de las medidas sintomáticas, se recomienda una profilaxis antibiótica con doxiciclina.

4.4.- ACAROS

El *Sarcoptes scabiei* variedad *hominis* es el responsable de la sarna o escabiosis. De su infestación al hombre destacaremos el hecho de su aparición en pequeñas epidemias en el entorno

familiar próximo, escolar o laboral. La clínica viene marcada por un intenso prurito nocturno y por una lesión dérmica característica, el “surco acarino” (se encuentran fácilmente entre los dedos, manos y muñecas, areolas mamarias, genitales, y en los niños en las plantas de pies). En pacientes inmunodeprimidos se da una variante conocida como “sarna Noruega”, más grave, y que puede precisar tratamiento intensivo.

5.- ARTROPODOS URTICANTES ⁽⁷⁾

5.1.- LEPIDOPTEROS (orugas, mariposas)

Destacamos por su abundancia a la procesionaria del pino (*Thaumetopoea pinivora*); es-

tas orugas pueden verse desde finales de abril a principios de julio formando largas filas cuando se desplazan. Al rozar la piel, provocan un intenso dolor con sensación de comezón, seguido de eritema y edema, incluso reacción habonosa urticariforme. En sujetos sensibilizados origina cuadros de conjuntivitis, rinitis y alergias respiratorias con un posible compromiso respiratorio severo. La primera medida del tratamiento consistirá en quitar los pelos para lo que se recomienda el empleo de una tira de esparadrapo que se retirará posteriormente o el lavado inmediato de la ropa.

5.2.- MILPIES (cardadores)

Para su defensa emiten ciertos líquidos repelentes de olor acre (que contienen fenoles, alcaloides, quinonas y terpenos), que tiene propiedades irritantes. El tratamiento se basará en el empleo de antihistaminicos y corticoides.

6.- ARTROPODOS VESICANTES

6.1.- COLEOPTEROS (escarabajos)

Algunos de ellos, como las mariquitas, pueden exudar un líquido amarillento, acre y maloliente por unos pequeños orificios situados en sus patas. Otros, al ser aplastados liberan sus líquidos internos que contienen una sustancia llamada cantaridina y que produce gran irritación de la piel, con formación de vesículas dolorosas y quemantes que pueden persistir semanas, o irritación de mucosas si entra en contacto con ellas. El tratamiento será con empleo de antihistamínicos y corticoides.

6.2.- HEMIPTEROS (chinches)

La chinche doméstica o de las camas y los reduvios, parasitan a humanos. Su picadura es bastante molesta y pruriginosa pero no es vector de transmisión de enfermedades y sólo precisan tratamientos sintomáticos. Las vinchucas, chinches sudamericanas son las responsables de la transmisión de la Enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana.

7.- SERPIENTES

Las mordeduras por serpiente suelen dejar dos lesiones puntiformes, se considera que la distancia entre ellas es un buen indicador del tamaño de la especie. Así, distancias inferiores a los 6 mm serían producidas por ejemplares jóvenes (no por ello de menor riesgo), mientras que distancias mayores serían lesiones producidas por ejemplares adultos. Las especies ibéricas se reflejan en la Tabla 4 (Fig. 7, Fig.8 y Fig.9). En la Tabla 5 se incluyen los diferentes grados de envenenamiento que se pueden alcanzar y el modo de actuación en cada uno de ellos para las especies autóctonas⁽⁸⁾.

El grupo de especies exóticas lo integran serpientes de cascabel, cobras, mambas, boomslang, serpientes marinas, búngaros y víboras (africanas, asiáticas). Son especies muy venenosas, con aparatos inoculadores altamente especializados (denticiones solenoglifas, como muestras víboras, y proteroglifas, con dos colmillos de tamaño medio fijos en posición anterior) y venenos letales, por lo que la sola sospecha de envenenamiento será indicación de ingreso en UCI, aunque hay



Figura 7. Víbora de Seoanei (*Vipera seoanei*). Tomada de: http://www.batraciens-reptiles.com/vipera_seoanei1.jpg



Figura 8. Víbora aspid (*Vipera aspis*). Tomada de: <http://www.herp.it/indexjs.htm?SpeciesPages/ViperAspis.htm>



Figura 9. Víbora hociucuda (*Vipera latastei*). Tomada de: <http://www.mediterranea.org/cae/divulgac/fotos/viperag.jpg>

que recordar que un tercio de las mordeduras pueden ser “secas” es decir sin inoculación de veneno. No incluiremos a boas, pitones o anacondas, puesto que sus mordeduras no inoculan veneno⁽⁹⁾.

Respecto al manejo general de los envenenamientos por serpientes señalaremos⁽¹⁰⁾:

Para reducir la absorción del veneno, se empleará un vendaje compresivo ligero de la zona (con una venda blanda y siguiendo las directrices de los vendajes clásicos, en la denominada Técnica Australiana) y la inmovilización. La elevación de la extremidad y la crioterapia no directa sobre piel disminuyen el edema. No se recomienda el empleo de torniquetes, o el corte y succión posterior de la herida, por el riesgo de difusión

del veneno al torrente vascular o de absorción a través de la mucosa gingival. El empleo de vacuoextractores precisa de una serie de medidas adicionales difíciles de aplicar en la práctica.

Valorar de forma repetida la progresión del daño multiorgánico que puede producirse. Los estudios de sangre y orina han de mantenerse varios días por la posibilidad de desarrollo de cuadros de fallo hepato-renal o alteraciones hemáticas tardías (tras 48 horas).

Explorar las posibles lesiones neurológicas progresivas (con o sin afectación de pares craneales) así como la progresión de los cuadros de citotoxicidad local (mionecrosis extensas y profundas) que en algunos casos pueden ser muy graves, pero nunca se realizarán fasciotomías profilácticas.

TABLA IV

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS ESPECIES VENENOSAS DE OFIDIOS DE LA PENÍNSULA IBÉRICA

COLÚBRIDOS (cabeza oval, con una pupila redondeada y grandes escamas cefálicas que al igual que las del dorso son lisas y dentición Opistoglifa, colmillos al final de la arcada superior externa que contactan con la glándula del veneno).

<p>Culebra de cogulla (Macropodon cucullatus)</p>	<p>Pupila verticalmente oval. Distribuida por la mitad meridional de la península, valle del Ebro e Islas Baleares. Dentición opistoglifa. Veneno neurotóxico.</p>
<p>Culebra bastarda (Malpolon monspessulanus)</p>	<p>Muy agresiva al sentirse molestada, puede medir hasta 250 cm. Cabeza estrecha y puntiaguda, con grandes escamas supraoculares que dan expresión de enfado. Dentición opistoglifa. Veneno neurotóxico.</p>

VIPÉRIDOS (cabeza triangular, con una región nasal más o menos elevada, y cientos de pequeñas escamas cefálicas; las escamas dorsales son carenadas, con forma de V invertida, con un dibujo marcado en zig-zag; y con una cola corta y muy diferenciada del cuerpo. Dentición Solenoglifa, grandes colmillos que permanecen pegados al paladar para desplegarse haciéndose anteriores, al morder).

<p>Víbora de Seoane (Vipera seoanei)</p>	<p>Al contrario que el resto de víboras, presenta una sola fila de escamas entre el ojo y las supralabiales. Distribución exclusiva por la cornisa Cantábrica y Galicia. Dentición solenoglifa. Veneno hemotóxico.</p>
<p>Víbora áspid (Vipera aspis)</p>	<p>Hocico ligeramente levantado. Distribución por Pirineo, Prepirineo, y tercio superior de la península con la exclusión de las zonas ocupadas por V. de Seoane. Dentición solenoglifa. Veneno hemotóxico.</p>
<p>Víbora hocicuda (Vipera latastei)</p>	<p>Hocico prominente a modo de cuernecillo. Distribuida por toda la península, excepto por las áreas ocupadas por las otras especies de víboras. Dentición solenoglifa. Veneno hemotóxico.</p>

TABLA V

GRADOS DE ENVENENAMIENTO POR MORDEDURA DE SERPIENTE. MANEJO HOSPITALARIO

GRADO DE ENVENENAMIENTO	MANIFESTACIONES	TRATAMIENTO HOSPITALARIO
GRADO 0	No existe envenenamiento. Ausencia de reacción local o sistémica. Tan sólo existe la marca de los colmillos.	Observación del paciente un mínimo de 6 horas en urgencias, pero no es necesario el ingreso. Limpieza herida, antibioterapia, profilaxis antitetánica y analgesia. Nunca se empleará el suero antiofídico.
GRADO I	Envenenamiento leve. Edema local moderado sin sintomatología sistémica	Observación durante un mínimo de 12 horas, para control de evolución (edemas, alteraciones neurológicas, hemáticas). Analíticas para control hemático. Limpieza herida, antibióticos, profilaxis antitetánica, analgesia. Nunca se empleará el suero antiofídico.
GRADO II	Envenenamiento moderado. Edema local marcado, se puede producir equimosis, linfangitis, adenopatías, dolor intenso y además manifestaciones sistémicas leves (náuseas y vómitos, mareos, diarreas).	Ingreso del paciente durante 2-3 días, para reposo y mejor control del cuadro de envenenamiento. Tratamiento antibiótico, analgésico, profilaxis antitetánica. Podría necesitar desbridamiento de zonas de necrosis perilesionales y en ocasiones el uso de suero antiofídico (VIPER FAV®).
GRADO III	Envenenamiento grave. Edema regional que puede desbordar la extremidad, dolor intenso y manifestaciones sistémicas graves (shock, insuficiencia renal, CID, rabdomiolisis, insuficiencia respiratoria, hemolisis, trastornos neurológicos).	Ingreso en UCI. Tratamiento igual a Grado 2, pero el suero antiofídico es obligatorio: el vial de 4 ml. se diluye en 100 ml. de suero fisiológico, iniciándose la perfusión que durará 1 hora. Puede ser necesaria la administración de más viales.

Es conveniente identificar la especie de ofidio, para la correcta administración del antídoto. Suele ser preciso realizar una prueba de hipersensibilidad previa a la administración del suero e incluso la administración de premedicación previa al suero (corticoides más antihistamínicos) en todos los casos.

Frente a las especies ibéricas venenosas, el suero antiofidico actualmente disponible es el Viperfav®. Se trata de un suero polivalente purificado y fraccionado, obtenido por inmunización de caballos contra el veneno de tres especies de víboras: *Vipera aspis*, *berus* y *ammodytes*, que son las más abundantes en Europa. Los Servicios de Farmacia de los hospitales solicitan los viales a la Sección de Medicamentos Extranjeros de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad y Consumo). Su elevado coste económico, restringe las posibilidades de stock en todas las farmacias hospitalarias. En cuanto a los sueros frente a especies exóticas, los hospitales no disponen de ellos y son los centros expositores de estas especies (reptilarios de parques zoológicos y expositores itinerantes) los que deben disponer de ellos, en previsión de posibles accidentes (según normativas vigentes en actualidad).

8.- ANIMALES MARINOS VENENOSOS

8.1.- CELENTEREOS

Medusas o acalafos, hidroideos, falsos corales o miléporas, fisalias, actinias y anémonas, forman este grupo de invertebrados marinos. En todos ellos, el aparato inoculador de veneno lo

forman cientos de células (cnidoblastos) cargadas de veneno, con un sencillo sistema de inoculación que se activa en el momento del contacto con el animal (nematocisto). La reacción cutánea local aparece rápidamente, es de tipo urticariforme semejante a latigazos o quemaduras y se acompaña de un intenso dolor. En raras ocasiones pueden aparecer cuadros de shock anafiláctico e incluso cuadros neurotóxicos o cardiotoxicos, y suele ser cuando se produce la entrada de nematocistos libres en la boca de nadadores o en caso de pacientes hipersensibles. Señalar que estos sistemas de inoculación y su veneno se mantienen activos aun a pesar de desprenderse del organismo, incluso durante días.

El tratamiento consiste en la aplicación de frío local y en la extracción cuidadosa de los restos de filamentos inoculadores (con pinzas o rascando la superficie con el borde de una tarjeta). El lavado posterior de la zona con agua salada o vinagre y el control de los síntomas locales con antihistamínicos y analgésicos.

8.2.- PECES VENENOSOS

No es excepcional que cada año se produzca algún accidente mortal, en las costas de nuestra península. Los Escorpénidos (cabrachos, escórporas, escorpina o rascacio y esculpines o gallinetas) y Traquínidos (pez víbora, pez escorpión, pez araña, faneca brava o salvariego, provocan lesiones a bañistas, buceadores, pescadores o cocineros (durante la preparación). El aparato inoculador lo forman los radios espinosos de sus aletas, con las que el animal ataca o se defiende. La reacción local puede ser intensa e ir acompañada de necrosis local y de un intenso dolor. En

TABLA VI

OTROS ANIMALES MARINOS VENENOSOS DE NUESTRAS COSTAS

PECES SAPO O RATA (familias <i>Uranoscópidos</i> y <i>Batracóididos</i>).	Tienen espinas dorsales rodeadas en su base de glándulas venenosas y que en algunas especies además se acompañan de órganos eléctricos que generan descargas de poca intensidad.
RAYAS: MANTELLINA, ÁGUILA MARINA Y PEZ OBISPO (familias <i>Gymnuriidae</i> y <i>Myliobatidae</i>)	Poseen una cola a modo de látigo con un aguijón lanceolado de bordes serrados localizado en la punta, en la base o en la parte media de la cola. Sus toxinas son termolábiles y pueden producir además de una intensa reacción local (de peor pronóstico cuando son lesiones en tórax y abdomen) con un intenso dolor, una no despreciable reacción sistémica.
MORENAS (géneros <i>Muraena</i> y <i>Gymnothorax</i>)	Poseen una débil toxina en las glándulas del paladar, pero pueden causar serias mordeduras con grave riesgo de infección.
PECES ESCORPIÓN (especies <i>Enophris bubalis</i> y <i>Myoxocephalus scorpius</i>)	Con aguijones operculares y cefálicos que son venenosos durante la fase de celo.
DRAGONCILLOS O PECES LAGARTO (género <i>Callionymus</i>)	Con dispositivos operculares venenosos, pero de poca importancia toxicológica.
PUERCOESPÍN MARINO (<i>Centrostephanus longispinus</i>) Y ARBACIA LIXULA. EL RESTO DE ESPECIES DE NUESTRAS COSTAS NO SON TÓXICAS.	Erizo de mar de largas espinas conectadas a en su base con un pequeño saco de veneno. Habita en el mediterráneo y en el Atlántico. Las lesiones locales se acompañan de un intenso dolor y hay riesgo de extracción incompleta de los fragmentos de las espina.
ESPONJAS MARINAS	Pueden originar dermatitis químicas o irritativas, dermatitis pruriginosas alérgicas y la enfermedad de los pescadores de esponjas que es una dermatitis crónica.

ocasiones puede desencadenarse una reacción anafiláctica. El tratamiento se iniciara con la extracción del agujón, posteriormente se aplicará calor local (en baños con agua a más de 50°, o con el calor emitido por la punta de un cigarrillo). Puede ser necesaria la anestesia perilesional sin vasoconstrictor; la vacunación antitetánica también se aconseja así como el empleo de anti-histamínicos y analgésicos.

Otros peces venenosos de nuestras costas se describen en la Tabla 6.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wallace JF. Trastornos producidos por venenos, mordeduras y picaduras. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, eds. Harrison: Principios de Medicina Interna. 13.^a Ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, 1994; 2846-2853.
2. Solsona-Narbón B. Picaduras y mordeduras de animales. Toxicología Clínica. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica SA, 1993; 293-313.
3. Martín MC, Botella J. Mordeduras y picaduras de animales terrestres. En: Avellanas ML, coordinador. Medicina crítica en medios hostiles y de aislamiento. Barcelona: Edikamed, 2005; 221-250.
4. Blasco RM, Monzón FJ. Aspectos clinicopatológicos del emponzoñamiento por artrópodos venenosos en la Península Ibérica. Formación Médica Continuada 1998; 5:422-448.
5. Jeremías Torruella X. Miasis cutáneas. Piel 2002; 17: 300-309.
6. Steen CJ, Carbonaro PA, Schwartz RA. Arthropods in dermatology. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 819-843.
7. Valledor de Lozoya A. Envenenamientos por animales. Animales venenosos y urticantes del mundo. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1994.
8. Martín Sierra MC, Nogue Xarau S. Mordedura por serpientes autóctonas. Jano 2006; 1614: 35-38.
9. Martín Sierra MC, Nogue Xarau S. Mordeduras de serpientes exóticas. Jano 2006; 1597: 53-56.
10. Nogue S. Intoxicación por plantas, setas y picaduras y mordeduras de animales. Farreras Rozman. Medicina Interna (14^a ed). Madrid: Ediciones Harcourt SA, 2000; 3010-3015.

**D) INTOXICACIONES POR DROGAS
DE ABUSO**

INTOXICACIÓN POR ALCOHOL ETÍLICO

Alonso JR, Nicolás JM, Nogué S.

1.- INTRODUCCIÓN

El consumo de bebidas alcohólicas es casi tan antiguo como la humanidad y algunos de sus efectos perjudiciales están ya descritos en los textos bíblicos. A partir de la Edad Media, el alcohol llegó a ser considerado como un remedio para prácticamente todas las enfermedades pero, actualmente, el valor terapéutico de las bebidas

alcohólicas parece haber quedado limitado a la ingesta de muy pequeñas cantidades de vino (< 20-40 g/día), al mismo tiempo que la ingesta crónica excesiva de etanol (> 80 g/día) está unida a problemas de salud y, con frecuencia, a repercusiones familiares, laborales y sociales de primera magnitud ^(1,2). La Tabla 1 muestra el contenido en etanol de algunas bebidas alcohólicas y de otros productos.

TABLA I
CONTENIDO DE ETANOL EN BEBIDAS ALCOHÓLICAS Y OTROS PRODUCTOS

TIPO DE PRODUCTO	ETANOL EN VOL (%)	ETANOL EN GRAMOS
Alcohol de Farmacia al 96%	96 %	77 g / 100 mL
Alcohol de Farmacia al 70%	70 %	56 g / 100 mL
Aguardiente	42 %	17 g / copa 50 mL
Whisky	40 %	16 g / 50 mL
Vodka	40 %	16 g / 50 mL
Ron	40 %	16 g / 50 mL
Orujo	40 %	16 g / 50 mL
Coñac	37 - 40 %	15 - 16 g / 50 mL
Ginebra	37 - 40 %	15 - 16 g / 50 mL
Anís	35 %	14 g / 50 mL
Vermut	16 %	6 g / 50 mL
Jerez	15 %	6 g / 50 mL
Vino	12 %	10 g / 100 mL
Cava	12 %	10 g / 100 mL
Cerveza	5 - 6 %	8-10 g / 330 mL

TABLA II

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INTOXICACIÓN ETÍLICA EN INDIVIDUO NO TOLERANTE (CONCENTRACIÓN ORIENTATIVA DE ALCOHOL EN SANGRE)

ALCOHOLEMIA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS PREDOMINANTES
> 1 g/L	Desinhibición, agitación, trastornos de la conducta, labilidad emocional, ataxia, disartria (habla farfullante), sensación de mareo, náuseas y vómitos. Fetor enólico.
> 2 g/L	Malestar general, discurso incoherente, bradipsiquia, incoordinación motora, somnolencia, estupor, obnubilación. En algunos pacientes puede dominar la agitación extrema.
> 3 g/L	Coma, hipotensión arterial, hipotermia.
> 4 g/L	Coma profundo.
> 5 g/L	Riesgo de parada respiratoria.

2.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INTOXICACIÓN ETÍLICA

El consumo regular de alcohol produce un marcado fenómeno de tolerancia, por lo que para unos determinados niveles de alcohol en sangre las manifestaciones clínicas de una intoxicación aguda pueden ser muy diferentes de un paciente a otro, según sea un consumidor esporádico o crónico⁽³⁾.

En la Tabla 2 se muestran, a título orientativo, las manifestaciones clínicas de una intoxicación etílica en función de las concentraciones de alcohol en sangre, en una persona no habituada al consumo de bebidas alcohólicas.

A dosis incluso bajas, el alcohol tiene unos efectos negativos sobre la coordinación, reflejos y capacidad de autocritica, que puede perturbar la conducción de vehículos, de modo que se han le-

gislado unos límites de alcoholemia en el Reglamento General de Circulación. Así, desde el año 2003, se ha rebajado la tasa máxima de alcohol en sangre permitida para conducir de 0,8 a 0,5 g/L o de alcohol en aire espirado a 0,25 mg/L, para la población general de conductores, y a 0,3 g/L en sangre (o 0,15 mg/L en aire espirado) para los de vehículos destinados al transporte de mercancías superiores a 3.500 kg., viajeros, servicio público, escolar y de menores, mercancías peligrosas y servicios de urgencia. Igualmente se establece la tasa máxima de 0,3 g/L (o 0,15 mg/L en aire espirado) para los conductores de cualquier tipo de vehículo durante los dos años siguientes a la obtención del permiso o licencia que les habilita para conducir.

La intoxicación etílica aguda puede acompañarse de diversas complicaciones. Algunos pacientes desarrollan hipoglucemia que, de no ser detectada, complica la evolución neurológica. La hipotensión arterial y la hipotermia pueden

ser muy severas en algunos casos⁽⁴⁾. Otros, con vómitos reiterados, pueden desarrollar un síndrome de Mallory-Weiss o una broncoaspiración. Algunos pacientes pueden hacer una fibrilación auricular transitoria, caídas al suelo por ataxia o disminución de la conciencia (Figura 1), o neuritis compresiva al permanecer largo tiempo en una posición inadecuada (friday or saturday night palsy)⁽⁵⁾. También es posible la hepatitis alcohólica aguda que incide, habitualmente, en bebedores crónicos. Los pacientes que están en tratamiento con inhibidores de la acetaldéhidodeshidrogenasa y consumen alcohol, desarrollarán un síndrome antabús.

El consumo crónico y excesivo de alcohol está unido a trastornos en tres grandes órganos: el hígado, el sistema nervioso y el corazón. Sobre el hígado, el alcohol puede producir esteatosis, fibrosis, hepatitis y cirrosis. Sobre el sistema ner-

vioso puede ser responsable, a través de déficit nutricionales como la tiamina, de diversas enfermedades como el síndrome de Wernicke-Korsakoff, la ambliopía alcohol-tabaco, la pelagra o el beri-beri; también se ha asociado a algunos tipos de demencia, degeneración de la corteza cerebelosa, mielínolisis pontina central, enfermedad de Marchiafava-Bignami y polineuritis. Finalmente, sobre el corazón, puede ser responsable de una miocardiopatía dilatada.

3.- TRATAMIENTO

Se valorará inicialmente el estado neurológico, cardiocirculatorio y respiratorio, adoptando las medidas sintomáticas que precise el paciente.

En las intoxicaciones agudas el vaciado gástrico no es procedente, porque los enfermos acostumbran a ser vistos después de completar la



fase de absorción gastrointestinal, y porque suelen haber tenido vómitos espontáneos. El carbón activado es totalmente ineficaz como adsorbente.

La agitación es quizás el motivo mas frecuente por el que son remitidos a Urgencias estos pacientes; si la psicoterapia es ineficaz, el fármaco de elección es una benzodiacepina o haloperidol (si hay alucinaciones), aunque debe valorarse siempre el riesgo de inducir una sedación excesiva, con depresión respiratoria.

La diuresis forzada no está nunca justificada. Aunque el etanol es dializable, el hígado lo metaboliza con rapidez, especialmente si hay inducción enzimática previa, por lo que el uso de la hemodiálisis es excepcional.

El etanol carece de antídoto. La administración de vitamina B1 (tiamina), aunque no tiene ninguna capacidad para antagonizar los efectos del alcohol, puede prevenir el desarrollo de una encefalopatía de Wernicke en alcohólicos crónicos.

Las complicaciones del alcoholismo crónico carecen de un tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicolás JM, Estruch R, Salamero M, Orteu N, Fernández-Solá J, Sacanella E, Urbano-Márquez A. Brain impairment in well-nourished chronic alcoholics is related to ethanol intake. *Ann Neurol* 1997; 41: 590-598.
2. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-López F, Grau JM, Mont L, Rubien E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Eng J Med* 1989; 320: 409-415.
3. Roldán J, Frauca C, Dueñas A. Intoxicación alcohólica. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26 suppl 1: 129-139.
4. Wilson E, Waring WS. Severe hypotension and hypothermia caused by acute ethanol toxicity. *Emerg Med J* 2007; 24 (2): e7.
5. Sathornsumetee S, Mogenlander JC. Friday night palsy: an unusual case of brachial plexus neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 191-192.

INTOXICACIÓN AGUDA POR DERIVADOS DEL CANNABIS

Lloret J.

1.- EPIDEMIOLOGÍA

En prácticamente todas las naciones los derivados del cannabis constituyen la droga ilegal más consumida. El Observatorio Europeo de las Drogas y de las Toxicomanías calcula que los consumidores de forma regular unos 3 millones de europeos. Los mayores consumidores son los ciudadanos del Reino Unido, Francia, España y Chequia. Y donde menos los toman es en Francia, Portugal, Suecia y Polonia ⁽¹⁾.

A pesar de este gran consumo la mortalidad directa por los derivados del cannabis ha resultado ser casi nula y los ingresos en los servicios de urgencias, unidades de cuidados intensivos y unidades coronarias por patología grave son escasos. Esta situación ha creado una falsa ilusión de inocuidad que no se corresponde con la realidad. Que una sustancia de abuso no cause la muerte de forma directa e inmediata no supone que sea inofensiva. El impacto de deterioro psicológico, social, académico y cultural, sobre todo en los consumidores de menor edad, resulta importante. También lo puede ser la mortalidad causada indirectamente por accidentes de tráfico y laborales entre los consumidores, no cuantificada. Y la patología directa puede no ser en absoluto banal ⁽²⁻⁶⁾.

La divulgación de los usos terapéuticos del cannabis también ha contribuido a mejorar una

imagen sobre la que el nivel de precaución y alarma es excesivamente bajo ⁽⁷⁻¹¹⁾.

2.- CLÍNICA

Las tres formas de consumo más habituales: marihuana, hachís y aceite de hachís, producen una sintomatología parecida, relacionada con la dosis y con la idiosincrasia individual. El principal componente psicoactivo es el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y en estas tres formas de presentación su concentración es, aproximadamente, del 1%, 5% y 10-15% respectivamente. Puede afirmarse que la gran mayoría de efectos clínicos perjudiciales del cannabis se deben a la acción del THC, en especial sobre los receptores CB1.

Existe un amplio espectro de signos y síntomas causados por el cannabis, con una importancia clínica variable y que pueden afectar a múltiples órganos y sistemas ⁽¹²⁻²⁶⁾.

La clínica leve más frecuente que no suele ser objeto de consulta médica consiste en:

- Somnolencia.
- Hipotensión ortostática.
- Hipertensión en decúbito.

- Taquicardia sinusal.
 - Apetencia por los alimentos, en especial los que son dulces.
 - Aumento de la cifra de carboxihemoglobina o hemoglobina carboxilada (HbCO).
 - En algunos casos se puede observar miosis leve provocada por el cannabidiol (CBD), pero en general el predominio de THC como principio activo provoca midriasis.
 - Hiperemia conjuntival, típica aunque inespecífica.
 - Fotofobia.
 - Ataxia en mayor o menor grado.
- Otros cuadros clínicos descritos que no constituyen motivo de consulta urgente son:
- Discromatopsia, con visión amarillenta.
 - Ginecomastia en el consumo crónico y en cantidades considerables⁽²⁷⁾.
 - Amenorrea, también en el consumo crónico a dosis importantes.
 - Aunque los derivados del cannabis fumados son carcinogénicos, estudios recientes parecen apuntar que su potencial de carcinogenicidad es inferior a la del tabaco⁽²⁸⁾.
 - Ha sido descrita uvelitis secundaria a cannabis fumado⁽²⁹⁾.
 - También neumorraquis y neumomediastino por cannabis fumado⁽³⁰⁾.
 - Los pacientes con consumo crónico de derivados del cannabis presentan menor inmunidad a Legionella pneumophila.
 - Alteraciones de la memoria y de la capacidad de aprendizaje⁽⁴⁾.
 - Han sido descritos enfisema bulloso y fibrosis pulmonar severos en un adulto de 26 años, fumador importante de cannabis y sin otros factores de riesgo⁽³¹⁾.
 - También varios casos de hemorragia alveolar masiva, uno con resultado de muerte, tras consumo importante de cannabis con pipas tipo “bong”⁽³²⁾.
 - Puede producir cambios inespecíficos del ECG, secundarios o no a la taquicardia⁽³³⁾.
 - En tejidos de embriones y de adultos se ha comprobado que promueven la neurogénesis en el territorio del hipocampo, sin una mayor diferenciación celular. Se ha apuntado la posible relación de este fenómeno con los cambios conductuales en el consumo crónico.
 - La interacción entre los derivados del cannabis y el etanol, cuando ambos son consumidos de forma crónica, causa la disminución de las respuestas obtenidas por resonancia magnética funcional en las regiones frontal inferior y temporal, mientras por el contrario se observa una mayor acti-

vidad en la región frontal medial, sin que se sepa del cierto si esta última tiene un carácter compensador⁽³⁴⁻³⁹⁾.

La clínica grave consultada más a menudo con carácter urgente es^(12-26;32;40-48):

- Crisis de ansiedad o ataques de pánico (“panic attack”). Con ansiedad extrema, taquicardia, malestar general, a veces sensación de muerte inminente, diaforesis, dolor torácico agudo, temblor y nerviosismo.
- Cuadros psicóticos agudos. El inicio del consumo entre los 15 y 18 años comporta un aumento del riesgo de hospitalización por este tipo de cuadro en los siguientes 15 años.
- Reagudización de cuadros psicóticos previos.
- En las intoxicaciones masivas, por ejemplo en los casos de “body packers” y de “body stuffers”, estupor o coma, convulsiones generalizadas e hipotensión arterial importante hasta alcanzar la situación de shock.

Otros cuadros clínicos graves son⁽⁴⁰⁻⁴⁸⁾:

- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) tras el consumo de dosis elevadas, en posible relación con la retención corporal de sodio y de agua.
- Taquicardia paroxística supraventricular severa en la interacción con cocaína o crack.

- En pacientes con cardiopatía isquémica subyacente han sido descritas arritmias ventriculares malignas.

- Han sido descritos casos de muerte súbita.

- Interacción con el etanol que potencia de forma importante los efectos psiquiátricos y cardiovasculares de los derivados del cannabis. Alcohol y cannabis son causas importantes de muerte por accidentes de tráfico y laborales.

- Existe un caso descrito de infarto agudo de miocardio en un paciente joven sin cardiopatía conocida, pero en el que la arteriografía demostró lesiones coronarias difusas. Si se considera que la mayor parte de los consumidores de derivados del cannabis también lo son de tabaco, la asociación no resulta sorprendente.

- Crisis convulsivas generalizadas en pacientes epilépticos conocidos, y también con el consumo de dosis elevadas aún en ausencia de antecedentes de epilepsia.

- Arteritis periférica, que recuerda la enfermedad de Buerger.

- Han sido descritos casos de ictus isquémico en relación al consumo de cantidades notables de cannabis, en edades tan precoces como los 15 años. Con afectación predominante de las áreas de la fosa posterior y del cerebelo⁽⁴⁹⁻⁵⁴⁾.

Por el contrario, parece que la estimulación de los receptores CB2 del cannabis puede ofre-

TABLA I
INTERACCIONES DE LOS DERIVADOS DEL CANNABIS CON OTRAS SUSTANCIAS

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN
Antidepresivos tricíclicos	Taquicardia (niños y adolescentes). Alteración de la percepción de la luz. Labilidad emocional. Síndrome confusional agudo (delirium).
Inhibidores de la monoaminoxidasa	Aumento de la serotonemia: riesgo síndrome serotoninérgico.
Fenotiazinas	Hipotensión arterial. Empeoramiento de la desorientación.
Inhibidores de las Proteasas virales	Aumento: - AUC de indinavir del 17% - Cmax de nelfinavir en el 21%
Barbitúricos	Efectos aditivos: ansiedad y alucinaciones.
Cocaína	Taquicardia. Hipertensión arterial. Aumento de la cocainemia. Euforia.
Disulfiram	Estimulación sinérgica del SNC. Hipomanía.
Sales de litio	Disminución de la depuración renal del litio.
Morfina	Bloqueo de la excitación por morfina a dosis bajas.

Kalyna Z. Bezchlibnyk-Butler & J. Joel Jeffries (EDS). *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 16th Ed. Hogrefe & Huber Pub. Toronto, 2006. <http://www.hhpublish.com>

cer una cierta protección antiateromatosa. En estudios experimentales se ha constatado un efecto antiproliferativo mediado por los COX-2 y por la activación de la apoptosis, sobre los fibroblastos. Todavía no se puede valorar la importancia clínica de este hecho ⁽⁵³⁻⁵⁷⁾.

La relación entre consumo de derivados del cannabis y psicosis es compleja. Se puede resumir en los siguientes hechos constatados ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾:

- Los derivados del cannabis causan directamente psicosis, incluso en individuos hasta entonces sanos.
- Precipitan un cuadro de psicosis en individuos vulnerables, con carga genética predisponente.
- Empeoran el curso evolutivo y el pronóstico de pacientes que padecen esquizofrenia.

- Las personas que padecen psicosis consumen sustancias de abuso más a menudo, entre ellas los derivados del cannabis, con lo que cierra un círculo vicioso.

En relación con el embarazo, disponemos de los siguientes conocimientos ⁽⁶¹⁾:

- Atravesan la placenta y se eliminan por la leche.
- Las consumidoras de cannabis presentan un mayor índice de abortos.
- Los recién nacidos presentan más a menudo una dismorfogénesis facial parecida a la del síndrome alcohólico fetal.
- El recién nacido puede presentar temblor e hipertonía durante los primeros días.

Se han observado trastornos cognitivos leves a partir de los 3 años de edad, asociados a trastornos de memoria, de capacidad verbal e hiperactividad. En la adolescencia han sido objetivadas mayores dificultades para la resolución de problemas que exigen integración visual o atención sostenida.

3.- TRATAMIENTO

El tratamiento de los casos de intoxicación por derivados del cannabis consiste en las medidas de soporte necesarias, sin que exista un antídoto específico ⁽¹²⁻²⁰⁾.

Siempre hay que considerar la indicación de carbón activado para evitar al máximo su absorción digestiva ⁽⁶²⁻⁶³⁾.

Las situaciones más graves a tratar son: alteración del nivel de conciencia, crisis de ansiedad, psicosis aguda, arritmias ventriculares, compromiso hemodinámico y crisis comiciales generalizadas ⁽¹²⁻²⁰⁾. Cada situación debe ser tratada según sea la clínica predominante y nunca debe olvidarse la posibilidad de otras sustancias tóxicas asociadas ⁽⁶⁴⁾. La Tabla 1 muestra las principales interacciones de los derivados del cannabis con otras sustancias.

Para tratar el cuadro de agitación psicomotriz son útiles las benzodiazepinas tipo diazepam o midazolam. Con una dosis inicial de 0,05-0,1 mg/kg intravenoso (i.v), que se puede repetir hasta obtener el efecto deseado y con las medidas de protección correspondientes sobre la vía respiratoria y la función ventilatoria. Las fenotiazinas no deben ser utilizadas en el tratamiento de la agitación, por el mayor riesgo depresor cardiovascular y respiratorio que comportan.

Merecen una especial consideración los casos de “body packers” y “body stuffers” en los que siempre es necesaria la máxima vigilancia hasta la eliminación completa de las bolsas ingeridas y en los casos de clínica de alarma se debe instaurar una actuación encaminada a la eliminación precoz del tóxico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Observatorio Europeo de las Drogas y de las Toxicomanías. Informe anual: "Estado del fenómeno de la droga en Europa". 24 de noviembre de 2005.
2. Hadfield RJ, Mercer M, Parr MJ. Alcohol and drug abuse in trauma. *Resuscitation* 2001;48:25-36.
3. Wu LT, Pilowsky DJ, Schlenger WE. High prevalence of substance use disorders among adolescents who use marijuana and inhalants. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:23-32.
4. Macleod J, Oakes R, Copello A, et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet* 2004;363:1579-88.
5. Schweinsburg AD, Schweinsburg BC, Cheung EH, Brown GG, Brown SA, Tapert SF. fMRI response to spatial working memory in adolescents with comorbid marijuana and alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 2005;79:201-10.
6. Zimmermann P, Wittchen HU, Waszak F, Nocon A, Hoffer M, Lieb R. Pathways into ecstasy use: the role of prior cannabis use and ecstasy availability. *Drug Alcohol Depend* 2005;79:331-41.
7. Sabaté M et al. Ús terapèutic del cannabis i els seus derivats. *Ann Med (Barc)* 2002;85:204-9.
8. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Ús terapèutic del cannabis (marihuana) i els seus derivats. *Butlletí d'informació terapèutica* 2002;13:9-12.
9. Monsalve C et al. Usos terapéuticos del cannabis. *Jano* 2005;69:477-9. 16-22 de setembre. Núm. 1576.
10. Durán M, Laporte JR, Capella D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. *Med Clin (Barc)* 2004;122:390-8.
11. Durán M, de Las Heras MJ, Laporte JR, Capella D. Uso terapéutico del cannabis: resultados de una entrevista prospectiva en Cataluña. *Med Clin (Barc)* 2005;124:76-7.
12. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS (eds). *Toxicologic emergencies*. 7th ed. McGraw-Hill. New York, 2002.
13. Ellenhorn MJ (eds). *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, 2003.
14. Dart RC (ed). *Medical toxicology*, 3rd ed. Lippincott William & Wilkins. Baltimore, 2004.
15. Ford M, Delaney K, Ling L, Erikson T (eds). *Clinical toxicology*. 1st ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 2001.
16. Leikin JB, Paloucek FP (eds). *Poisoning & Toxicology handbook*. Lexi-Comp Inc. 3rd ed. Hudson (Cleveland), 2003.
17. Dueñas A (ed). *Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos*. Ed. Masson. Barcelona, 1999.
18. Martos García, Raúl. *Urgencias por intoxicaciones: atención sanitaria*. Asociación para la Formación Continuada en Ciencias de la Salud y Educación Alcalá. Granada, 2001.

19. Mencías E, Mayero LM (eds.). Manual de toxicología básica. Ed. Díaz de Santos. Madrid, 2000.
20. Guías de actuación en toxicología IPCS: http://www.intox.org/pagesource/treatment/spanish/guides_list_espanol.htm
21. Información toxicológica: <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>
22. Información toxicológica: <http://farmatoxi.rediris.es>
23. Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos SAMIUC: <http://www.uninet.edu/tratado/>
24. Banco de datos toxicológicos IPCS: <http://www.intox.org/databank/index.htm>
25. Información general sobre sustancias de abuso. Ministerio del Interior del gobierno francés: http://www.interieur.gouv.fr/rubriques/b/b10_drogue
26. Información sobre sustancias psicoactivas. Organización norteamericana de divulgación: <http://www.erowid.org/>
27. Watanabe K, Motoya E, Matsuzawa N, et al. Marijuana extracts possess the effects like the endocrine disrupting chemicals. *Toxicology* 2005;206:471-8.
28. Melamede R. Cannabis and tobacco smoke are not equally carcinogenic. *Harm Reduction Journal* 2005;2:21-5. BioMed Central. <http://www.harmreductionjournal.com/content/2/1/21>
29. Hidalgo JJ et al. Uvulitis secundaria al consumo de marihuana fumada. *Emergencias* 2004;16:224-5.
30. Hazouard E, Koninck JC, Attucci S, Fauchier-Rolland F, Brunereau L, Diot P. Pneumothorax and pneumomediastinum caused by repeated Müller's maneuvers: complications of marijuana smoking. *Ann Intern Med* 2001;38:694-7.
31. Phan TD, Lau KK, Li X. Lung bullae and pulmonary fibrosis associated with marijuana smoking. *Australas Radiol* 2005;49:411-4.
32. Grassin F. et al. Abstract 213. Décès après « bang de cannabis ». 10e Congrès de pneumologie de langue française ; 27-30 janvier 2006, Nice.
33. Kosior DA, Filipiak KJ, Stolarz P, Opolski G. Paroxysmal atrial fibrillation following marijuana intoxication: a two-case report of possible association. *Int J Cardiol* 2001;78:183-4.
34. van der Stelt M, Di Marzo V. The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. *Eur J Pharmacology* 2003;480:133-50.
35. Camí J, Farré M. Drug addiction: mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2003;349:975-86.
36. Pillay SS, Rogowska J, Kanayama G, et al. Neurophysiology of motor function following cannabis discontinuation in chronic cannabis smokers: an fMRI study. *Drug Alcohol Depend* 2004;76:261-71.
37. Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend* 2005;77:23-30.

38. Naderi N, Shafaghi B, Khodayar MJ, Zarindast MR. Interaction between gamma-aminobutyric acid GABA-B and cannabinoid CB1 receptors in spinal pain pathways in rat. *Eur J Pharmacol* 2005;514:159-64.
39. Jiang W, Zhang Y, Xiao L, Van Cleemput J, Ji SP, Bai G, Zhang X. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic and antidepressant-like effects. *J Clin Invest* 2005;115:3104-16.
40. Johns A. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry* 2001;178:116-22.
41. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001;103:2805-9.
42. Brook DW, Brook JS, Zhang C, Cohen P, Whiteman M. Drug use and the risk of major depressive disorder, alcohol dependence, and substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1039-44.
43. Rezkalla SH, Sharma P, Kloner RA. Coronary no-flow and ventricular tachycardia associated with habitual marijuana use. *Ann Emerg Med* 2003;42:365-9.
44. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend* 2003;69:303-10.
45. Favrat B, Menetrey A, Augsburg M, et al. Two cases of cannabis acute psychosis following the administration of oral cannabis. *BMC Psychiatry* 2005;5:17-22. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/5/17>
46. Papp E, Czopf L, Habon T, et al. Drug-induced myocardial infarction in young patients. report of two cases. *Int J Cardiol* 2005;98:169-70.
47. Lindsay AC, Foale RA, Warren O, Henry JA. Cannabis as a precipitant of cardiovascular emergencies. *Int J Cardiol* 2005;104:230-2.
48. Derkinderen P. Cannabis et pathologie psychiatrique. *Neuronale (Paris)* 2005;22:8-11. Comentado en: http://www.egora.fr/3v_script/winbreve_asp/winbreve.asp?where=0&newsid=38578&news_ref=127
49. White D, Martin D, Geller T, Pittman T. Stroke associated with marijuana abuse. *Pediatr Neurosurg* 2000;32:92-4.
50. Finsterer J, Christian P, Wolfgang K. Occipital stroke shortly after cannabis consumption. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:305-8.
51. Geller T, Loftis L, Brink DS. Cerebellar infarction in adolescent males associated with acute marijuana use. *Pediatrics* 2004;113(4):e365-70.
52. Herning RI, Better WE, Tate K, Cadet JL. Marijuana abusers are at increased risk for stroke. Preliminary evidence from cerebrovascular perfusion data. *Ann N Y Acad Sci* 2001;939:413-5.
53. Mateo I, Pinedo A, Gomez-Beldarrain M, Basterretxea JM, Garcia-Monco JC. Recurrent stroke associated with cannabis use. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:435-7.
54. Alvaro LC, Iriondo I, Villaverde FJ. Sexual headache and stroke in a heavy cannabis smoker. *Headache* 2002;42:224-6.

55. Hezode C et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2004;40 (Suppl. 1001):25. Abstracts 39th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Berlin (Germany). April, 15. Comunicació núm. 68.
56. Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature* 2005;434:782-6.
57. Julien B, Grenard P, Teixeira-Clerc F, et al. Antifibrogenic role of the cannabinoid receptors CB2 on the liver. *Gastroenterology* 2005;128:742-55.
58. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis and psychosis. *Drug Alcohol Depend* 2003;71:37-48.
59. Ellgren M, Hurd YL, Franck J. Amphetamine effects on dopamine levels and behavior following cannabinoid exposure during adolescence. *Eur J Pharmacol* 2004;497:205-13.
60. Navarro M, Carrera MR, Del Arco I, Trigo JM, Koob GF, Rodriguez de Fonseca F. Cannabinoid receptor antagonist reduces heroin self-administration only in dependent rats. *Eur J Pharmacol* 2004;501:235-7.
61. Aguilera C, Izarra A. Abuso de sustancias tóxicas durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 2005;125:714-6.
62. Lloret J et al (eds). *Protocolos terapéuticos de urgencias*. 4a ed. Ed. Masson. Barcelona, 2004.
63. Lloret J, Nogué S, Jiménez Fàbrega X (eds), i Grup de Treball del Consorci Sanitari de Barcelona. *Protocolos, codis d'activació i circuits d'atenció urgent a Barcelona ciutat*. Barcelona, març de 2005. <http://www.csbcn.org/botss>
64. Kalyna Z. Bezchlibnyk-Butler & J. Joel Jeffries (eds). *Clinical handbook of psychotropic drugs*. 16th ed. Hogrefe & Huber Pub. Toronto, 2006. <http://www.hhpublish.com>

INTOXICACIÓN Y SOBREDOSIS POR COCAÍNA

López B, Lluís M, Montori E, Nogué S.

1.- INTRODUCCIÓN

La cocaína es un alcaloide del arbusto *Erythroxylum coca*. Empleada inicialmente en medicina con fines terapéuticos como anestésico local y vasoconstrictor, su uso con fines lúdicos se ha ido extendiendo progresivamente y con ello las urgencias toxicológicas derivadas de este tipo de consumo⁽¹⁾. Según la última encuesta llevada a cabo en España por el Plan Nacional sobre Drogas, el 44,4% de las consultas a los Servicios de Urgencias por reacción aguda a sustancias psicoactivas en el año 2001 correspondían al consumo de cocaína, principalmente por vía inhalada, mostrando un importante incremento respecto a los años anteriores⁽²⁾. En el Servicio de Urgencias de nuestro Hospital, la cocaína constituye la primera causa de urgencia toxicológica por drogas ilegales, muy por delante de la heroína, los derivados anfetamínicos, el éxtasis líquido o los alucinógenos⁽³⁾.

La cocaína ejerce dos importantes acciones farmacológicas. Por un lado, es un bloqueante de los canales de sodio, que es el mecanismo en el que se ha basado su tradicional uso como anestésico local y que explica también alguno de sus efectos cardiotóxicos. Por otro, bloquea la recaptación presináptica de serotonina y catecolaminas, dando lugar a un aumento de neurotransmisores en la hendidura sináptica, provocando

hiperactividad simpaticomimética, con repercusiones principalmente sobre el sistema nervioso central y el aparato cardiovascular.

La cocaína se absorbe bien por todas las mucosas (nariz, pulmón y tracto gastrointestinal), el inicio de su acción varía entre pocos segundos y 5 minutos dependiendo de la vía de administración. Su semivida de eliminación oscila entre 30 y 50 minutos. Se metaboliza en un 50% a metil-ester-ecgonina (metabolito inactivo) por la acción de las colinesterasas hepática y plasmática, pero a través de otras vías pueden obtenerse otros metabolitos, alguno activo como la cocaetilena, que sólo se forma si se ha consumido simultáneamente alcohol etílico, pero que es tan tóxica o más que la cocaína.

Los principales motivos por los que los consumidores de cocaína realizan consultas urgentes a los centros de asistencia primaria o a los hospitales, se pueden agrupar en tres grandes grupos: cardiovasculares, neurológicos y psiquiátricos.

2.- URGENCIAS CARDIOVASCULARES POR COCAÍNA

El espectro clínico de las manifestaciones cardiovasculares asociadas al consumo de cocaína es

amplio, siendo las más importantes los fenómenos isquémicos coronarios, la aparición de arritmias y la hipertensión arterial ⁽⁴⁾.

2.1.- ISQUEMIA CORONARIA

Se han propuesto varios mecanismos como posibles responsables de la producción de infarto agudo de miocardio (IAM) en consumidores de cocaína: 1) Actividad protrombótica de la droga, que favorece la agregación plaquetaria mediante la liberación de tromboxano, el aumento de la permeabilidad del endotelio vascular y la inhibición del sistema trombolítico. 2) Liberación catecolaminérgica, con estimulación de los receptores beta, que aumenta el consumo miocárdico de oxígeno y acorta la duración de la diástole, y de los receptores alfa, que induce vasoconstricción de las arterias coronarias ⁽⁵⁾. El tabaquismo, frecuente asociación en consumidores de cocaína, constituye un importante cofactor de riesgo de aterosclerosis, que va a potenciar el desarrollo de la cardiopatía isquémica (Figura 1).

Las manifestaciones clínicas, electrocardiográficas y bioquímicas de la isquemia miocárdica asociada al consumo de cocaína, pueden ser atípicas ⁽⁶⁾. Así, el dolor torácico se halla presente en menos del 50% de los pacientes con IAM. De los que tienen dolor, éste puede presentarse en el momento agudo del consumo; pero con mayor frecuencia la presentación del dolor se demora, pudiendo hasta en un 20% de los casos retrasarse más de 24 horas ⁽⁷⁾. Las características suelen ser atípicas puesto que se presenta en personas jóvenes, con una media de edad inferior a los 35 años, sin otros factores de riesgo cardiovascular;

salvo el tabaquismo y asociándose ocasionalmente a un dolor de características pleuríticas ⁽⁸⁾.

Los cambios electrocardiográficos son poco frecuentes, ya que la isquemia miocárdica se atribuye sobre todo a un daño microvascular difuso en las arterias epicárdicas (Figura 2). Analíticamente debe solicitarse un perfil analítico básico con coagulación y enzimas musculares, recordando que el aumento aislado de la creatinquinasa sin la fracción MB es frecuente en estos pacientes por la rhabdmiolisis asociada, siendo preciso determinar la Troponina I que es más sensible y específica ⁽⁹⁾. Igualmente es útil disponer de una radiografía simple de tórax, que ayudará a establecer el diagnóstico diferencial con otros procesos asociados al consumo de cocaína que también pueden producir dolor torácico, como el neumotórax, el neumomediastino y el neumopericardio, inducidos por las maniobras de Val-salva realizadas durante el consumo por vía nasal o pulmonar.

El primer tratamiento de la isquemia miocárdica inducida por cocaína es la administración de benzodiazepinas para sedar al paciente, oxigenoterapia y aspirina como antiagregante, si no está contraindicado. La nitroglicerina es eficaz y segura, utilizada por vía sublingual puede ser suficiente para disminuir la presión arterial y anular el dolor. El efecto vasoconstrictor coronario también puede ser revertido con fentolamina. Los beta-bloqueantes están contraindicados, ya que pueden aumentar la isquemia miocárdica y el uso de antagonistas del calcio (verapamilo) es controvertido ya que puede incrementar la toxicidad sobre el SNC y la mortalidad ⁽¹⁰⁾. Los anticoagulantes han de usarse con prudencia y

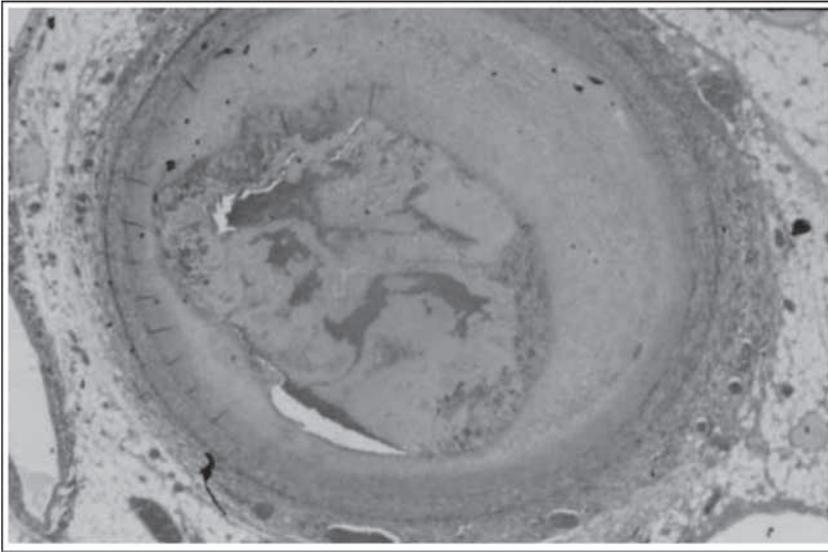


Figura 1. Imagen microscópica de una arteria coronaria con placa fibrótica erosionada y trombosis oclusiva, en varón de 29 años que ingresó en Urgencias en shock cardiogénico tras consumo de cocaína y evolucionó a exitus letalis. Imagen cedida por el Dr. Juan Carlos Borondo, del Instituto Nacional de Toxicología de Barcelona.

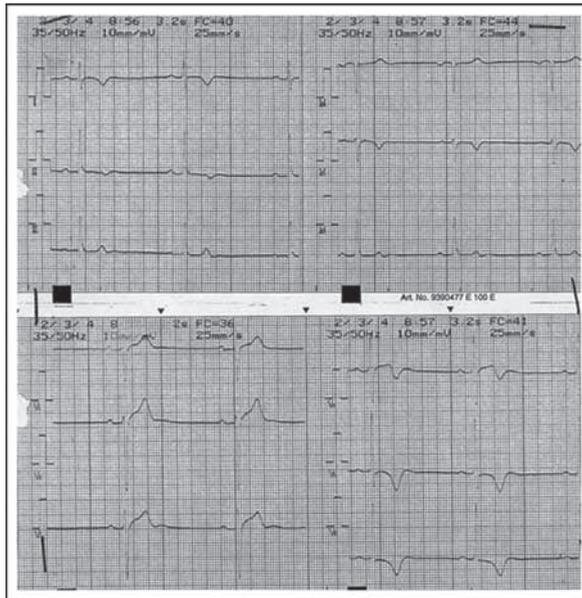


Figura 2. Paciente de 30 años, sin antecedentes patológicos de interés, que consulta por dolor precordial izquierdo de 24 horas de evolución, después del consumo de 1 g de cocaína el día anterior. En el ECG se observa ritmo sinusal con signos de isquemia subendocárdica en cara lateral y Troponina I máxima de 0,15 ng/mL. Se instauró tratamiento con antiagregación, nitritos endovenosos y anticoagulación. Ante la persistencia del dolor se realizó cateterismo cardíaco que no mostró lesiones coronarias significativas. Diagnóstico: infarto agudo de miocardio.

evaluando los riesgos potenciales por la coexistencia de otros procesos que contraindiquen su uso (emergencia hipertensiva o sangrado intracranial). La terapia trombolítica está en discusión porque con frecuencia está contraindicada y porque puede coexistir un infarto de miocardio sin trombosis⁽¹¹⁾; por ello, en caso de persistir el dolor y los cambios eléctricos, puede estar indicado un cateterismo urgente y, en función de los hallazgos, recurrir a la angioplastia primaria y la eventual colocación de un stent⁽¹²⁾.

2.2.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Está relacionada con la liberación adrenérgica que provoca la cocaína⁽¹³⁾. La hipertensión tiende a resolverse espontáneamente, ya que la semivida de eliminación de la droga es muy corta, pero en algunos casos puede convertirse en una emergencia hipertensiva con convulsiones, accidente cerebrovascular o edema agudo de pulmón.

El tratamiento de la hipertensión consiste en benzodiacepinas para frenar la descarga simpática central y, en caso necesario, recurrir al empleo de hipotensores de vida media muy corta como el nitroprusiato sódico o la fentolamina.

2.3.- ARRITMIAS

La taquicardia sinusal es la alteración del ritmo cardíaco que con mayor frecuencia se asocia al consumo de cocaína a consecuencia del estímulo simpático, tanto central como periférico (Figura 3). Es habitual la presencia de extrasístoles supraventriculares, así como otros tipos de taquicardia supraventricular como la fibrilación

auricular. Las taquicardias de origen ventricular como la taquicardia ventricular simple, la torsade de pointes y la fibrilación ventricular, son también posibles (Figura 4). La refractariedad de algunas arritmias ventriculares se ve incrementada por el hecho de que la cocaína prolonga el QRS y el intervalo QT.

Desde el punto de vista terapéutico, la taquicardia supraventricular no precisa antiarrítmicos específicos, recomendándose la administración de benzodiacepinas para combatir la frecuente ansiedad o agitación del paciente. En la taquicardia supraventricular con QRS ancho, se administrará bicarbonato sódico (50-100 mEq), para compensar el efecto estabilizante de membrana por bloqueo de la bomba de sodio. La taquicardia ventricular simple y sin repercusión hemodinámica, se puede intentar controlar con lidocaína, pero si hay hipotensión o shock ha de recurrirse a la cardioversión. La taquicardia ventricular en forma de torsade de pointes se trata con aporte de magnesio (1,5 g de sulfato de magnesio) y taquicardizando al paciente con isoproterenol. Se deben evitar siempre los antiarrítmicos del grupo Ia, como la quinina o la procainamida.

2.4.- HIPOTENSIÓN ARTERIAL Y SHOCK

Puede deberse a un “agotamiento” de neurotransmisores y por tanto de la respuesta adrenérgica y que condicionaría un shock distributivo, pero si el QRS es ancho se trata probablemente de un shock cardiogénico. Debe tenerse en cuenta la posible presencia de un factor hipovolémico en pacientes con diátesis hemorrágica por coagulación intravascular diseminada secundaria a una hipertermia severa o rhabdomiolisis. El tra-

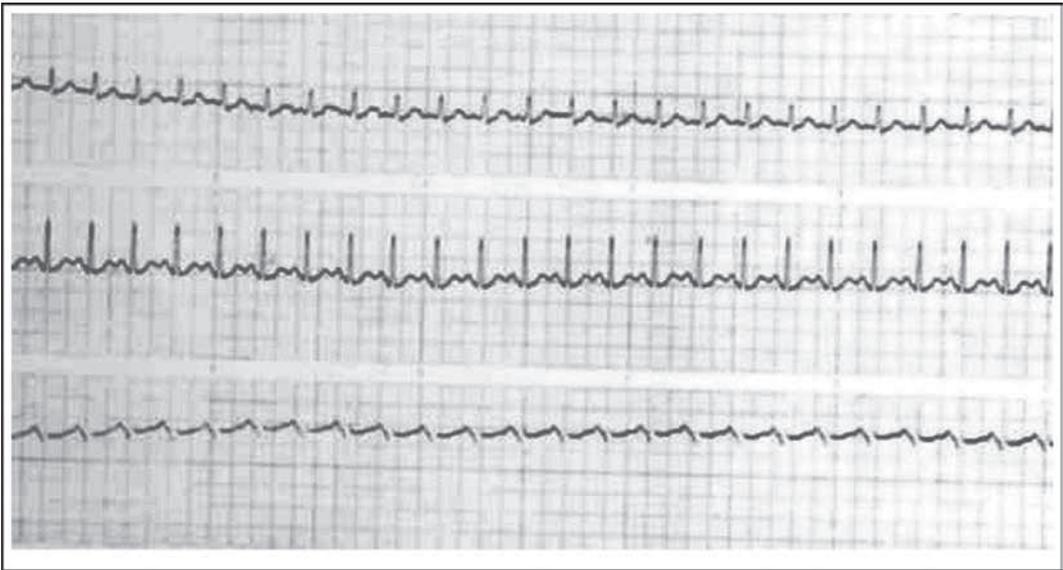


Figura 3. Taquicardia sinusal a 150 lpm, en un paciente de 23 años que consulta por palpitaciones, tras consumo de cocaína por vía nasal.

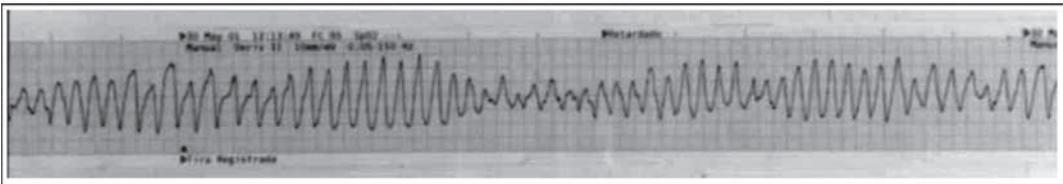


Figura 4. Taquicardia ventricular en forma de Torsades de pointes, en un varón de 26 años que ingirió unas papelinhas de cocaína intentando ocultar la droga ante la presencia de la policía (body stuffer).

tamiento consiste inicialmente en colocar al paciente en ligero Trendelenburg y proceder a la reposición intravascular con expansores plasmáticos. El uso de vasopresores ha de ser cauteloso por el riesgo de que desencadenen o empeoren las arritmias ventriculares. Si el QRS es ancho, se añadirá bicarbonato sódico por vía intravenosa.

Otras manifestaciones cardiovasculares incluyen la disección o rotura aórtica en el contexto de un aumento de la presión arterial o la muerte súbita generalmente secundaria a una arritmia maligna. En caso de parada cardíaca, las medidas de reanimación se prolongarán durante más

de 30 minutos para dar tiempo a que la cocaína se metabolice y se reduzcan sus efectos tóxicos sobre el miocardio.

3.- URGENCIAS NEUROLÓGICAS POR COCAÍNA

3.1.- ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC)

Alrededor del 10-30% de los ictus en personas menores de 40 años están asociados al uso de

drogas y en particular de cocaína⁽¹⁴⁾. Pueden presentarse tanto en forma de AVC isquémico como hemorrágico (Figura 5)⁽¹⁵⁾. En el caso de hemorragia, el factor desencadenante más importante es la hipertensión arterial transitoria que puede acompañar al consumo de cocaína (Figura 6)⁽¹⁶⁾. El diagnóstico se sospecha clínicamente y se confirma mediante la TC craneal que en ocasiones se tendrá que repetir, ya que algunos AVC pueden ser silentes en las primeras horas. El tratamiento no difiere del generado espontáneamente o inducido por otras causas. En caso de persistir una hiperactividad simpaticomimética se recomienda el uso de benzodicepinas, siendo controvertido el empleo de heparina o trombolíticos en presencia de AVC isquémicos.

3.2.- CEFALEA

Las cefaleas migrañosas pueden considerarse una secuela del uso de cocaína, relacionándose con disregulaciones de la serotonina, ya que la cocaína bloquea su recaptación presináptica. La corta semivida de eliminación de la cocaína, unos 30 minutos, sugiere que estas cefaleas pueden también ser debidas a un fenómeno de retirada de la droga, lo que incita a los cocainómanos a reincidir en el consumo para disminuir este síntoma. Estas cefaleas responden rápidamente a los agentes serotoninérgicos como la ergotamina. Los AINEs también suelen ser eficaces.

3.3.- CONVULSIONES

Se presentan en un 2-10% de los pacientes que han consumido cocaína. Su aparición puede retrasarse hasta una hora después de la exposición ya que, en función de la vía de administra-

ción, la cocaína tarda más o menos tiempo en alcanzar la máxima concentración en el cerebro.

El status epiléptico puede observarse sin historia de epilepsia y con el antecedente inmediato de consumo de una gran cantidad de cocaína. Pero estas crisis podrían ser secundarias a un AVC isquémico o hemorrágico, debiendo descartarse también la hipoglucemia, sobre todo en pacientes diabéticos o que hayan consumido simultáneamente bebidas alcohólicas. La TC craneal es habitualmente normal y los pacientes se recuperan sin déficit neurológico, si no hay lesión estructural subyacente.

El tratamiento inicial son las benzodicepinas y si repite la crisis se recurre a la fenitoína u otros anticomieles. Si el paciente entra en status habrá que recurrir a la sedación profunda y, por tanto, a la intubación traqueal y a la ventilación mecánica. En caso de precisar relajantes musculares, deben utilizarse de tipo no despolarizante, ya que en caso contrario competirían con la cocaína para metabolizarse a través de la colinesterasa, con lo que se prolongarían los efectos de ambos.

4.- URGENCIAS PSIQUIÁTRICAS POR COCAÍNA

Son los psiquiatras los que atienden el mayor número de consultas derivadas del consumo de cocaína, ya sea por demanda de deshabitación o por algunas reacciones adversas de su consumo como inquietud, agitación o ansiedad. A veces las manifestaciones son más graves, como la crisis de pánico, el delirio o las alucinaciones, en



Figura 5. Imagen necrótica de una hemorragia cerebral tras consumo de cocaína. Disponible en <http://www.epub.org.br>



Figura 6. Hemorragia subaracnoidea perimensencefálica, en varón de 29 años que presentó desorientación, agitación y cefalea intensa tras consumo de cocaína. La angiografía carotídea y vertebral no demostró lesiones vasculares. El paciente se recuperó sin secuelas.

el contexto de una psicosis aguda. Estas manifestaciones están asociadas al exceso de neurotransmisores en los espacios sinápticos del SNC. El hallazgo de otras manifestaciones de hiperactividad simpática (midriasis, sudoración, piloerección) facilita el diagnóstico diferencial. Es importante descartar focalidades neurológicas, hipoglucemia, hipoxia y la coingesta de otros psicoestimulantes.

La agitación se combate con medidas psicoterapéuticas y farmacológicas, siendo de elección entre estas últimas las benzodicepinas, recurriendo en caso necesario a la contención mecánica. Se debe evitar el empleo de neurolépacos, ya que pueden confundir el cuadro clínico con sus manifestaciones anticolinérgicas, precipitar distonías, hipertermia y disminuir el umbral para las convulsiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. López B, Lluís M, Nogué S. Urgencias en usuarios de cocaína. *JANO* 2004; 57: 1082-1087.
2. Observatorio Español sobre drogas. Informe N° 6 (Noviembre 2.003). Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio del Interior. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/oed-6.pdf>
3. Sanjurjo E, Montori E, Nogué S, Sánchez M, Munné P. *Med Clin (Barc)* 2006; 16: 616-619.
4. Larrousse M, Nogué S, Larrousse E. Complicaciones cardiovasculares asociadas al consumo de cocaína. *Hipertensión* 2002; 19: 359-366.
5. Freire E, Penas M, Castro A. Cocaína y corazón. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 396-401.
6. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001; 345:351-358.
7. Baumann BM, Perrone J, Hornig SE, Shofer FS, Hollander JE. Cardiac and hemodynamic assessment of patients with cocaine-associated chest pain syndromes. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 283-290.
8. Vasica G, Tennant CC. Cocaine use and cardiovascular complications. *Med J Aust* 2002; 177: 260-262.
9. Knuepfer MM. Cardiovascular disorders associated with cocaine use: myths and truths. *Pharmacology & Therapeutics* 2003; 97: 181-222.
10. Hahn IH, Hoffman RS. Cocaine use and acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 345: 351-8.
11. Boniface KS, Feldman JA. Thrombolytic therapy and cocaine-associated acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 612-615.
12. Shah DM, Dy TC, Szto GY, Linnemeier TJ. Percutaneous transluminal coronary angioplasty and stenting for cocaine-induced acute myocardial infarction: a case report and review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 447-451.
13. Frishman WH, Del Vecchio A, Sanal S, Ismail A. Cardiovascular manifestations of substance abuse part 1: cocaine. *Heart Dis.* 2003; 5: 187-201.
14. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2001; 103: 502-506.
15. Tolat RD, O'Dell MW, Golamco-Estrella SP, Avella H. Cocaine-associated stroke: three cases and rehabilitation considerations. *Brain Inj* 2000; 14: 383-391.
16. Blanco M, Díez-Tejedor E, Vivancos F, Barreiro P. Cocaína y enfermedad cerebrovascular en jóvenes adultos. *Rev Neurol* 1999; 29: 796-800.

INTOXICACIÓN POR OPIÁCEOS Y OPIOIDES

Nolla J.

1.- INTRODUCCIÓN. DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN.

Los analgésicos opioides han proporcionado a la clase médica una de sus más importantes herramientas para lograr calmar el dolor. Aunque los efectos fisiológicos del opio pueden haber sido conocidos desde unos 4000 años a.c., la primera referencia de que el jugo obtenido a partir de la adormidera (*Papaver*

somniferum) era opio (Figura 1), data de unos 300 años a.c.

Los opiáceos, son todos aquellos derivados naturales (alcaloides) que se obtienen del opio, un polvo marrón obtenido del jugo extraído de las cápsulas de la semilla de la planta *Papaver somniferum*. Los alcaloides naturales (opiáceos) contenidos en la planta son 3: la morfina, la codeína y la papaverina. Aparte están los opioides, que son todos aquellos compuestos químicos que



Figura 1. *Papaver somniferum*

poseen una actividad similar a los opiáceos y que se obtienen en el laboratorio. Los opioides se dividen en semisintéticos como la heroína, y los sintéticos (metadona, petidina o fentanilo).

La mayor parte de los opioides son propensos a la adicción y al abuso, que es el gran inconveniente para su uso de una forma rutinaria, reservándose para el tratamiento del dolor crónico en pacientes con patología neoplásica terminal o refractaria a otras terapias, en la cardiopatía isquémica aguda, en reanimación, etc...

Todos estos agentes, independientemente de su poder como analgésicos, en casos de sobredosis, pueden ser tan letales como con la heroína. Esto se debe de tener en cuenta en casos de intoxicación voluntaria por fármacos que contienen mezcla de analgésicos (paracetamol y dextropropoxifeno) o jarabes que contienen codeína y que pueden ser ingeridos accidentalmente por la población infantil.

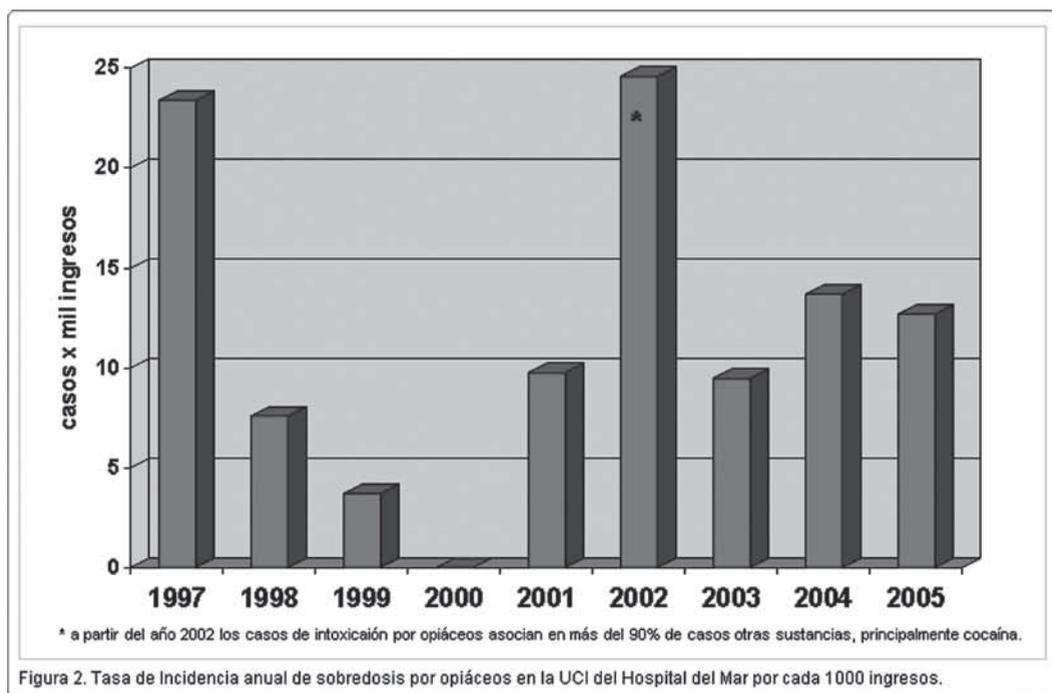
2.- EPIDEMIOLOGÍA

En los últimos años se ha reducido el consumo de opiáceos tras la instauración de programas de mantenimiento con metadona a principios de los años 90. Se calcula que en España unos 70.000 adictos a opiáceos se encuentran en tratamiento sustitutivo con metadona⁽¹⁾. De un total de 1042 urgencias por drogas de abuso atendidos en los servicios de urgencias de 4 grandes hospitales de la ciudad de Barcelona, durante el primer trimestre de 1998, los opiáceos fueron responsables de 678 consultas (65%). Se calcula que entre un 3-7% de estos pacientes requieren hospitalización por complicaciones relacionadas

⁽²⁾. La sobredosis de heroína es motivo de varios centenares de muertes anuales en nuestro país. En Suiza, el número de muertes por sobredosis, está estabilizado en 350-400⁽³⁾. En EEUU la mortalidad anual relacionada con la adicción a la heroína por vía intravenosa (iv) se sitúa en el 2%; la mitad de esta tasa es atribuible a sobredosis^(2,4). Esta tasa de mortalidad es entre 6-20 veces más elevada que la esperada para individuos de la misma edad y sexo^(2,4). En Cuidados Intensivos se observa una tendencia al incremento de casos de intoxicación por opiáceos en combinación con otros compuestos, sobre todo cocaína administradas ambas por vía intravenosa, con o sin ingesta concomitante de benzodiazepinas y/o alcohol (Figura 2).

3.- MECANISMO DE ACCIÓN

Tanto los opiáceos como los opioides desarrollan sus efectos a través de su unión en los receptores específicos del sistema nervioso central (SNC) y de la médula espinal alta. En base a experimentos en animales, se han descrito 3 receptores opioides (receptores μ , κ y δ) que son los responsables de producir variados grados de efectos farmacológicos^(2,5). Las drogas se disocian desde estos receptores sin sufrir ningún cambio permitiendo que una única molécula interactúe con un elevado número de receptores^(2,4). Este modelo asume que la respuesta producida por una droga depende del porcentaje de receptores que han sido ocupados (a un mayor grado de ocupación mayor es la respuesta). Este modelo implica una respuesta máxima una vez la droga administrada ha ocupado todos los receptores. La mayor parte de opioides como la morfina, metadona, heroína, petidina y



fentanilo son agonistas sobre los receptores μ y desarrollan potentes efectos analgésicos. Estos efectos analgésicos también los desarrollan los agonistas sobre receptores κ y δ . Otros tienen una acción analgésica más leve (codeína, pentazocina, y dextropropoxifeno). Los opioides también poseen efectos psicotrópicos y pueden ocasionar euforia y alucinaciones. Otros efectos que producen, y que en algunos casos son utilizados en la práctica clínica con indicación terapéutica son: estreñimiento (antidiarreico), emesis, íleo, sedación, depresión del sistema nervioso central (son narcóticos, del griego "narkos" que significa "torpor"), supresión del reflejo de la tos (antitusígeno), y depresión de la respiración. La Tabla 1 y Tabla 2 muestran la clasificación de los derivados opioides por su afinidad y actividad intrínseca (eficacia) sobre los receptores opioides.

Las drogas con actividad agonista μ y δ causan depresión respiratoria. Los agonistas parciales, tales como la buprenorfina, parecen tener menos efecto en la respiración y serían más seguros cuando se usan en el ámbito de la terapia del dolor. Sin embargo también se han descrito casos de depresión respiratoria, sobre todo en asociación con otros agentes que inhiben la respiración.

Los antagonistas son aquellos compuestos que no tienen acción por sí mismos pero pueden revertir o producir las acciones de otras drogas. Mientras que los agonistas son compuestos que tras su unión a receptores específicos desarrollan respuesta. Se dice que el antagonista tiene una actividad intrínseca de 0 (% de máxima respuesta = actividad intrínseca x % de receptores ocupados).

TABLA I

AFINIDAD Y ACTIVIDAD INTRÍNSECA DE LOS OPIOIDES SOBRE SUS RECEPTORES

OPIOIDE	RECEPTOR μ	RECEPTOR δ	RECEPTOR κ	ACTIVIDAD INTRÍNSECA
Morfina	agonista +++	agonista +	agonista +	agonista puro
Metadona	agonista +++	agonista +	agonista +	agonista puro
Fentanilo	agonista +++	agonista +		agonista puro
Pentazocina	antagonista	agonista ++	agonista ++	agonista/ antagonista
Buprenorfina	Agonista parcial			agonista parcial

TABLA II

CLASIFICACIÓN Y ACCIONES ASOCIADAS A RECEPTOR OPIÁCEOS.

	RECEPTOR μ	RECEPTOR δ	RECEPTOR κ
Efectos clínicos	Analgesia	Analgesia	Analgesia
	Depresión respiratoria	Depresión respiratoria	
		Sedación	
	Euforia		Euforia
	Dependencia		Dependencia
			Disforia
			Alucinaciones
	Miosis	Miosis	
	Reducción motilidad intestinal y vesical		

Muchos compuestos tienen una actividad intrínseca intermedia, es decir, son antagonistas-agonistas y dicha actividad se sitúa entre 0 y 1 y tienen interesantes propiedades farmacológicas. La pentazocina es agonista-antagonista con una actividad intrínseca de 0,5 y es analgésico cuando se da sólo. Sin embargo si se administra conjuntamente con morfina actúa como antagonista. En cambio la morfina es un agonista puro.

La acción letal de todos los opiáceos y opioides se debe a su efecto directo sobre el centro respiratorio pudiendo ocasionar depresión respiratoria y apnea.

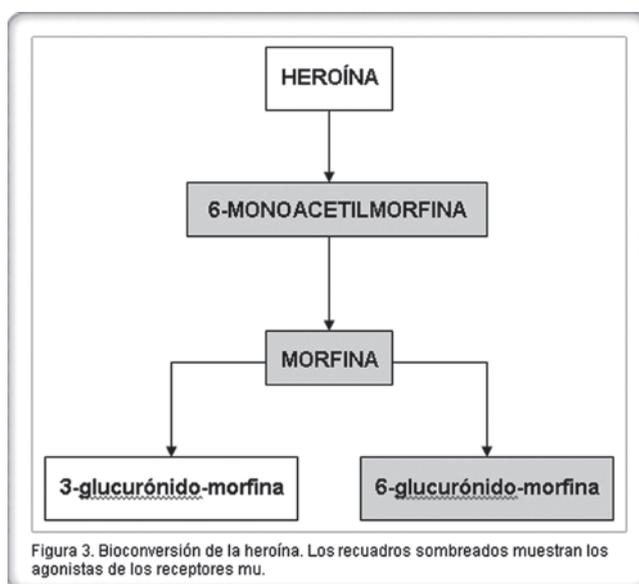
4.- TOXICOCINÉTICA

Absorción: La heroína (diacilmorfina) es rápidamente absorbida por cualquiera de las vías. Alcanza su concentración máxima; 1-2 minutos después de la administración intravenosa o fumada, 5 minutos después de su administración intranasal y a los 10 minutos de su administración subcutánea ⁽²⁾. La bio-

disponibilidad oral de la heroína y de la morfina son bajas por el metabolismo hepático de primer paso.

Distribución: La distribución de los opiáceos es excelente. La heroína es más liposoluble que la morfina y que otros opiáceos ⁽²⁾. Atraviesa tanto la barrera hematoencefálica (en 15-20 segundos) como la placenta. El 68% de la heroína administrada por vía i.v. es absorbida dentro del cerebro comparada con menos del 5% de la morfina i.v ⁽²⁾. El volumen de distribución de la heroína es de 2-5 L/kg y el de la morfina de 3,3 L/kg. Ello explica el rápido almacenamiento de la heroína y sus metabolitos en el sistema nervioso y ocasiona el “rush” experimentado por los heroínomanos y su toxicidad.

Metabolismo: La heroína se metaboliza en el hígado a 6-monoacetilmorfina (6-MAM) en unos 20 minutos y en una hora aproximadamente ésta es metabolizada y eliminada por la orina donde podemos encontrar derivados opiáceos transcurridas varias horas (Figura 3). La morfina es glucoronidada en el hí-



gado pero también en el SNC por una uridino-difosfato-glucuroniltransferasa. A dosis terapéuticas y por vía i.v. el pico del efecto depresor respiratorio ocurre a los 7 minutos de la administración. La normalización de la sensibilidad del centro respiratorio a la $p\text{CO}_2$ se consigue en 2-3 horas, mientras que el volumen minuto no se logra hasta transcurridos 4-5 horas ⁽⁶⁾.

Eliminación: La morfina se excreta con la bilis, eliminándose una parte por las heces. La fracción de morfina libre en orina sólo alcanza el 10% de la dosis. Aunque la heroína no se encuentra habitualmente en la orina, la presencia de monoacetilmorfina confirma la administración de heroína.

La semivida de eliminación de la mayor parte de opioides es corta (morfina 2 horas, heroína 0,5 h, codeína 2,8 h y petidina 3 horas). La metadona constituye una excepción, es de unas 35 horas, obteniéndose su máximo efecto depresor a las 5-6 horas de su administración oral. Al contrario que la heroína, la actividad de la metadona es debida casi exclusivamente a la droga por sí mismo más que a sus metabolitos ⁽⁶⁾. Una de las principales vías metabólicas de eliminación de metadona es a través de una demetilación, interviniendo como enzima más importante el citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) ⁽⁶⁾. Por consiguiente, una inhibición del CYP 3A4 tiene el potencial de aumentar y prolongar el efecto de la metadona, mientras que su inducción tendrá el efecto contrario. Son inhibidores del CYP 3A4, entre otros, los macrólidos, los antifúngicos azólicos, antihistamínicos, los antiretrovirales, por lo que su administración simultánea puede incrementar el riesgo de intoxicación.

5.- DOSIS TÓXICAS

La vía de administración más frecuente para usos recreativos es la vía parenteral. La administración por vía i.v. de heroína sola se conoce en el argot como shutting-up, la administración subcutánea, skin-popping; el uso de la vía intranasal es el sniffing y la administración intravenosa de cocaína y heroína se conoce como speed-ball.

En personas no tolerantes, la morfina produce una intoxicación grave a dosis de 30 mg administrada por vía parenteral, mientras que una dosis de 120 mg por vía oral puede ser mortal. La heroína a dosis de 20 mg por vía parenteral puede ser potencialmente letal en una persona no tolerante. Los niveles de morfina en sangre en pacientes que toman heroína callejera son de unos 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (oscilando entre 0 y 24 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Para la metadona la dosis letal es inferior a 60 mg para una persona no tolerante. El dextropropoxifeno puede ser mortal a dosis de 900-1300 mg por vía oral. La dosis letal es menor si se combina con etanol.

6.- CLÍNICA DE LA INTOXICACIÓN AGUDA POR OPIÁCEOS

La intoxicación por opioides es una emergencia médica. Produce una tríada que consiste en miosis (tamaño puntiforme de ambas pupilas), depresión del nivel de conciencia que puede llegar al coma profundo y depresión respiratoria que se acompaña de apnea con hipoventilación alveolar que si se prolonga conduce a una acidosis mixta, convulsiones y parada cardiorrespiratoria (Tabla

TABLA III
PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INTOXICACIÓN POR OPIÁCEOS,
SUS EFECTOS Y TRATAMIENTO.

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	ACCIÓN	TRATAMIENTO
Miosis	Estimulación núcleo III par	No precisa
Coma	Agonista de los receptores opioides	Naloxona
Depresión respiratoria	Depresión de los centros de la respiración en médula y tronco	Naloxona y soporte ventilatorio
Bradycardia	Disminución tono simpático; aumento tono parasimpático	Naloxona
Hipotensión arterial	Vasodilatación periférica	Naloxona y líquidos
Hipotermia	Vasodilatación periférica, hipotermia ambiental, coma	Normotermia
Edema pulmonar	Aumento de la permeabilidad alveolo-capilar	Soporte ventilatorio y PEEP
Convulsiones	Efectos epileptógenos de los metabolitos	Naloxona, oxígeno y anticonvulsivantes

3). El edema pulmonar asociado al uso de heroína (Figura 4) es diagnosticado a partir de la combinación de hipoxia persistente tras la resolución de la depresión respiratoria con emisión por boca, de secreciones somrosadas y un patrón radiológico característico de infiltrados pulmonares bilaterales y difusos⁽⁷⁻⁹⁾. En ocasiones el infiltrado puede ser unilateral e incluso confundirse con una condensación lobar. Ha sido descrito no tan sólo con las sobredosis de heroína si no también con sobredosis de metadona (incluso administrada por vía oral), propoxifeno, codeína, buprenorfina y naloxona⁽⁷⁾.

En la década de los años 70-80, entre el 48 y el 80% de los pacientes con sobredosis por he-

roína asistidos en el hospital desarrollaban edema agudo de pulmón de tipo no cardiogénico (EAPNC) (con presiones de la arteria pulmonar ocluida normales)⁽⁵⁾. Esto ha variado significativamente, y en los pacientes que sobreviven a una sobredosis por heroína la incidencia de EAPNC es significativamente más baja. Sporer y Dorn encuentran una incidencia de tan sólo el 2,1%, similar al de otras series que se sitúa entre el 0,8 y 2,4%⁽⁷⁾. Este significativo descenso sugiere un cambio en la epidemiología del edema pulmonar inducido por heroína que puede estar en relación con la disponibilidad y uso de unos mejores antagonistas de sustancias narcóticas (sobre todo a nivel extrahospitalario).

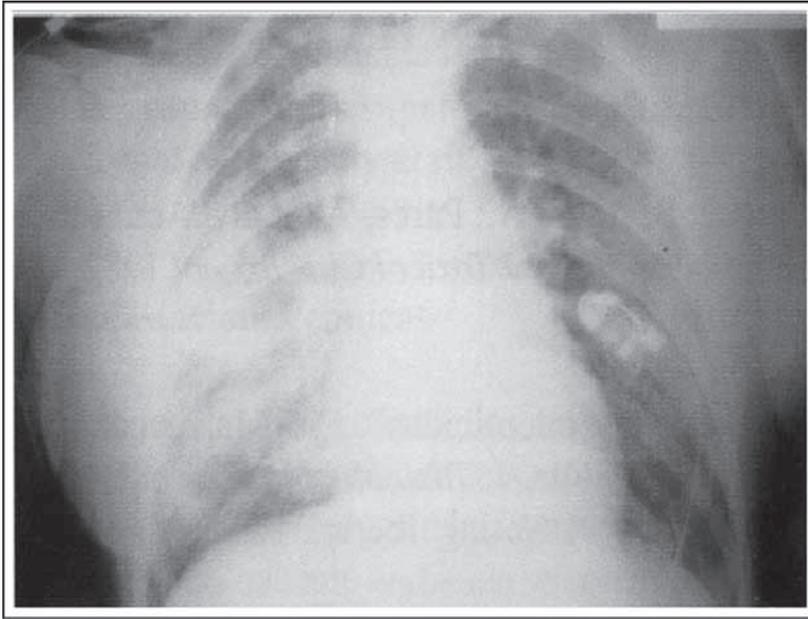


Figura 4. Radiografía PA de tórax: edema de pulmón tras sobredosis de heroína por vía i.v.

Poco se sabe de la patogenia del EAPNC. La evaluación hemodinámica de un total de 11 pacientes con edema pulmonar secundario a heroína demostraron un gasto cardíaco normal o elevado, una presión capilar pulmonar normal y una presión de arteria pulmonar discretamente elevada^(7,8). El análisis del fluido alveolar de estos pacientes demostró ser un líquido rico en proteínas. El edema pulmonar ocurre por mediación de liberadores o adulterantes de la droga que se utilizan para “cortarla” (ocurre más frecuentemente con heroína, codeína y metadona). La histamina parece estar implicada como posible mediador de EAPNC relacionado con la sobredosis. Los opiáceos se ha comprobado que causan su liberación tanto local como sistémica al ser los pulmones muy ricos en esta sustancia⁽⁷⁾.

La gasometría arterial muestra de forma característica un aumento de la PaCO_2 , con

disminución de la PaO_2 y un gradiente alveoloarterial normal. A diferencia de lo que ocurre con otras causas de coma de origen tóxico (barbitúricos, benzodiazepinas), a igualdad de profundidad del coma en estos casos no existe hipoventilación alveolar ni hipercapnia en la gasometría arterial. Esto se explica porque en el caso de sobredosis por opiáceos existe una disminución en la respuesta del centro respiratorio al incremento de la PaCO_2 . La mayor parte de muertes por sobredosis ocurren en individuos jóvenes con adicción crónica a la heroína. Es frecuente, sobre todo en los últimos años la exposición asociada a otras drogas (sobre todo cocaína, éxtasis o benzodiazepinas).

Debe realizarse el diagnóstico diferencial del edema pulmonar con la neumonía aspirativa masiva secundaria al coma.

Otra causa de insuficiencia respiratoria aguda relacionada con el uso de heroína por vía inhalada (intranasal o fumada) es el status asmático. Casi siempre ocurre en pacientes con historia previa de asma⁽¹⁰⁾.

Aunque se ha comentado que la miosis es un hallazgo característico de la sobredosis por opiáceos, la presencia de midriasis no descarta esta posibilidad y puede ser debida cuando el agente tóxico es la petidina, existe hipotermia asociada, hipoxemia o encefalopatía post-anóxica.

Pueden ocurrir también como complicaciones de la intoxicación aguda por opioides, hipotensión arterial en relación con la liberación de histamina (más frecuente en el caso de sobredosis por heroína, codeína y petidina); hipotermia secundaria a hipotonía muscular y vasodilatación asociadas, que incrementa el enfriamiento corporal por exposición (más frecuente con heroína, codeína y propoxifeno); convulsiones secundarias a hipoxemia o por los mismos agentes tóxicos que por sí mismos son convulsivantes como codeína o propoxifeno; y, rabdomiolisis que ocurre por la propia presión del músculo a consecuencia del coma prolongado desarrollando un síndrome compartimental con fracaso renal agudo por mioglobinuria con niveles de CK superiores a 40.000 UI/L. Los opioides pueden también por sí mismos inducir necrosis muscular.

Hay que tener en cuenta que la sobredosis por heroína suele ocurrir en el contexto de poliintoxicaciones^(3,4,11). La mayor parte de pacientes que fallecen tienen niveles en sangre elevados de alcohol (29-75%) y benzodiazepinas (5-12%)⁽²⁾. No hay que olvidar el papel de los adulteran-

tes con los que los traficantes “cortan” la heroína que circula por la calle. Entre estos el más frecuentemente encontrado en los análisis toxicológicos de “papelinas” es la quinina⁽⁴⁾.

No hay que olvidar que muchos preparados farmacéuticos con actividad analgésica tienen la particularidad de combinar dos principios activos, con el fin de sumar efectos centrales (opioides) y periféricos (paracetamol, ácido acetilsalicílico, AINES). Si la sobredosis ocurre por una intoxicación mixta hay que tener en cuenta la posibilidad de los efectos combinados aunque los opioides estén a baja concentración.

En los casos de sobredosis el diagnóstico viene facilitado por la presencia de signos de venopunción aunque existen casos de sobredosis por vía intranasal y digestiva como ocurre con los casos de intoxicación por metadona o heroína en portadores corporales (body-packers) (Figura 5).

Con la metadona se han descrito graves complicaciones e incluso casos mortales por sobredosificación a dosis relativamente bajas (< 60 mg en 24 horas) en personas no tolerantes y también como consecuencia del uso combinado con otras drogas con efectos sedantes que potencian el efecto depresor respiratorio⁽¹¹⁾. Es frecuente observar EAPNC en pacientes con intoxicación por metadona administrada por vía oral. También se han descrito casos de arritmias ventriculares del tipo de las torsades de pointes (Figura 6) en pacientes que usan metadona a dosis altas junto a otros fármacos (antiretrovirales, antifúngicos, macrólidos) que utilizan la misma vía metabólica hepática (isoenzima de la citocromooxidasa CYP 3A4).

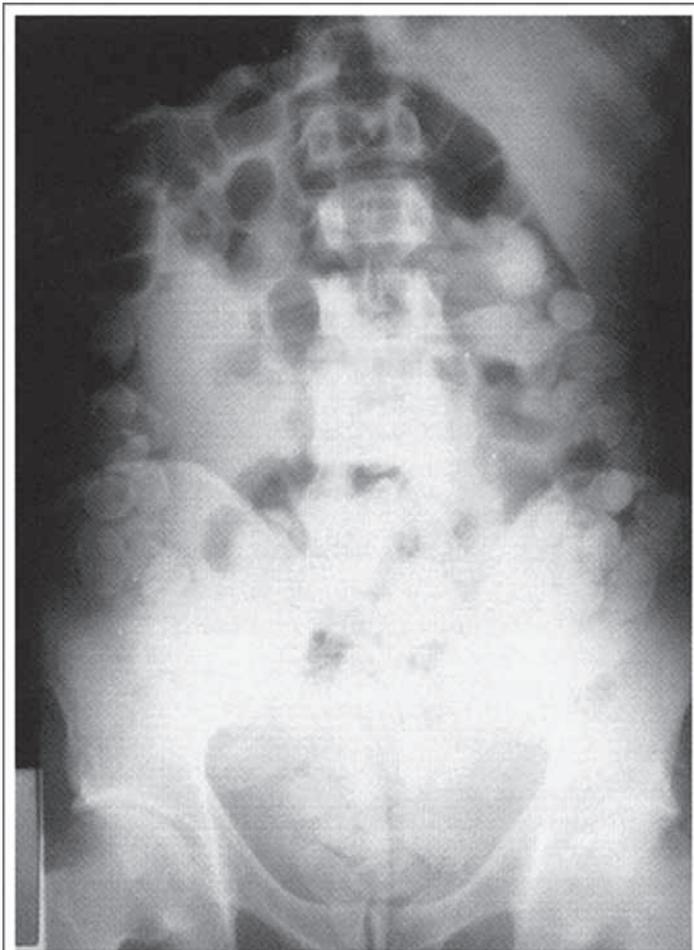


Figura 5. Radiografía simple de abdomen que muestra la presencia de gran cantidad de paquetes de droga en el intestino (body-packer).

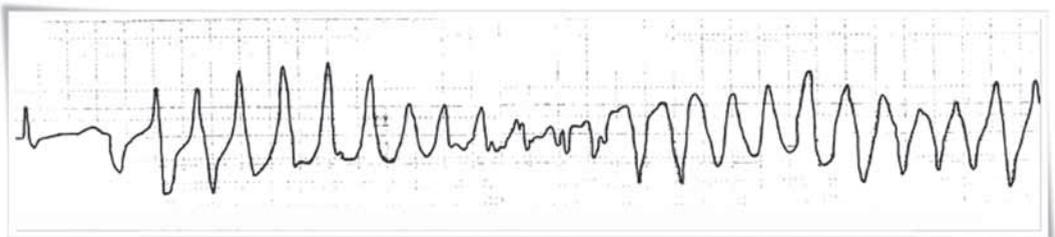


Figura 6. Torsades de pointes en paciente VIH positivo, tratada con dosis alta de metadona (300 mg/día) y antirretrovirales.

Esta interacción favorecería que los niveles de metadona se incrementaran usando las dosis habitualmente y esto conduciría a que se alargara el intervalo QT, apareciera bradicardia (por efecto del opioide) que a su vez desencadenaría episodios de taquicardia autolimitados que se manifestarían en forma de síncope o muerte súbita si la arritmia se prolonga o no se trata adecuadamente^(11,12).

Las complicaciones a largo plazo de la administración de opiáceos por vía parenteral son la endocarditis infecciosa, transmisión de virus (VIH y virus de la hepatitis C y B), infecciones oportunistas, malnutrición, tuberculosis, tromboflebitis séptica, síndrome compartimental, muertes accidentales, enfermedades de transmisión sexual.

7.- PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad anual por sobredosis de heroína en los países europeos está alrededor del 1%-3%^(3,13,14). Seidler et al. describen 35 muertes de un total de 308 sobredosis de heroína (11,4%)⁽¹⁵⁾. Darke et al. en un estudio llevado a cabo en Australia, demostraron que la sobredosis por opiáceos es una “experiencia” frecuente de los heroínomanos (68% del total; mediana de 3 sobredosis por toxicómano)⁽¹⁶⁾.

El principal mecanismo de muerte es la depresión respiratoria que causa hipoxia y la muerte por parada cardíaca. Aunque el edema pulmonar frecuentemente se asocia a la sobredosis, su papel es controvertido: mientras que puede ser de rápida instauración y por consiguiente ser un factor de mal pronóstico, puede también

ocurrir de forma progresiva y ser así un factor de menor relevancia en la evolución⁽⁶⁾. De todas formas la mortalidad de los pacientes con EAPNC es significativamente superior a la de los pacientes con sobredosis sin EAPNC. La petidina y el dexpropoxifeno producen intoxicaciones de una mayor gravedad por su toxicidad neurológica y los efectos arritmógenos del segundo.

Son varias las razones por las que un individuo puede presentar una sobredosis no letal^(2,17,18): haber usado una dosis más elevada de la habitual (55%), utilizar heroína con un mayor grado de pureza que la usada habitualmente (40%), haberla combinado con etanol (30%), usar la heroína tras un período de abstinencia (28%)⁽²⁾. Las mujeres también tienen más riesgo de sobredosis que los hombres⁽¹⁷⁾. Un individuo que sufre una sobredosis por heroína no letal es más probable que haya tenido una historia más prolongada de uso de droga, que sea más dependiente a la heroína y que sea poco probable que esté en tratamiento de deshabituación⁽²⁾. La tasa de sobredosis fue de una por cada 6 años de administración de heroína por vía i.v⁽¹⁷⁾. Una vez un individuo ha sufrido una sobredosis, la probabilidad de tener otra aumenta de forma significativa, mientras que el riesgo de experimentar una primera sobredosis cae con los años de inyección⁽¹⁷⁾. Por otra parte, hasta el 70% de los que fallecen de sobredosis han usado otras drogas junto a heroína en la que es su última sobredosis⁽²⁾. Casi siempre combinaron heroína con alcohol o benzodiacepinas^(2,4).

La administración de un opioide en un entorno no asociado previamente con la admi-

nistración de la droga se asocia a una menor tolerancia y por consiguiente mayor riesgo de sobredosis. Siegel et al, ⁽¹⁹⁾ comprobaron esta hipótesis al examinar las circunstancias asociadas con sobredosis entre un grupo de heroinómanos ⁽⁶⁾. En un elevado número de casos, la administración de heroína inmediatamente antes de una sobredosis, ocurrió en un entorno en el que la persona nunca la había usado ⁽¹⁹⁾.

También puede ocurrir tolerancia tras un prolongado periodo de abstinencia ⁽⁶⁾. Una disminución de la tolerancia tras un periodo de abstinencia (salida de la cárcel) en una persona en la que antes la heroína le producía efectos de euforia con mínima depresión respiratoria puede experimentar una profunda depresión de la respiración y apnea. El uso repetido de opioides puede aumentar el riesgo de sobredosis ⁽⁶⁾.

Ha sido demostrado que la hospitalización para observación durante 24 horas, de aquellos pacientes con sobredosis de heroína que se hallan conscientes, en estado de alerta y sin complicaciones respiratorias, no es necesario, siendo suficientes periodos de 1-2 horas ^(6,20). Por otra parte resulta casi imposible mantener a estos pacientes en observación, en los Servicios de Urgencias, durante periodos prolongados de tiempo (entre 8-24 horas). Sin embargo debido a que la semivida de metadona es de unas 24 horas y que frecuentemente es usada por los toxicómanos; hasta un 30% en la serie de Cook et al ⁽³⁾, esto constituye un argumento consistente para indicar periodos de observación más prolongados y evitar recaídas. Por otra parte, alrededor del 40% de los pacientes con sobredosis reanimados por las Unidades móviles extrahospitalarias

rehúsan ser ingresados en Urgencias del hospital de referencia ⁽³⁾.

Nuestro grupo también ha llamado la atención sobre la morbimortalidad (coma, EAPNC, arritmias ventriculares malignas) en relación con el uso de metadona y su libre dispensación, que ha motivado en los últimos años ingresos por esta causa tanto en pacientes tolerantes como aquellos sin exposición previa a esta droga. A nivel de Instituciones Penitenciarias, la aplicación de medidas estrictas para la prescripción de metadona en toxicómanos encarcelados, en la fase de inducción para prevenir el síndrome de abstinencia, ha reducido a cero la mortalidad por esta causa ⁽¹¹⁾.

8.- TRATAMIENTO

El antagonista específico de la intoxicación por opiáceos es la naloxona. Debe administrarse de inmediato por vía i.v. ante la mínima sospecha de sobredosis por opiáceos. Revierde de forma inmediata la depresión del nivel de conciencia, la depresión respiratoria y la miosis, no así el edema pulmonar. Por consiguiente, la persistencia de taquipnea con hipoxemia y desaturación debe hacer pensar en la posibilidad de daño alveolar (por aspiración o edema pulmonar) que requerirá ingreso en UCI y eventualmente soporte ventilatorio con PEEP elevadas. Sólo un 30% de los pacientes con EAPNC requieren ventilación mecánica ⁽⁷⁾. En algunos casos existe hipoxia refractaria cumpliendo criterios de distrés precisando de aquellas medidas encaminadas a mejorar la capacidad residual funcional y el intercambio gaseoso así como la distensibilidad pulmonar (decúbito

prono, corticosteroides a dosis de 2 mg/kg día, limitación de la presión en la vía aérea)⁽²¹⁾.

Los pacientes con crisis asmática grave tras inhalación de heroína requieren mayoritariamente ventilación mecánica⁽¹⁰⁾.

La naloxona la administraremos por vía intravenosa a dosis de 0,4 mg (0,01 mg/kg). Una respuesta positiva tras su administración se produce a los 2-3 minutos. No resulta infrecuente tener que dar dosis repetidas hasta un máximo de 4 dosis debido a su semivida que es muy corta (de 1 hora). En algunos casos se ha mostrado útil la administración de naloxona en perfusión continua a dosis de 1 mg diluido en un suero glucosado al 5% a pasar en 6 horas. Si un paciente no responde a la naloxona no descarta que pueda tratarse de una intoxicación por opiáceos dado que puede haber otras drogas asociadas, o bien hipoglucemia o daño cerebral hipóxico⁽²¹⁾. Habitualmente son necesarios menos de 10 mg de naloxona para revertir el coma y la alteración en la ventilación. Sin embargo en aquellos casos de intoxicación por propoxifeno, metadona y pentazocina no es raro tener que superar los 10 mg de naloxona, incluso alcanzar los 20 mg⁽²¹⁾.

En aquellos casos de ingesta oral está indicado el lavado gástrico que puede aplicarse hasta transcurridas varias horas tras la ingesta debido a la motilidad digestiva disminuida. El carbón activado lo administraremos tras el lavado. En aquellos casos de presencia de paquetes de heroína en tracto digestivo debe realizarse la administración de propietilenglicol para aumentar el peristaltismo y favorecer la evacuación de las bolsas que contienen la droga. En algunos casos

se puede requerir cirugía urgente para la extracción manual de las bolsas.

En los casos de torsades de pointes inducidos por metadona administraremos cualquier fármaco que acorte el intervalo QT, pudiendo requerirse colocación de un electrocatéter. Retiraremos los fármacos con los que interactúa la metadona y administraremos cloruro potásico para corregir la hipopotasemia que con frecuencia contribuye al desencadenamiento de la arritmia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Villalbí JR, Brugal MT. Sobre la epidemia de heroína, su impacto, su contexto y las políticas sanitarias. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:736-737.
2. Sporer KA. Acute heroin overdose. *Ann Intern Med* 1999; 130:584-590.
3. Cook S, Moeschler O, Michaud K, Yersin B. Acute opiate overdose: characteristics of 190 consecutive cases. *Addiction* 1998; 93:1559-1565.
4. Darke S, Zador D. Fatal heroin "overdose": a review. *Addiction* 1996; 91:1765-1772.
5. Mokhlesi B, Corbridge T. Toxicology in the critically ill patient. *Clin Chest Med* 2003; 24:689-711.
6. White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction* 1999; 94:961-972.
7. Sporer KA, Dorn E. Heroin-related noncardiogenic pulmonary edema. A case series. *Chest* 2001; 120:1628-1632.
8. Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary effects of illicit drug use. *Clin Chest Med* 2004; 25:203-216.
9. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-326.
10. Cygan J, Trunsky M, Corbridge T. Inhaled heroin-induced status asthmaticus. Five cases and review of the literature. *Chest* 2000; 117:272-275.
11. Nolla-Salas J, García Villanueva M, Teijeira R, de la Torre R. Morbimortalidad relacionada con el uso de metadona. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:276-277.
12. Zador D, Sunjic S. Deaths in methadone maintenance treatment in New South Wales, Australia 1990-1995. *Addiction* 2000; 95:77-84.
13. Frisher M, Goldberg D, Rahman M, Berney L. Mortality and survival among a cohort of drug injectors in Glasgow, 1982-1994. *Addiction* 1997; 92:419-427.
14. Engstrom A, Adamsson CM, Allebeck P, Rydberg W. Mortality in patients with substance abuse: a follow-up in Stockholm County, 1973-1984. *Intern J Addict* 1991; 26:91-106.
15. Seidler D, Woisetschlaeger C, Schmeiser-Rieder A, Hirschl MM, Kaff A, Laggnier AN. Prehospital opiate emergencies in Vienna. *Am J Emerg Med.* 1996 Jul;14(4):436-9.
16. Darke S, Ross J, Hall W. Overdose among heroin users in Sidney, Australia: I. prevalence and correlates of non-fatal overdose. *Addiction* 1996; 96:405-411.
17. Powis B, Strang J, Griffiths P, Taylor C, Williamson S, Fountain J, Gossop M. Self reported overdose among injecting drug users in London: extent and nature of the problem. *Addiction* 1999; 94:471-478.
18. McGregor C, Darke S, Ali R, Christie P. Experience of non-fatal overdose among heroin users in Adelaide, Australia: circumstances and risk perceptions. *Addiction* 1998; 93:701-711.
19. Siegel S. Pavlovian conditioning and heroin overdose: reports by overdose victims. *Bull Psychon Soc* 1984; 22:428-430.

20. Smith DA, Leake L, Loflin JR, Yealy DM. Is admission after intravenous heroin overdose necessary? *Ann Emerg Med* 1992; 1326-1330.
21. Zimmerman JL. Poisonings and overdoses in the intensiv care unit: general and specific management issues. *Crit Care Med* 2003; 31:2794-2801.

ANFETAMINAS Y DROGAS DE SÍNTESIS

Farré M, Abanades S.

1.- INTRODUCCIÓN

Las anfetaminas o derivados anfetamínicos son un grupo de sustancias que se caracterizan fundamentalmente por producir una estimulación del sistema nervioso central (SNC) y de la actividad simpática del sistema nervioso periférico (SNP). Estos compuestos poseen una estructura molecular común de feniletilamina que está estrechamente relacionada con las aminas biogénicas noradrenalina y dopamina (Figura 1), lo que les confiere sus principales propiedades

farmacológicas. Dependiendo de sustituciones en los grupos de la molécula de feniletilamina se obtendrán moléculas con efectos distintos sobre los sistemas de neurotransmisión. Pequeños cambios en la estructura molecular producen compuestos que van desde la anfetamina a la mescalina. Atendiendo a sus propiedades farmacológicas, pueden dividirse en las que fundamentalmente son psicoestimulantes, las que además presentan propiedades entactógenas o empatógenas y las que son predominantemente alucinógenas⁽¹⁾.

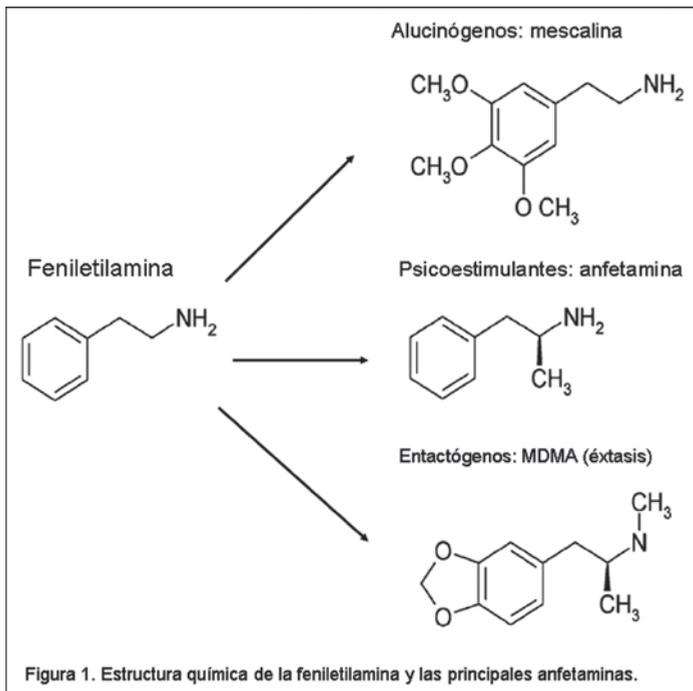


TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LAS ANFETAMINAS Y DERIVADOS.

ANFETAMINAS	
	Anfetamina y dextroanfetamina.
	Metanfetamina (speed, ice, cristal, meth). También se considera droga de diseño.
	Efedrina (“éxtasis verde”, efedra, ma-huang, herbal ecstasy).
	Catinona y catina (khat, cat).
	Metilfenidato y Pemolina.
	Fenilpropanolamina (anorexígeno, descongestionante nasal).
	Anorexígenos: Fenfluramina, Dexfenfluramina, Fentermina, Fenproporex, Clobenzorex, Aminorex, Anfepramona (dietilpropion), Fenmetrazina, Mazindol.
DROGAS DE SÍNTESIS (“DROGAS DE DISEÑO”, DESIGNER DRUGS)	
Anfetaminas entactógenas (derivados metilendioxianfetaminas)	
	3,4-metilendioxianfetamina (MDA, “píldora del amor”)
	3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, “éxtasis”, “Adán”, XTC)
	3,4-metilendioxietilanfetamina (MDEA o MDE, “Eva”)
	N-metil-1-(3,4-metilendioxifenil)-2 butamina (MBDB)
Anfetaminas alucinógenas (derivados metoxianfetaminas)	
	4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina (DOB)
	4-bromo-2,5-dimetoxifenilamfetamina (2CB-MFT)
	4-metil-2,5-dimetoxianfetamina (DOM, serenity-tranquility-peace o STP)
	2,4,5-trimetoxianfetamina (TMA-2)
	parametoxianfetamina (PMA)
	2,5-dimetoxi-4-bromo-feniletilamina (2-CB)
	2,5-dimetoxi-4-iodofeniletilamina (2-C-I)
	2,5-dimetoxi-4-etiltiofeniletilamina (2C-T-2)
	2,5-dimetoxi-4-(n)-propiltiofeniletilamina (2C-T-7)

En la Tabla 1 mostramos una clasificación general de los diferentes tipos de anfetaminas. En primer lugar aparecen las anfetaminas, término que suele usarse para denominar la tríada formada por las sustancias: anfetamina, dexanfetamina y metanfetamina. El término alude también a los estimulantes tipo anfetamina

(ATS: acrónimo inglés de Amphetamine-Type-Stimulants) o también derivados anfetamínicos. Son compuestos con estructura química análoga o derivada de la molécula de anfetamina, con propiedades clínicas similares y actividad farmacológica comparable. La mayoría han sido retiradas del mercado farmacéutico duran-

te los últimos años por su potencial de abuso, dependencia y su toxicidad. En segundo lugar destacan las denominadas drogas de síntesis o drogas de diseño, algunas de las cuales son derivados de la feniletilamina.

Se denominan “drogas de síntesis” o “drogas de diseño” (designer drugs) a un grupo heterogéneo de sustancias psicoactivas de origen sintético, creadas a partir de la modificación de la estructura química de algunos productos naturales o de sustancias utilizadas como medicamentos. A principios de los años ochenta del siglo pasado, se acuñó este término para definir algunas nuevas drogas, que eran sintetizadas en laboratorios clandestinos y que no se encontraban en las listas internacionales de sustancias prohibidas. Aunque es cierto que se sintetizaron productos nuevos, lo más común fue redescubrir sustancias conocidas pero olvidadas por diferentes motivos.

En la actualidad, los laboratorios clandestinos producen sustancias ilegales y de tanto en tanto, aparecen productos novedosos que, al ser descubiertos, pasan a incluirse poco después en las mencionadas listas. Un aspecto importante es que muchas de ellas pueden llegar al consumidor sin haber pasado un cribado fármaco-toxicológico para conocer sus efectos y toxicidad ⁽²⁾. Las más populares son las derivadas de las feniletilaminas, entre las que destacan la metanfetamina en los Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.) y Asia, y la 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis) en Europa Occidental. En la Tabla 2 se encuentra una clasificación de las drogas de diseño ⁽²⁻⁴⁾.

A lo largo de este capítulo se describirá fundamentalmente la toxicología clínica de la anfetamina/metanfetamina y de la MDMA.

2.- EPIDEMIOLOGÍA

Según los datos publicados por las Naciones Unidas en su informe de 2006 ⁽⁵⁾, en el mundo hay unos 34,7 millones de personas de entre 15 y 64 años que toman derivados de anfetaminas al menos una vez al año (0,7% de la población), de las que unos 9,7 millones toman éxtasis (0,2% de la población). Debe destacarse que el consumo es superior al de opioides (15,9 millones) y al de cocaína (13,4 millones).

En la encuesta domiciliaria sobre consumo de alcohol y drogas (EDADES) de 2005-06 (www.pnsd.msc.es), un 4,4% de la población de 15-64 años ha probado el éxtasis alguna vez, un 1,2% el último año y un 0,6% el último mes. En el caso de las anfetaminas las cifras fueron de un 1% en el último año y un 0,2% en el último mes. En la encuesta escolar sobre consumo de alcohol y drogas (ESTUDES) de 2004 (www.pnsd.msc.es), un 5% de la población de 15-18 años ha probado el éxtasis alguna vez, un 2,6% el último año y un 1,5% el último mes. En el caso de las anfetaminas las cifras fueron de un 4,8% las han probado alguna vez, 3,3% en el último año y un 1,8% en el último mes. Los consumidores de éxtasis y anfetaminas también consumen otras drogas y por ello, pueden considerarse policonsumidores, siendo las más relevantes el alcohol (98,7%), el tabaco (90,5%), el cannabis (86,5%), la cocaína (60,2%), las anfetaminas (34,5%) y los alucinógenos (23,4%).

TABLA II

CLASIFICACIÓN DE LAS DROGAS DE SÍNTESIS (“DROGAS DE DISEÑO”)

FENILETILAMINAS (SIMILARES ESTRUCTURALMENTE A LA MESCALINA, VER TABLA 1)	
	Anfetaminas (Metanfetamina, Metcatinona)
	Anfetaminas entactógenas (derivados metilendioxfanfetaminas)
	Anfetaminas alucinógenas (derivados metoxianfetaminas)
DERIVADOS 1-ARIL-PIPERAZINA (SIMILARES A MDMA)	
	1-benzilpiperazina (BZP o A2)
	1-[3-clorofenil] piperazina (mCPP)
	1-[3,4-metilenodioxibenzil] piperazina (MDBP)
	1-[3-trifluorometilfenil] piperazina (TFMPP o Molly)
	1-[4-metoxifenil] piperazina (pMcOPP)
DERIVADOS PIRROLIDINOFENONAS (SIMILARES A ANFETAMINA)	
	R,S-pirrolidinopropiofenona (PPP)
	R,S-4-metoxi-pirrolidinopropiofenona (MOPPP)
	R,S-3,4-metilenodioxi-pirrolidinopropiofenona (MDPPP)
	R,S-4-metil-pirrolidinopropiofenona (MPPP)
	R,S-4-metil-pirrolidinohexanofenona (MPHP)
DERIVADOS DE LOS OPIOIDES (ANÁLOGOS DEL FENTANILO Y LA PETIDINA)	
Derivados del Fentanilo	
	Alfametil-fentanilo (AMF, “china white”)
	3-metil-fentanilo (3MF)
	Parafluoro-fentanilo (PFF)
	Alfametilacetil-fentanilo (AMAF)
Derivados de la Meperidina	
	1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina (MPPP)
ARILCICLOHEXILAMINAS (ANÁLOGOS DE LA FENICICLIDINA, ALUCINÓGENOS)	
	Fenciclidina (PCP, “polvo de ángel”)
	Ketamina (“special K”)
	Piperidino ciclohexano carbonitrilo (PCC)
	Tiofeno -fenciclidina (TCP)
	n-etilfenciclidina (PCE)
	Fenilciclohexilpirrolidina (PHP)

DERIVADOS DE LA METACUOLONA (SEDANTES)	
	Meclocualona
	Nitrometacualona
OTRAS	
	Gammahidroxibutirato (GHB, "éxtasis líquido", oxibato sódico)

A pesar de esta prevalencia de consumo, son escasos los pacientes que inician tratamiento en centros especializados en drogodependencias como consecuencia del consumo de esta sustancia.

En cuanto a las urgencias asociadas al consumo de éxtasis, según los datos publicados en un área de Barcelona, representan entre un 0,16% de las atenciones y hasta un 10% de todos los casos ocasionados por drogas. Además, un 75% de ellos habían tomado otras drogas⁽⁶⁾. Según los datos recogidos del Programa Nacional de Muertes relacionadas con Abuso de Sustancias del Reino Unido, entre agosto de 1996 y abril de 2002, se registraron 202 casos fatales relacionados con éxtasis. Sin embargo, sólo en el 17% de los casos, el éxtasis fue el responsable directo⁽⁷⁾. En España, también se han descrito casos de intoxicación mortal.

Las anfetaminas se utilizan por vía oral, pero la anfetamina y metanfetamina pueden inyectarse por vía intravenosa y también esnifarse (speed). Una forma de metanfetamina puede fumarse (ice). La efedrina tiene un origen natural (efedra) y puede tomarse en forma de extractos de plantas, por ejemplo en cápsulas o infusiones, existiendo además especialidades farmacéuticas que la contienen. El khat o cat es también natural y se mascan sus hojas, contiene

dos derivados anfetamínicos, la catina y la catinona. El metilfenidato se utiliza por vía oral en forma de especialidades farmacéuticas.

La MDMA se presenta habitualmente en forma de comprimidos ("pastillas") o en forma de polvo "de cristal" de diversos colores. Se suele consumir en ambientes recreativos relacionados con salir "de fiesta" los fines de semana, asistencia a discotecas o "clubs", en fiestas multitudinarias o "raves" y sesiones maratónicas de baile con música electrónica. Habitualmente se consume junto a otras sustancias, alcohol, tabaco, cannabis, cocaína y las denominadas "Club Drugs", entre las cuales estarían por ejemplo el gamma-hidroxibutirato o GHB y la ketamina⁽⁸⁻¹⁰⁾. Lo más frecuente es tomar una o más pastillas por sesión (promedio 1,5-2,5 pastillas), pero un 25% de los usuarios toman más de 4.

En las muestras decomisadas de "pastillas", su calidad y pureza es variable. En muchos casos, entre un 40-80% contienen MDMA, un 20-40% puede ser MDA y MDE, un 10% otros estimulantes (anfetamina, cafeína) y entre el 10-30% no contienen psicoestimulantes. El contenido medio de MDMA de una pastilla es de 80 mg, con un rango entre 40 y 200 mg^(8,9).

La motivación para el consumo de drogas de síntesis son sus efectos euforizantes y empáticos

o entactógenos, relacionados con la diversión y la experimentación de nuevas sensaciones, atributos que las hacen muy atractivas. Además, existe la creencia generalizada de que son drogas seguras por su forma de presentación ⁽¹¹⁾.

3.- MECANISMO DE ACCIÓN

Facilitan la liberación de neurotransmisor al invertir el flujo del transportador encargado de la recaptación de noradrenalina, serotonina (SERT) y dopamina (DAT). Además, facilitan su salida desde las vesículas sinápticas al citoplasma al actuar sobre el transportador vesicular (VMAT-2). Por todo ello, aumentan la disponibilidad de neurotransmisor en la sinapsis pero disminuyen sus reservas y puede aparecer tolerancia rápida. Son simpaticomiméticos indirectos con acción psicoestimulante y vasoconstrictora. También inhiben la recaptación del neurotransmisor y tienen actividad IMAO. Mientras que la MDMA y derivados tienen mayor acción serotoninérgica que dopaminérgica, la amfetamina y sus derivados tienen mayor acción dopaminérgica que serotoninérgica.

La MDMA y derivados son también agonistas de los receptores alfa-2, muscarínicos M-1 y 5-HT2. Además, inhiben la actividad de la triptófano hidroxilasa. La metanfetamina reduce la actividad de la tirosina-hidroxilasa ⁽¹⁰⁾.

4.- EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Como ocurre con la mayoría de drogas de abuso, los efectos farmacológicos son una combinación de aquellos relacionados con su poten-

cial de abuso (deseados por los consumidores en el contexto del uso recreativo) y de los que resultan indeseados o molestos (manifestaciones típicas del cuadro de intoxicación aguda). Tras una dosis única de MDMA de 75-100 mg, los efectos se inician a los 30-45 minutos, son máximos en 1-2 horas y persisten hasta 4-6 horas ^(13, 14).

Los principales efectos subjetivos de las amfetaminas y la MDMA son una sensación de euforia, bienestar, psicoestimulación, energía, extroversión, locuacidad, hiperactividad y disminución del apetito, de la fatiga y del sueño. Mientras que la amfetamina mejora levemente el rendimiento psicomotor, la MDMA no provoca este efecto. La MDMA y derivados inducen un estado emocional positivo, agradable, que se caracteriza por un aumento de la empatía, de la capacidad de intimar con los demás y de la sensualidad (efectos empatógenos o entactógenos) sin ser sustancias afrodisíacas. Aparece una hipersensibilidad sensorial (frecuentemente táctil), alteraciones de la intensidad y brillo de los colores, alteraciones de la percepción subjetiva del tiempo y mayor agudeza visual y auditiva, pero no produce alucinaciones, característica que la diferencia de las metoxianfetaminas, las cuales son alucinógenas a dosis habituales.

Todas las amfetaminas incrementan la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y puede aumentar la temperatura corporal y el diámetro pupilar, pudiendo ocasionar visión borrosa y mayor sensibilidad a la luz. También se puede dar sequedad de boca, sensación de sed, sudoración, sensación de frío inicial y después calor, temblor y tensión muscular y mandibular (trismo) y movimientos masticatorios o rechinar de

dientes (bruxismo). Estos efectos son considerados como indeseables por los consumidores (11,13-17).

Entre los efectos hormonales (en el caso de la MDMA) destacan un incremento en la liberación de ACTH, cortisol, prolactina y un aumento de la secreción de hormona antidiurética (13). A nivel inmunológico, produce una reducción de linfocitos CD4 y un aumento de los linfocitos natural killer. También produce un cambio de las citocinas de Th1, reduciendo así la interleucina (IL) 2 y el interferón, a las citocinas de Th2, con lo que aumenta la IL-4 y IL-10 (18).

En general, si el consumo ha sido elevado o intenso, aparece una sensación de agotamiento y estado de ánimo bajo ("bajón o crash") tras desaparecer los efectos o al día siguiente y que puede durar 2-3 días.

5.- EFECTOS INDESEABLES

Los efectos indeseables a corto plazo son una exageración de los efectos farmacológicos o un cuadro de intoxicación aguda (ver más adelante).

Entre las reacciones adversas a largo plazo del consumo de anfetaminas se encuentra la hipertensión pulmonar y la cardiotoxicidad. En el corazón pueden provocar miocardiopatía dilatada y alteraciones valvulares, además de afectar al endotelio arterial, favoreciendo la arteriosclerosis. También, está descrito lesiones de vasculitis arterial en diversos órganos (1).

El uso continuado de anfetaminas puede producir dependencia. Las anfetaminas tam-

bién pueden inducir otros trastornos mentales (delirium, psicosis, ansiedad, trastorno del estado de ánimo, sexuales y del sueño). También se ha descrito un síndrome de abstinencia que cursa con fatiga, sueños vívidos o desagradables, insomnio o hipersomnía, aumento del apetito y agitación psicomotor. No existe un tratamiento específico para la tratar la dependencia o aliviar la abstinencia. En el caso de la MDMA no se ha definido de forma clara ni dependencia ni abstinencia, aunque hay casos descritos. La mayor parte de sujetos abandonan progresivamente el consumo de forma espontánea.

El apartado más polémico asociado al uso de MDMA y metanfetamina ha sido la neurotoxicidad. Así, en animales de experimentación, la administración de dosis repetidas o elevadas de estas sustancias provocan una alteración en los axones de las neuronas serotoninérgicas (MDMA y derivados) o dopaminérgicas (metanfetamina). Aunque los trabajos en animales son concluyentes, es difícil su extrapolación en humanos. En este momento de forma muy resumida, puede afirmarse que los consumidores activos de MDMA presentan algunas alteraciones sugestivas de afectación neuronal (memoria, psicopatología, disminución de la densidad del transportador de serotonina-SERT) pero que se revierten parcialmente al abandonar el consumo (19). Sin embargo son necesarios más estudios para determinar si estos cambios son reversibles o permanentes.

6.- FARMACOCINÉTICA

Todas las anfetaminas presentan una buena absorción oral y biodisponibilidad. Las concen-

traciones máximas se alcanzan entre 1-2 horas tras la administración. Se distribuyen ampliamente en el organismo con volúmenes de distribución muy elevados (5-7 L/kg). Atraviesan las barreras naturales y alcanzan concentraciones medibles en saliva, sudor y cabello^(20,21).

Se metabolizan fundamentalmente en el hígado mediante isoenzimas del citocromo P450 (CYP 1A2, 2D6 y 3A4) y por la catecol-O-metiltransferasa (COMT). La metanfetamina se transforma en anfetamina (20%) y la MDMA en MDA (5%). Un 40-60% de la demetilación de la metanfetamina y la MDMA se realiza por el CYP 2D6, que presenta un polimorfismo genético, existiendo un 5-10% de metabolizadores lentos. La consecuencia son unas concentraciones plasmáticas mayores de metanfetamina o MDMA. Además, ambas sustancias presentan una farmacocinética no lineal al inhibir su propio metabolismo (inhiben el CYP 2D6), efecto que es relevante tras dosis altas o múltiples⁽²¹⁾.

Se excretan fundamentalmente por vía renal. Al tratarse de bases débiles con un pKa de 9, su concentración en orina puede incrementarse al acidificar el pH urinario. La semivida de eliminación de la anfetamina es de 13 horas, la de la metanfetamina 11 horas y la de la MDMA 9 horas⁽²⁰⁾.

7.- INTOXICACIÓN

Ante una intoxicación por anfetaminas y en general de cualquier psicoestimulante, debe recordarse la elevada frecuencia de policonsumo y las interacciones indeseables entre drogas que esto conlleva⁽¹⁰⁾. La presencia de alcohol empeora

el pronóstico. La MDMA y derivados, por su acción serotoninérgica pueden interactuar con otras sustancias que compartan esta actividad y producir un síndrome serotoninérgico, que ya se ha descrito con la combinación de IMAO y MDMA. Al tratarse de sustancias en general ilegales, se desconoce la composición y dosis reales (el consumidor nunca sabe exactamente lo que ha tomado) y por ello, son posibles intoxicaciones más graves e incluso mortales. Por ejemplo en el caso del consumo de pastillas que contienen sustancias diferentes al éxtasis, por ejemplo, PMA o dextrometorfano⁽²²⁾.

Para la anfetamina, la dosis habitual es de 5-20 mg y la dosis letal de 750 mg, aunque se han descrito muertes a dosis bajas. Para la MDMA, la dosis habitual por pastilla son 80 mg. Las dosis tóxicas o potencialmente mortales, no están establecidas. Hay descripciones de muertes entre 1 y 15 comprimidos.

Un resumen de la sintomatología de la intoxicación por anfetaminas se encuentra en la Tabla 3. Muchos de los síntomas de la intoxicación son una exageración de los efectos farmacológicos. Los signos más comunes se deben a la sobreestimulación del SNC y SNP. Incluyen aumento de la presión arterial o hipertensión arterial, taquicardia (que podría no aparecer como compensación del incremento de la presión arterial), midriasis, sudoración, sequedad de boca, náuseas y vómitos. Además, puede aparecer temblor, agarrotamiento y movimientos anormales de la mandíbula, tensión muscular, bruxismo y nistagmo horizontal, aumento de la temperatura corporal e hipertermia⁽²³⁻²⁶⁾. Entre los síntomas psiquiátricos están agitación, in-

TABLA III
CLÍNICA DE LA INTOXICACIÓN POR ANFETAMINAS

GRAVEDAD	SIGNOS Y SÍNTOMAS
Leve	Nauseas, vómitos, dolor abdominal, midriasis, sudoración profusa, cefalea, enrojecimiento facial o palidez, intranquilidad, irritabilidad, temblor, hiperreflexia, bruxismo, trismus, palpitaciones
Moderado	Rigidez muscular, hiperactividad, agitación, confusión, taquicardia, taquipnea, HTA, deshidratación, leve hipertermia, dolor torácico
Grave	Delirium, hipertermia grave (>40°C), HTA o hipotensión arterial, convulsiones, coma, insuficiencia renal asociada a rabdomiolisis, arritmias cardíacas (taquiarritmias), hiponatremia por secreción inadecuada de ADH
Potencialmente mortal	Hipertermia extrema, isquemia/infarto miocárdico, hemorragia subaracnoidea o intracraneal, infarto cerebral, trombosis del seno venoso cerebral, colapso cardiovascular, fibrilación ventricular, hepatitis aguda, CID, síndrome serotoninérgico, síndrome neuroléptico maligno
Síndrome de abstinencia	Letargo, apatía, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, mialgias, dolor abdominal, incremento del apetito
Toxicidad crónica	Psicosis paranoide, miocardiopatía dilatada, vasculitis, posible neurotoxicidad

quietud, agresividad, ansiedad, crisis de pánico, insomnio, comportamiento estereotipado, ilusiones, psicosis de tipo paranoide y delirio^(6,11,23). La intoxicación por metanfetamina, a diferencia de la anfetamina, produce gran estimulación central pero menor estimulación cardiovascular. Los signos de gravedad son la presencia de hipertermia, arritmias, convulsiones y afectación neurológica⁽²³⁻²⁶⁾.

Entre los efectos potencialmente mortales (Tabla 3) se encuentran los que se describen a continuación^(7,13,27,28). A nivel neurológico la hemorragia subaracnoidea o intracraneal, el infarto cerebral que puede precederse de crisis hipertensiva o vasoespasmo y se presenta habi-

tualmente como cefalea y alteración de la conciencia, y también la trombosis del seno venoso cerebral probablemente secundaria a la hipertensión aguda y la deshidratación producida por el consumo de la sustancia, las convulsiones y el coma. Pueden ser mortales las hepatitis aguda fulminantes, las alteraciones cardiovasculares con arritmias (comúnmente taquicardia sinusal pero pueden aparecer taquicardia y fibrilación ventricular), asistolia y colapso cardiovascular. La rabdomiólisis y coagulación intravascular diseminada (CID). La insuficiencia renal y acidosis metabólica: por vasculitis, deshidratación y/o rabdomiólisis. La hiponatremia por secreción inadecuada de ADH (fundamentalmente tras el consumo de MDMA). El síndrome

me serotoninérgico y síndrome neuroléptico maligno. La hipertermia o golpe de calor que se caracteriza por un aumento de la temperatura corporal acompañado de taquicardia, hipotensión y colapso cardiocirculatorio, convulsiones, hemorragia cerebral, coagulación intravascular diseminada, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. Es una complicación infrecuente pero muy grave que puede llevar a la muerte en pocas horas. Las circunstancias del consumo (ejercicio, aglomeraciones, deshidratación) pueden facilitar este cuadro⁽²³⁾. El edema pulmonar no cardiogénico y síndrome de distrés respiratorio tras la administración intrapulmonar / fumada de anfetaminas (ice).

8.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En nuestro medio (Europa) se sospechará la intoxicación por anfetamina y derivados fundamentalmente en usuarios de "Club Drugs" que provienen generalmente de discotecas o clubs. El diagnóstico diferencial deberá hacerse fundamentalmente con el consumo de cocaína que produce una clínica similar; la abstinencia a sedantes, la ingesta de alucinógenos a dosis bajas y el consumo de ketamina, esta última sobre todo en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas. Un resumen del diagnóstico diferencial de la intoxicación por derivados anfetamínicos se encuentra en la Tabla 4.

9.- EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La valoración inicial debe incluir una revisión de los signos vitales y una exploración física completa.

Debe determinarse la temperatura corporal. Se realizará un ECG, analítica de sangre (incluyendo glucosa, función renal, creatínfosfocinasa o CPK, enzimas hepáticas e iones) y orina. Puede aparecer hiperglicemia por estimulación simpática, leucocitosis en caso de toxicidad moderada-severa, y urino-análisis positivo para sangre en la orina en ausencia de eritrocitos al microscopio (signo indirecto de mioglobinuria). La gasometría arterial está indicada si aparecen complicaciones. Usualmente se encuentra una alcalosis respiratoria secundaria a la taquipnea, pero puede aparecer como compensación de una acidosis metabólica en caso de complicaciones (vasculitis, deshidratación, rabdomiólisis e insuficiencia renal). En caso de hipertermia es adecuada la monitorización parámetros analíticos de una posible CID. La radiografía de tórax estaría indicada en caso de distrés respiratorio o de dolor torácico. La tomografía computerizada craneal (TC) debe realizarse en caso de letargia, focalidad neurológica, convulsiones o alteración prolongada de la conciencia, en ausencia de una causa metabólica que justifique plenamente la sintomatología. Además debe buscarse signos de posibles traumatismos y tratarse adecuadamente.

El cribado de drogas en orina permitirá conocer si es una intoxicación pura o asociada a policonsumo de sustancias. La presencia de anfetaminas y/o derivados en orina puede orientar al diagnóstico, pero debe tenerse en cuenta que muchos derivados no se detectan con las pruebas habituales.

10.- TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN

La hiperactividad simpaticomimética es el elemento clave en la intoxicación por derivados

TABLA IV
 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA INTOXICACIÓN POR DERIVADOS
 ANFETAMÍNICOS

SINTOMATOLOGÍA	OTRAS DROGAS	OTRAS SITUACIONES
Efectos simpaticomiméticos, estimulación, arritmias cardíacas	Cocaína, ketamina, anticolinérgicos, síndrome de abstinencia (opiáceos, sedantes o alcohol)	Tirotoxicosis, feocromocitoma, toxicidad por teofilina, toxicidad por salicilatos, arritmias cardíacas, interacciones alimento-medicamento (IMAOS)
Estimulación SNC	Cocaína, ketamina	Tirotoxicosis, hipoglucemia, manía, síndrome de ansiedad, trastornos de la personalidad
Hipertermia	Cocaína, ketamina, LSD, daturas, anticolinérgicos, síndromes de abstinencia (opiáceos, sedantes o alcohol)	Crisis hipertiroidea, sepsis, intoxicación (antidepresivos, cianuro, salicilatos), síndrome neuroléptico maligno
Convulsiones, mioclonías	Cocaína, ketamina, opioides, GHB, síndromes de abstinencia sedantes	Epilepsia, toxicidad por teofilina, antibióticos, antidepresivos tricíclicos,
Alteraciones psiquiátricas	Ketamina, LSD, psilocibina, mescalina, anticolinérgicos, cocaína	Esquizofrenia, psicosis, trastornos de la personalidad
Dolor torácico, isquemia miocárdica	Cocaína, fenciclidina, esteroides anabolizantes	Dolor esofágico, cardiopatía isquémica, dolor músculo-esquelético

anfetamínicos y el que condicionará en mayor medida el pronóstico. Por tanto el tratamiento debe encaminarse fundamentalmente a frenar esta sobreestimulación. Además, dependiendo del tipo de anfetamina existirá también un componente de sobre estimulación dopaminérgica o serotoninérgica.

No existe un tratamiento farmacológico específico o antídoto para la intoxicación por uso de anfetaminas o MDMA, por lo que se tratarán de forma sintomática y mediante medidas generales de soporte. Si el consumo ha sido reciente dentro de las primeras 2 horas, se puede intentar evitar la absorción mediante la adminis-

tración de carbón activado (50 g en un adulto). El lavado gástrico no es necesario y únicamente tendría un papel en el caso de una intoxicación potencialmente mortal tras un consumo muy reciente (Ej. tentativa de suicidio).

El objetivo inmediato es actuar sobre la hiperactividad simpática. En casos leves, el tratamiento fundamental es tranquilizar al paciente y administrar terapia sintomática, generalmente benzodiazepinas. En el caso de aparición de síntomas psiquiátricos (agitación, ansiedad, pánico y psicosis) también son útiles las benzodiazepinas. Se puede utilizar diazepam oral o sublingual (10-20 mg) o intravenoso lento (5-10 mg), lorazepam (1-2 mg intravenosos), alprazolam sublingual (0,5-1 mg) o midazolam intramuscular (7,5-10 mg). En la mayoría de los casos, es suficiente con controlar al paciente y normalizar los signos vitales. Si no se reducen los síntomas psiquiátricos, pueden usarse medicamentos antipsicóticos como el haloperidol, teniendo en cuenta que reducen el umbral convulsivo, alteran la regulación de la temperatura y pueden provocar hipotensión y distonías ⁽²³⁻²⁵⁾. En el caso de aparición de gran agitación o convulsiones se debe instaurar tratamiento enérgico con benzodiazepinas, aumentando progresivamente la dosis hasta su control. Deben evitarse en lo posible las medidas de contención física, porque podrían empeorar el cuadro clínico.

Para las arritmias, se pueden emplear los beta-bloqueantes (asociados a fentolamina ya que pueden producir vasoconstricción coronaria) siendo de elección el esmolol por su corta semivida de eliminación plasmática (2 min). Para la hipertensión arterial, en la mayoría de

ocasiones el tratamiento con benzodiazepinas logra controlar la estimulación cardiovascular, por lo que se deben utilizar previo a otros tratamientos. Se pueden utilizar nitroprusiato, nifedipina o captopril, fundamentalmente en el caso de HTA asociada a toxicidad orgánica asociada (ej. accidente cerebrovascular o isquemia miocárdica). En el edema pulmonar se deben utilizar vasodilatadores y diuréticos.

El tratamiento de la hipertermia requiere enfriamiento rápido del paciente y control de la agitación y, si hay rigidez, se utilizan las benzodiazepinas y el dantroleno. Los pacientes con hipertermia grave y agitación psicomotora pueden requerir de la parálisis muscular farmacológica, para el restablecimiento rápido de la temperatura.

Al tratarse de bases débiles, la acidificación de la orina incrementaría la eliminación de las anfetaminas. No obstante, el uso de la diuresis ácida forzada está reservada a especialistas, ya que se puede aumentar la precipitación de mioglobina causada por la rabdomiólisis y empeorar el fallo renal. La rabdomiólisis y mioglobinuria se trata con hidratación, soporte cardiovascular y en el caso de estar indicadas, técnicas de depuración extrarrenal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001;165:917-928.
2. Camí J. Síntesis clandestina de drogas: pasado, presente, futuro. *Med Clin (Barc)* 1990;95:344-347.
3. Maurer HH, Kraemer T, Springer D, Staack RF. Chemistry, pharmacology, toxicology, and hepatic metabolism of designer drugs of the amphetamine (ecstasy), piperazine, and pyrrolidinophenone types: a synopsis. *Ther Drug Monit* 2004;26:127-131.
4. Shulgin, AT. The background and chemistry of MDMA. *J Psychoactive Drugs* 1986;18 291-304.
5. United Nations. Office on drugs and crime. *World Drug Report* (Vol. 1 y 2). Vienna: United Nations, 2005.
6. Sanjurjo E, Nogue S, Miro O, Munne P. Análisis de las consultas generadas por el consumo de éxtasis en un servicio de urgencias. *Med Clin (Barc)* 2004;123:90-92.
7. Schifano F, Oyefeso A, Webb L, Pollard M, Corkery J, Ghodse AH. Review of deaths related to taking ecstasy, England and Wales, 1997-2000. *BMJ* 2003;326:80-1.
8. Camí, J., Farré, M. Éxtasis, la droga de la ruta del bakalao. *Med Clin (Barc)*; 1996;106:11-76.
9. Caudevilla Galligo F. El «éxtasis»: una revisión de la bibliografía científica sobre la 3,4-metilendioxitmetanfetamina. *Med Clin (Barc)* 2003;120:505-515.
10. Abanades, S, Peiró AM, Farré M. Club drugs: viejos fármacos son las nuevas drogas de la fiesta. *Med Clin (Barc)* 2004;123: 305-311.
11. Cole JC, Sumnall HR. Altered states: the clinical effects of Ecstasy. *Pharmacol Ther* 2003;98:35-58.
12. Green AR, Mechan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev* 2003;55:463-508.
13. Mas M, Farré M, de la Torre R, Roset PN, Ortuño J, Segura J, Camí J. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxyamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:136-145.
14. Camí J, Farré M, Mas M, Roset PN, Poudevida S, Mas A, San L, de la Torre R. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine ("ecstasy"): psychomotor performance and subjective effects. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:455-466.
15. de la Torre R, Farre M, Roset PN, Hernandez Lopez C, Mas M, Ortuno J, Menoyo E, Pizarro N, Segura J, Camí J. Pharmacology of MDMA in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2000;914:225-237.
16. Farre M, de la Torre R, Mathuna BO, Roset PN, Peiro AM, Torrens M, Ortuno J, Pujadas M, Camí J. Repeated doses administration of MDMA in humans: pharmacological effects and pharmacokinetics. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;173:364-375.
17. Hernandez-Lopez C, Farre M, Roset PN, Menoyo E, Pizarro N, Ortuno J, Torrens M, Camí J, de La Torre R. 3,4-Methylenedioxyamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in

- humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:236-244.
18. Pacifici R, Zuccaro P, Farre M, Pichini S, Di Carlo S, Roset PN, Hernández-Lopez C, Ortuno J, Segura J, Cami J, de la Torre R. Immunomodulating activity of MDMA *Ann N Y Acad Sci* 2000;914:215-224.
 19. Parrott AC, Gouzoulis-Meyfrank E, Rodgers J, Solowij N. Ecstasy/MDMA and cannabis: the complexities of their interactive neuropsychobiological effects. *J Psychopharmacol* 2004;18:572-575.
 20. de la Torre R, Farré M, Navarro M, Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S. Clinical pharmacokinetics of amphetamine and related substances monitoring in conventional and non-conventional matrices. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:157-185.
 21. de la Torre R, Farre M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M, Segura J, Cami J. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit* 2004;26:137-44.
 22. Felgate HE, Felgate PD, James RA, Sims DN, Vozzo DC. Recent paramethoxyamphetamine deaths. *J Anal Toxicol* 1998;22:169-72.
 23. Gainza I, Nogue S, Martinez Velasco C, Hoffman RS, Burillo-Putze G, Duenas A, Gomez J, Piniillos MA. Intoxicación por drogas. *An Sist Sanit Navar* 2003;26:99-128.
 24. Chiang WK. Amphetamines. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin, NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 7/E. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 1020-1033.
 25. Farré M, Álvarez Y, Barral D, Pardo R, Unizony C, Abanades S. Drogas de síntesis. Anfetaminas. En: Net A, Marruecos-Sant L, editores. *Intoxicaciones Agudas Graves*. Barcelona: Ars Médica; 2006. p. 199-209.
 26. T E Albertson, R W Derlet, and B E Van Hoozen Methamphetamine and the expanding complications of amphetamines. *West J Med*. 1999;170:214-219.
 27. Moran I, Marruecos L, Delgado MO. Hiponatremia, edema cerebral y muerte encefálica en una intoxicación aguda por 3,4-metilendioximetanfetamina. *Med Clin (Barc)* 2005;124:198-199.
 28. Carrion JA, Escorsell A, Nogue S, Mas A. Insuficiencia hepática aguda grave por éxtasis y trasplante hepático urgente. *Med Clin (Barc)* 2003;121:118-119.

INTOXICACIÓN POR KETAMINA, GAMMA-HIDROXI-BUTIRATO Y FENCICLIDINA

Nogué S, Alonso JR.

1.- INTRODUCCIÓN

La ketamina, el gamma-hidroxi-butirato (Gamma-OH o GHB) y la fenciclidina constituyen tres ejemplos de las llamadas club drugs o “drogas de diseño” o “nuevas drogas de síntesis”, que actualmente son consumidas por una gran cantidad de jóvenes con ánimo recreativo. Es conviene aclarar algunos equívocos terminológicos: hablar de “nuevas drogas” no es del todo adecuado ya que, por ejemplo, el éxtasis (MDMA) fue sintetizado en 1914. Por otro lado, la referencia a “drogas de diseño” parece sugerir que no existen en la naturaleza y que sólo se pueden obtener por síntesis química, lo que tampoco es cierto, ya que por ejemplo el GHB es un neurotransmisor en el ser humano. Finalmente, hablar siempre de “droga” al referirse a estas sustancias tampoco es acertado, ya que parece presuponer que no existe un uso médico, cuando la ketamina sigue utilizándose como anestésico y el GHB tiene indicaciones en algunos casos de narcolepsia.

El consumo de estas sustancias genera urgencias médicas, de las que la mayor parte se atienden en centros hospitalarios. Afortunadamente, la mayoría de estos casos son leves y son dados de alta en menos de 24 horas.

2.- KETAMINA

La ketamina es un derivado de la fenciclidina. Fue sintetizada en 1962 y se introdujo en la práctica clínica en los años sesenta como anestésico disociativo; tiene efecto sobre el nivel de conciencia y el subconsciente. Aunque se sigue utilizando como anestésico en veterinaria y en clínica humana (lo que permite su accesibilidad), su uso es cada vez menor por su acción simpaticomimética y las frecuentes reacciones psicomiméticas.

Su presentación comercial como anestésico es en forma de viales y aunque se puede administrar por vía intramuscular o endovenosa, los traficantes la preparan desecada al microondas en forma de polvo que se toma por vía oral, fumada, o más frecuentemente esnifada⁽¹⁾.

2.1.- Toxicocinética y mecanismo de acción

Cuando se toma por vía oral, no se absorbe bien y se produce un primer paso de metabolización, por lo que su biodisponibilidad es baja. En el hígado se metaboliza a través del citocromo P-450 a norketamina, con mayor actividad que la ketamina; posteriormente, tras hidrólisis y conjugación se producen compuestos hidroso-

lubles que se eliminan por orina. Su semivida de eliminación es de unas 2 horas.

La ketamina interactúa con receptores de la N-metil-aspartato y con receptores nicotínicos, muscarínicos, opioídes, monoaminérgicos y actúa sobre los canales del calcio y sodio. También inhibe la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina.

En estudios con voluntarios sanos, la ketamina induce síntomas positivos y negativos similares a los de la esquizofrenia, con alteraciones de la percepción, reducción del rendimiento cognitivo, estados disociativos, dificultad para recordar palabras y disminución de la memoria inmediata.

Los consumidores aprecian esta droga por combinar efectos hipnóticos, analgésicos y amnésicos, sin pérdida de conciencia ni depresión respiratoria. No es detectada en los análisis rutinarios de drogas de abuso, que se basan en técnicas de enzimoinmunoensayo.

2.2.- Efectos adversos agudos

Los consumidores de ketamina refieren un estado disociativo, como si estuviesen fuera del cuerpo con sensación de flotación (“out of the body”). Dicho estado puede acompañarse de alucinaciones y dificultad para moverse. Las experiencias percibidas pueden revivirse semanas o meses tras el consumo (“flash back”) en forma análoga a lo que produce el LSD.

Los síntomas relacionados con la neurotoxicidad son el nistagmus, la midriasis, las altera-

ciones del habla, la agitación, el delirio, la hipertensión, la rigidez, la ansiedad y los temblores. Estos efectos sobre el movimiento comportan una disminución de la coordinación y reacciones distónicas. También puede producir coma, depresión respiratoria, apnea y riesgo de neumonía aspirativa. Las manifestaciones cardiovasculares se caracterizan por la estimulación simpática, apareciendo palpitaciones, taquicardia e hipertensión arterial. No hay alteraciones biológicas específicas.

Aunque en España no se han descrito muertes por sobredosis de ketamina, sí que se han producido muy raramente en otros países, siendo la principal causa el edema pulmonar⁽²⁾.

2.3.- Efectos adversos a largo plazo

El consumo continuado produce dependencia y problemas de memoria y aprendizaje. Las alteraciones psiquiátricas incluyen ataques de pánico, depresión, terrores nocturnos, delirios paranoides, alucinaciones persistentes e ideas suicidas.

2.4.- Tratamiento de la intoxicación o sobredosis aguda

La ketamina carece de antídoto por lo que las medidas a aplicar serán sintomáticas y de soporte general. Los pacientes en coma despiertan en pocas horas, aunque la sedación puede persistir durante 24 horas. En caso de ansiedad o alucinaciones puede estar indicado el uso de benzodiazepinas, en el caso de

conducta psicótica se podría requerir el uso de haloperidol.

3.- GAMMA-HIDROXIBUTIRATO

El gamma-hidroxibutirato, GHB o “éxtasis líquido” fue sintetizado en 1960. Utilizado inicialmente como anestésico, fue retirado del mercado farmacéutico de la mayoría de países hace aproximadamente unos 12 años debido a su escaso poder analgésico y a su elevada capacidad epileptógena. Varios años después de su introducción, se descubrió que el GHB estaba presente en el cerebro de los mamíferos; se piensa que está implicado en los ciclos del sueño, la regulación de la temperatura, el metabolismo de la glucosa cerebral, el flujo sanguíneo, la memoria y el control emocional.

En la actualidad, el uso terapéutico del GHB está prohibido o restringido a ensayos clínicos en pacientes con narcolepsia, en la deshabitación de algunos pacientes alcohólicos y muy excepcionalmente, en el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos. Esta prohibición explícita del GHB motivó en algunos países, como los EE.UU., su sustitución como droga de abuso por alguno de sus precursores como la gamma-butirolactona (GBL) o el 1,4-butanediol (1,4-BD). Estos precursores se pueden adquirir libremente en comercios de alimentación, como suplemento dietético, o comprar por internet, ya que la GBL es utilizada en la industria como disolvente de polímeros acrílicos y el 1,4-BD se usa como producto químico, llenando así el hueco que generaron las restricciones para adquirir GHB⁽³⁾.

En España, el consumo recreativo de GHB se inicia entorno a 1995 y poco después se describe el primer caso de intoxicación⁽⁴⁾. Pero es a partir del año 2000 cuando se extiende su consumo de forma epidémica, comportando un gran número de sobredosis⁽⁵⁾.

3.1.- Toxicocinética y mecanismos de acción

El GHB se consume por vía oral. Se presenta en forma de unas características botellitas de 10 mL conteniendo concentraciones variables de GHB (Figura 1), que se mezcla con la bebida. Un consumidor medio toma 1 o 2 de estos botellines a lo largo de la noche, pero algunas personas refieren haber consumido hasta ocho a lo largo de un fin de semana.

El GHB es hidrosoluble y se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal; también la GBL y el 1,4 BD se absorben bien por vía digestiva, presentando una gran biodisponibilidad. Una vez en sangre, la GBL se hidroliza por la β -lactonasa mientras que el 1,4-BD se metaboliza a través de la alcohol deshidrogenasa, dando lugar a la formación de GHB. Éste atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y placentaria. El GHB se metabolizará a semialdehído succínico y ácido gamma-amino-butírico, siendo la semivida de eliminación de unos 30 minutos, excretándose por vía urinaria en pocas horas.

El GHB no se detecta en los test que se realizan habitualmente para el diagnóstico de consumo de drogas de abuso y que utilizan técnicas de enzimoimmunoensayo. El diagnóstico de la-



Figura 1. Botellines de GHB o "éxtasis líquido".

boratorio se realiza por cromatografía de gases y espectrometría de masas.

3.2.- Efectos deseados de su consumo

Por sus supuestos efectos euforizantes y afrodisíacos, el GHB es consumido en discotecas y after-hours por jóvenes predominantemente de entre 18 y 30 años, durante los fines de semana. Los análisis realizados en nuestro Hospital muestran que los consumidores de GHB suelen tomar también otras drogas de abuso como el alcohol, los derivados anfetamínicos o la cocaína. A veces el GHB ha sido utilizado de forma criminal para perpetrar robos y violaciones, aprovechando el estado de semiinconsciencia o coma que provoca la sobredosis ⁽⁶⁾.

3.3.- Efectos adversos agudos

Los efectos del GHB, la GBL y el 1,4 GB son indistinguibles. A nivel experimental, la respuesta es dosis dependiente; así, 10 mg/Kg inducen sueño, 30 mg/Kg provocan una disminución de la conciencia y 50 mg/kg producen anestesia general.

El efecto tóxico más destacable es el coma; su instauración es relativamente súbita, en el lugar donde se está realizando el consumo y a veces precedido de un estado de agitación, temblores, mioclonias o convulsiones. El coma es hipotónico e hiporefléctico, las pupilas suelen estar midriáticas y la respiración disminuida tanto en frecuencia como en amplitud, pudiendo presentar fases de apnea. Algunos pacientes vomitan con el consiguiente riesgo

de broncoaspiración en función del nivel de conciencia.

Cuando son remitidos al Hospital, algunos ya han recuperado la conciencia mientras que otros están en coma profundo (Glasgow Coma Score 3); suelen estar hipotensos, hipotérmicos, bradicárdicos y bradipnéicos aunque la apnea prolongada es excepcional. Biológicamente no hay alteraciones significativas, aunque algunos pacientes presentan moderadas hipopotasemias o rabdomiólisis. En España no se ha descrito ningún caso mortal, pero sí en otros países⁽⁷⁾. La evolución es habitualmente sorprendente, ya que en poco tiempo (entre una y dos horas) el paciente recupera la conciencia sin ninguna secuela, aunque estuviese en coma profundo. Un coma por GHB que se prolongue más de 3 horas, sugiere que hay otros tóxicos asociados o que el paciente ha desarrollado alguna complicación.

3.4.- Efectos adversos a largo plazo

El consumo crónico provoca dependencia y está descrito un síndrome de abstinencia que se inicia entre 3 y 6 horas después de la última dosis. Los síntomas iniciales son; ansiedad, insomnio, náuseas y vómitos, seguidos de sudoración, temblores, confusión, delirio y alucinaciones. También se ha descrito un síndrome de Wernicke-Korsakoff inducido por el GHB.

3.5.- Tratamiento de la intoxicación o sobredosis aguda

El GHB, la GBL y el 1,4-GB carecen de antidoto. La naloxona y el flumazenilo son comple-

tamente ineficaces, pero hay casos anecdóticos en los que se ha descrito respuesta a la fílostigmina⁽⁸⁾. En la práctica, el tratamiento se reduce a medidas sintomáticas y de soporte respiratorio, en caso necesario. Es importante destacar que el lavado gástrico y la administración de carbón activado carecen de interés, ya que estas drogas se absorben con gran rapidez.

4.- FENCICLIDINA

La fenciclidina (PCP, polvo de ángel o píldora de la paz) fue utilizada como anestésico en veterinaria. Es un antagonista no competitivo del receptor NMDA, impidiendo la apertura de los canales del calcio, sodio y potasio. En España esta droga está poco introducida⁽⁹⁾.

La fenciclidina suele fumarse o esnifarse. Es muy liposoluble y atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Se hidroxila en el hígado y los glucoconjugados se excretan por vía renal.

El consumo provoca estimulación (a dosis bajas) y depresión (a dosis altas) del SNC; tiene capacidad analgésica y alucinógena. A pequeñas dosis producen un estado similar a la embriaguez etílica. A dosis más altas induce cambios en las imágenes, sentimientos de despersonalización, desorganización del pensamiento y efectos simpaticomiméticos. A dosis muy elevadas, puede llegar a producir psicosis, convulsiones y coma. Sus efectos duran de 4-6 horas. El tratamiento es sintomático.

El consumo regular induce tolerancia a los efectos conductuales. No se ha descrito la de-

pendencia física. En consumidores crónicos disminuye la memoria reciente e induce nerviosismo, aislamiento social, conductas violentas y depresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Graeme KA. New drugs of abuse. *Emerg Med Clin N America* 2000; 18: 625-636.
2. Gill JR, Stajic M. Ketamine in non-hospital and hospital deaths in New York city. *J Forensic Sci* 2000; 45: 655-658.
3. Zvosec DL, Smith SW, McCutcheon R, Spillane J, Hall BJ, Peacock EA. Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-butanediol. *N Eng J Med* 2001; 344: 87-94.
4. Dueñas A. Acido gamma-hidroxi-butírico o "éxtasis líquido". ¿La intoxicación que viene?. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 458-460.
5. Espinosa G, Miró O, Nogué S, To-Figueras J, Sanchez M, Coll-Vinent B. Intoxicación por éxtasis líquido: estudio de 22 casos. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 56-58.
6. Schwartz RH, Milteer R, LeBeau M. Drug-facilitated sexual assault ("date rape"). *Southern Med J* 2000; 93: 558-561.
7. Timby N, Eriksson A, Boström K. Gamma-hydroxybutyrate-associated deaths. *Am J Med* 2000; 108: 518-519.
8. Caldicott GE, Kuhn M. Gamma-hydroxybutyrate overdose and physostigmine; teaching new tricks to an old drug?. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 99-102.
9. Nogué S, Sanjurjo E, Espigol G, Miró O. Club drugs. Nuevos retos para los Servicios de Urgencias. *Med Clin* 2005; 124: 239.

INTOXICACIÓN AGUDA POR INHALANTES VOLÁTILES

Lloret J.

1.- EPIDEMIOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA

En noviembre de 2003 el informe del Plan Nacional sobre Drogas explicaba que el 0,8% de la población española reconocía haber consumido inhalantes volátiles al menos una vez. En comparación con otras sustancias de abuso este porcentaje es muy bajo y el número de muertes causadas por estas sustancias también lo es. Sin embargo, se han descrito casos aislados de fallecimientos tras una única exposición y el consumo mantenido provoca graves alteraciones y secuelas neurológicas, psiquiátricas y sociales ⁽¹⁻²³⁾.

Los inhalantes volátiles son una serie de sustancias que tienen en común las siguientes características ⁽²⁴⁾:

- Son volátiles.
 - Son liposolubles.
 - Presentan buena absorción pulmonar.
 - Penetran bien en el sistema nervioso central (SNC).
 - Su efecto sobre el SNC es muy rápido, prácticamente instantáneo.
- Son de fácil obtención legal en la mayor parte de los casos.
 - Presentan precios económicos.
- Se obtienen a partir de múltiples productos: disolventes, pegamentos y colas, limpiadores en seco, correctores de escritura, propelentes de aerosoles, anticongelantes, combustibles, gasolina y derivados, nitrito de amilo y otros nitritos sobre todo en algunos ambientes gay ⁽²⁴⁾.
- Debido a su gran diversidad no resulta fácil agruparlos. La siguiente clasificación trata de aproximarse a una realidad tan heterogénea ⁽²⁴⁾:
- 1) Disolventes volátiles: limpiadores de pinturas, limpiadores en seco y desengrasantes (tricloruro de etileno), gasolinas, pegamentos y colas, correctores de escritura, etc. El cloruro de metileno y el tolueno son elementos importantes de este grupo.
 - 2) Aerosoles: propelentes y disolventes: pinturas pulverizadas o en aerosol, atomizadores para desodorantes y fijadores del pelo, aerosoles de aceite vegetal, aerosoles para protección de telas y tejidos, etc.

- 3) Gases: anestésicos de uso médico, doméstico o comercial, como el éter, cloroformo, halotano y sobre todo el óxido nitroso. También mecheros de gas (butano, propano) y gases refrigerantes como el freón.
- 4) Nitritos: a diferencia de los tres grupos anteriores, no presentan un efecto euforizante y desinhibidor sobre el SNC, por el que no tienen afinidad. Actúan únicamente como vasodilatadores periféricos y relajantes musculares, sin modificar el estado de ánimo. Son conocidos el nitrito ciclohexílico, nitrito de isoamilo, de amilo y de isobutilo. Son los llamados “poppers” y “snappers”.

El perfil típico del usuario es el de un consumidor de 13 a 16 años de edad, de nivel social y adquisitivo bajo, con mal rendimiento escolar, tanto de medio urbano como rural y que los consume en grupo y conjuntamente con etanol u otras sustancias de abuso ⁽²⁵⁻²⁸⁾. También se ha asociado a haber padecido abusos sexuales durante la infancia. Pero el abuso y adicción se pueden dar en pacientes que presentan otro perfil diferente, por lo que el índice de sospecha debe ser alto en los casos de cuadros psiquiátricos y neurológicos que recuerdan a la embriaguez y en los que no aparece una causa justificada. Con menor frecuencia la intoxicación puede ser accidental y es conocido que algunos derivados del fuel pueden ser absorbidos a través de la piel ⁽²⁹⁾.

2.- CLÍNICA

Los casos leves cursan con euforia y desinhibición, seguidas de un período de estupor; la inmadurez del SNC en la edad de consumo actúa

como factor agravante de la intoxicación aguda y potencia los efectos subagudos y crónicos de desmielinización; con lo que las secuelas resultan más graves. Hay que destacar que el etanol y el cannabis, muy a menudo asociados, potencian en gran manera la toxicidad aguda y crónica de los inhalantes volátiles.

Los cuadros clínicos agudos y subagudos más graves son los siguientes ^(2-28; 30-51):

- Muerte súbita por arritmias ventriculares malignas.
- Encefalopatía aguda, con cefalea, alucinaciones, psicosis tóxica aguda, convulsiones generalizadas, estupor o coma. En los cuadros más leves; mareo, ataxia, disartria, irritabilidad, falta de atención y de capacidad de concentración. En el caso del tolueno se conoce su afinidad por el núcleo accumbens cerebral, en el que estimula las neuronas dopaminérgicas.
- Clínica laríngea según la naturaleza química, concentración, tiempo y frecuencia de exposición; edema de glotis, inflamación aguda o crónica, fibrosis, ulceración, degeneración o necrosis. La respuesta tisular laríngea a la inhalación provoca: regeneración, hiperplasia, hiperqueratosis, metaplasia escamosa o degeneración neoplásica.
- El cloruro de metileno es causa de un aumento de la producción endógena de CO al ser metabolizado por el hígado (CYP2E1 del citocromo P450), con formación de carboxihemoglobina (COHb)

- a concentraciones inferiores a las alcanzadas por exposición a CO de fuentes externas, pero de mayor duración mientras el tóxico permanece en el organismo. El CO agravará la sintomatología del SNC y miocárdica, pudiendo contribuir a las secuelas.
- Broncoespasmo agudo.
 - Broncoaspiración lipídica e insuficiencia respiratoria aguda. Neumonía lipoidea.
 - Edema agudo pulmonar.
 - Acidosis tubular renal.
 - Insuficiencia renal aguda.
 - Necrosis hepática aguda y fibrosis hepática residual.
 - Debilidad muscular aguda. Rabdomiólisis.
 - Hipotensión arterial, síncope.
 - Náuseas y vómitos.
 - Metahemoglobinemia, que puede ser grave. Causada por los nitritos.
 - Depresión medular.
 - Leucoencefalopatía desmielinizante crónica, tanto cerebral como cerebelosa.
 - Polineuropatía periférica, más en el uso crónico.
 - Efecto antiandrogénico del 3-metil-4-nitrofenol en inhalación crónica de gases emanados del combustible diesel.
 - Interacciones con otras sustancias: con depresores del SNC como etanol, benzodiazepinas, hipnóticos y opiáceos, se ha observado un empeoramiento de las alteraciones de la capacidad de razonamiento y una mayor distorsión de la percepción de la realidad. Además el etanol potencia la aparición de arritmias ventriculares, convulsiones, psicosis tóxica y coma.

3.- TRATAMIENTO

No existen antídotos para la mayoría de los casos y el tratamiento debe ser el de soporte de las alteraciones clínicas observadas^(3-15;52). La descontaminación digestiva no tiene sentido en esta intoxicación, excepto si además de inhalantes volátiles han sido ingeridas otras sustancias por vía oral. Hay que considerar que muy frecuentemente se asocia el consumo de etanol como principal sustancia de abuso. Como es habitual, deben tomarse las medidas de soporte vital pertinentes. Tratar las complicaciones: convulsiones, arritmias, lesión hepática aguda, insuficiencia renal, broncoaspiración, etc.

Para tratar el cuadro de agitación psicomotriz son útiles las benzodiazepinas tipo diazepam o midazolam. Con una dosis inicial de 0,05-0,1 mg/kg endovenoso (ev), que se puede repetir cada pocos minutos hasta obtener el efecto deseado. La intoxicación por CO endógeno debe ser sospechada y tratada precozmente. Deben ser evitados otros fármacos con mayor capacidad

de provocar o incrementar la hipotensión arterial y la depresión respiratoria, como los neurolépticos, o de precipitar arritmias cardíacas como las butirofenonas.

Es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones:

La hipotensión arterial se debe tratar con aporte de volumen, pero nunca con aminas simpaticomiméticas que pueden desencadenar y potenciar las arritmias ventriculares malignas propiciadas por los mismos inhalantes volátiles.

En el caso de la intoxicación por sustancias metahemoglobinizantes (nitritos), hay que considerar la utilización de azul de metileno como antídoto, además de las restantes medidas a tomar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe núm. 6. Observatorio Español sobre Drogas. Ministerio del Interior. Noviembre de 2003. <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/oed-6.pdf>
2. Wu LT, Pilowsky DJ, Schlenger WE. High prevalence of substance use disorders among adolescents who use marijuana and inhalants. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:23-32.
3. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS (eds). *Toxicologic emergencies*. 7th ed. McGraw-Hill. New York, 2002.
4. Ellenhorn MJ (eds). *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, 2003.
5. Nogué S, Munné P, Nicolás JM, Sanz P, Amigó M (eds). *Intoxicaciones agudas. Protocolos de tratamiento*. Morales i Torres, editores. Barcelona, 2003.
6. Dart RC (ed). *Medical toxicology*, 3rd ed. Lippincott William & Wilkins. Baltimore, 2004.
7. Ford M, Delaney K, Ling L, Erikson T (eds). *Clinical toxicology*. 1st ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 2001.
8. Leikin JB, Paloucek FP (eds). *Poisoning & Toxicology handbook*. Lexi-Comp Inc. 3rd ed. Hudson (Cleveland), 2003.
9. Dueñas A (ed). *Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos*. Ed. Masson. Barcelona, 1999.
10. Martos García, Raúl. *Urgencias por intoxicaciones: atención sanitaria*. Asociación para la Formación Continuada en Ciencias de la Salud y Educación Alcalá. Granada, 2001.
11. Mencías E, Mayero LM (eds.). *Manual de toxicología básica*. Ed. Díaz de Santos. Madrid, 2000.
12. Lloret J, Muñoz J, Artigas V, Allende LH, Vázquez G (eds). *Protocolos terapéuticos de urgencias*. 4ª ed. Ed. Masson. Barcelona, 2004.
13. *Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos*. SAMIUC. <http://www.uninet.edu/tratado/>
14. Sección de Toxicología Clínica de la Asociación Española de Toxicología. Tratamiento general de las intoxicaciones agudas. *Boletín de la Sección de Toxicología Clínica de la AET* 1999;4:1-9.
15. Guías de actuación en toxicología IPCS: http://www.intox.org/pagesource/treatment/spanish/guides_list_espanol.htm
16. Información toxicológica: <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>
17. Información toxicológica: <http://farmatoxi.rediris.es>
18. Información general sobre sustancias de abuso. Ministerio del Interior del gobierno francés: http://www.interieur.gouv.fr/rubriques/b/b10_drogue
19. Información sobre sustancias psicoactivas. Organización norteamericana de divulgación: <http://www.erowid.org/>

20. Marchena D. España registra la primera muerte de un drogadicto por inhalación de disolventes. *La Vanguardia*, 19 de julio de 1995.
21. Bowen SE, Daniel J, Balster RL. Deaths associated with inhalant abuse in Virginia from 1987 to 1996. *Drug Alcohol Depend* 1999;53:239-45.
22. Byard RW, Chivell WC, Gilbert JD. Unusual facial markings and lethal mechanisms in a series of gasoline inhalation deaths. *Am J Forensic Med Pathol* 2003;24:298-302.
23. Wille SM, Lambert WE. Volatile substance abuse. Postmortem diagnosis. *Forensic Sci Int* 2004;142:135-56.
24. National Institute on Drug Abuse (NIDA). <http://www.drugabuse.gov/ResearchReports/Inhalantes/Inhalantes.html>
25. Ballesteros S. Intoxicaciones agudas en el hogar: exposiciones por inhalación. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005;29:81-95.
26. Ricaurte GA, McCann UD. Recognition and management of complications of new recreational drug use. *Lancet* 2005;365:2137-45.
27. Mondón S, Navarro V, Trullas JC, Nogué S. Inhalación de laca para el pelo: ¿una adicción peligrosa? *Med Clin (Barc)* 2005;124:637.
28. Anderson CE, Loomis GA. Recognition and prevention of inhalant abuse. *Am Fam Physician* 2003;68:869-74.
29. Kim D, Andersen ME, Nylander-French LA. Dermal absorption and penetration of jet fuel components in humans. *Toxicol Lett* 2006;165:11-21.
30. Mutti A, Alinovi R, Bergamaschi E, et al. Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet* 1992;21:328-32.
31. Crowe AV, Howse M, Bell GM, et al. Substance abuse and the kidney. *QJM* 2000;93:147-52.
32. Dueñas A, Felipe S, Ruiz-Mambrilla M, Martín-Escudero JC, García-Calvo C. CO poisoning caused by inhalation of CH₃Cl contained in personal defense spray. *Am J Emerg Med* 2000;18:120-1.
33. Amsel J, Soden KJ, Sielken RL Jr, Valdez-Flora C. Observed versus predicted carboxyhemoglobin levels in cellulose triacetate workers exposed to methylene chloride. *Am J Ind Med* 2001;40:180-91.
34. Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Toxic leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2001;345:425-32.
35. Trullás JC, Nogué S, Miró O, Mondón S, Navarro V, Jou J. Repercusiones multiorgánicas de la inhalación de alcohol isopropílico y cloruro de metileno como sustancias de abuso. *Rev Toxicol* 2005;22:205-8.
36. Riegel AC, Ali SF, French ED. Toluene-induced locomotor activity is blocked by 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens and the mGluR2/3 agonist LY379268. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1440-7. http://www.drugabuse.gov/NIDA_notes/NNvol19N5/Dopamine.html
37. Fagin J, Bradley J, Williams D. Carbon monoxide poisoning secondary to inhaling methylene chloride. *Br Med J* 1980;281:1461.

38. Miller L, Pateras V, Friederici H, Engel G. Acute tubular necrosis after inhalation exposure to methylene chloride. Report of a case. *Arch Intern Med* 1985;145:145-6.
39. Mutti A, Alinovi R, Bergamaschi E, et al. Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet* 1992;340:189-93.
40. Meadows R, Verghese A. Medical complications of glue sniffing. *South Med J* 1996;89:455-62.
41. Bowen SE, Daniel J, Balster RL. Deaths associated with inhalant abuse in Virginia from 1987 to 1996. *Drug Alcohol Depend* 1999;53:239-45.
42. Crowe AV, Howse M, Bell GM, Henr. Substance abuse and the kidney. *QJM* 2000;93:147-52.
43. Amsel J, Soden KJ, Sielken RL Jr, Valdez-Flora C. Observed versus predicted carboxyhemoglobin levels in cellulose triacetate workers exposed to methylene chloride. *Am J Ind Med* 2001;40:180-91.
44. Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Toxic leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2001;345:425-32.
45. Filley CM, Halliday W, Kleinschmidt-DeMasters BK. The effects of toluene on the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:1-12.
46. Drummer OH. Postmortem toxicology of drugs of abuse. *Forensic Sci Int* 2004;142:101-13.
47. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ (eds). *Clinical handbook of psychotropic drugs*. 15th ed. pp. 233-4. Hogrefe & Huber Pub. Toronto, 2005.
48. Galicia MA, de Abajo C, Arroyo JL. Neumonía lipoidea aguda tras inhalación de queroseno. *Emergencias* 2006;18:51-53.
49. Vilchez P, Sanz P, Vilchez J, Nogué S. Toxicidad neurológica central irreversible, asociada a una exposición laboral de tricloetileno: presentación de un caso. Reunión mensual del GITAB. Hospital Clínic de Barcelona, 22 de marzo de 2006.
50. Renne RA, Gideon KM. Types and patterns of response in the larynx following inhalation. *Toxicol Pathology* 2006;34:281-5.
51. Li C, Taneda S, Suzuki AK, Furuta C, Watanabe G, Taya K. Anti-androgenic activity of 3-methylnitrophenol in diesel exhaust particles. *Eur J Pharmacol* 2006;543:194-9.
52. Lloret J, Nogué S, Jiménez-Fàbrega X y Grupo de Trabajo de la Corporació Sanitària de Barcelona. *Protocols, codis d'activació i circuits d'atenció urgent a Barcelona ciutat: malalt amb intoxicació aguda greu*. Consorci Sanitari de Barcelona. Barcelona, 2005.

INTOXICACIÓN AGUDA POR DIETILAMIDA DEL ÁCIDO LISÉRGICO (LSD)

Lloret J.

1.- EPIDEMIOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA

A diferencia de otras sustancias de abuso, su consumo ha permanecido relativamente constante a lo largo del tiempo y el número de consumidores habituales es pequeño pero permanece muy estable. Se trata de una sustancia alucinógena, derivada del cornezuelo del centeno, que es consumida por vía oral a la dosis habitual de 100-150 microgramos, con un efecto sobre el SNC que ya es evidente a los 30 minutos, aunque puede tardar más tiempo si se asocia a la ingesta alimentaria.

A las 4 horas el efecto disminuye y acostumbra a terminar a las 8-12 horas cuando las dosis no son importantes. Se presenta habitualmente impregnando papeles divididos en cuadrados de 6 por 6 mm de lado y cada cuadrado acostumbra a contener 50-75 microgramos de LSD, aunque pueden contener muchos más, hasta 800 microgramos. También se puede presentar en líquido y en forma de polvo o comprimidos.

Produce una alteración de la liberación de la serotonina en los receptores postsinápticos en mayor grado que en los receptores presinápticos del SNC, sobre todo en los territorios del hipocampo, núcleo estriado y corteza cerebral⁽¹⁻²³⁾.

2.- CLÍNICA

La intoxicación aguda por LSD provoca cuadros que no suelen revestir gravedad, aunque ocasionalmente pueden ser importantes o provocar complicaciones por las alteraciones sensoriales secundarias (accidentes, etc) o reacciones psiquiátricas agudas⁽²⁻²⁹⁾.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

- Midriasis.
- Taquicardia leve.
- Efectos colinérgicos: sialorrea, lagrimeo, náuseas, vómitos, diaforesis.
- Broncoespasmo a dosis altas.
- Piloerección.
- Hipertensión arterial, no constante.
- Temblor.
- Ataxia en grado variable.
- Debilidad muscular.

- Hiperreflexia osteotendinosa.
- Hipertermia, que puede llegar a ser considerable si la dosis ha sido elevada.

El cuadro clínico típico se caracteriza por alteraciones sensoriales que pueden asociarse a trastornos psicológicos:

- Alteraciones de la percepción visual: ilusiones. Los flashback son ilusiones visuales que pueden aparecer de forma inesperada e intermitente, hasta semanas o meses después del consumo agudo de LSD. Oficialmente reciben el nombre de “trastorno de la percepción persistente por alucinógenos” (American Psychiatric Association, 1994). Predominan en los campos visuales periféricos, y pueden revestir la forma de destellos de color, pseudoalucinaciones geométricas e imágenes remanentes. Los desencadenantes son: estrés, fatiga, entrar en un ambiente oscuro, consumo de marihuana, uso de neurolépticos y estados de ansiedad.
- Alteración de la propia imagen corporal, que puede asociarse a crisis de pánico.
- Sinestias o cruce de sensaciones de índole diversa: se oyen ruidos, se palpan sonidos, etc. Se trata de sensaciones cruzadas que escapan al propio control.
- Pérdida de la capacidad de asociación de ideas.
- Ideas de persecución de tipo delirante.
- Labilidad emocional.

- Pérdida de sociabilidad.
- Pérdida de control de los propios impulsos.
- Puede sobrevenir un cuadro de manía aguda, que a diferencia del resto de signos y síntomas, puede perdurar hasta unas 3 semanas. Puede responder a las sales de litio o al haloperidol, pero estos fármacos deben ser prescritos a dosis iniciales pequeñas y con aumento gradual y bajo estrecha vigilancia.
- Las convulsiones generalizadas acostumbran a tener relación con el consumo de dosis elevadas o la existencia de enfermedades subyacentes predisponentes. También el consumo de otras sustancias que favorecen su aparición.
- Cuadros de irritabilidad, fuga de ideas, insomnio, ideas de grandeza, ilusiones religiosas.
- Crisis de pánico, con o sin agitación psicomotriz, despersonalización, depresión o alteración de las funciones superiores. Las crisis de pánico son la causa más de frecuente de consulta a los servicios de urgencias.
- Síndrome depresivo agudo, con ideas de suicidio mucho más frecuentes que los impulsos de agresividad.
- Las consumidoras de LSD sufren un mayor índice de abortos y han sido descritas diversas anomalías de extrema gravedad en el recién nacido: anoftalmía, aplasia labial, del cerebro y del cerebelo.

Las principales interacciones descritas del LSD son (28,29):

- Con la fluoxetina: crisis convulsivas generalizadas, tónico-clónicas. Y empeoramiento de los episodios de flashback con fluoxetina, sertralina y paroxetina.
- Ritonavir: aumenta el nivel plasmático de LSD por inhibición de su metabolismo.

3.- TRATAMIENTO

Siempre hay que considerar la indicación de carbón activado para evitar a máximo su absorción digestiva⁽³⁰⁾, si se cumplen los intervalos.

El tratamiento debe ser sintomático y de medidas de apoyo en relación a las alteraciones observadas. Para tratar el cuadro de agitación psicomotriz, impulsividad y agresividad son útiles las benzodiazepinas tipo diazepam o midazolam. Con una dosis inicial de 0,05-0,1 mg/kg EV, que se puede repetir cada pocos minutos hasta obtener el efecto deseado.

Es del todo imprescindible considerar la contraindicación de las fenotiazinas y butirofenonas en el tratamiento de los cuadros psiquiátricos referidos en la fase aguda. Estos fármacos potencian la sedación propia del LSD, agravan la hipotensión arterial, incrementan los efectos colinérgicos y favorecen la aparición de convulsiones. Además favorecen las reacciones de tipo extrapiramidal⁽¹²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe núm. 6. Observatorio Español sobre Drogas. Ministerio del Interior. Noviembre de 2003. <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/oed-6.pdf>
2. Wu LT, Pilowsky DJ, Schlenger WE. High prevalence of substance use disorders among adolescents who use marijuana and inhalants. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:23-32.
3. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS (eds). *Toxicologic emergencies*. 7th ed. McGraw-Hill. New York, 2002.
4. Ellenhorn MJ (eds). *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, 2003.
5. Nogué S, Munné P, Nicolás JM, Sanz P, Amigó M (eds). *Intoxicaciones agudas. Protocolos de tratamiento*. Morales i Torres, editores. Barcelona, 2003.
6. Dart RC (ed). *Medical toxicology*, 3rd ed. Lippincott William & Wilkins. Baltimore, 2004.
7. Ford M, Delaney K, Ling L, Erikson T (eds). *Clinical toxicology*. 1st ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 2001.
8. Leikin JB, Paloucek FP (eds). *Poisoning & Toxicology handbook*. Lexi-Comp Inc. 3rd ed. Hudson (Cleveland), 2003.
9. Dueñas A (ed). *Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos*. Ed. Masson. Barcelona, 1999.
10. Martos García, Raúl. *Urgencias por intoxicaciones: atención sanitaria*. Asociación para la Formación Continuada en Ciencias de la Salud y Educación Alcalá. Granada, 2001.
11. Mencías E, Mayero LM (eds.). *Manual de toxicología básica*. Ed. Díaz de Santos. Madrid, 2000.
12. Lloret J, Muñoz J, Artigas V, Allende LH, Vázquez G (eds). *Protocolos terapéuticos de urgencias*. 4ª ed. Ed. Masson. Barcelona, 2004.
13. *Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos*. SAMIUC. <http://www.uninet.edu/tratado/>
14. Sección de Toxicología Clínica de la Asociación Española de Toxicología. *Tratamiento general de las intoxicaciones agudas*. *Boletín de la Sección de Toxicología Clínica de la AET* 1999;4:1-9.
15. *Guías de actuación en toxicología IPCS*: http://www.intox.org/pagesource/treatment/spanish/guides_list_espanol.htm
16. *Información toxicológica*: <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>
17. *Información toxicológica*: <http://farmatoxi.rediris.es>
18. *Información general sobre sustancias de abuso*. Ministerio del Interior del gobierno francés: http://www.interieur.gouv.fr/rubriques/b/b10_drogue
19. *Información sobre sustancias psicoactivas*. Organización norteamericana de divulgación: <http://www.erowid.org/>

20. Leikin JB, Krantz AJ, Zell-Kanter M, Barkin RL, Hryhorczuk DO. Clinical features and management of intoxication due to hallucinogenic drugs. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989;4:324-50.
21. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacotherapy* 2002;36:1598-613.
22. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 2004;101:131-81.
23. Halpern JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United States. *Pharmacol Ther* 2004;102:131-8.
24. Fody EP, Walker EM. Effects of drugs on the male and female reproductive systems. *Ann Clin Lab Sci* 1985;15:451-8.
25. Lew GM. D-lysergic acid reduces microtubule-associated tau protein in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Gen Pharmacol* 1995;26:1045-8.
26. Li JH, Lin LF. Genetic toxicology of abused drugs: a brief review. *Mutagenesis* 1998;13(6):557-65.
27. Hadfield RJ, Mercer M, Parr MJ. Alcohol and drug abuse in trauma. *Resuscitation* 2001;48:25-36.
28. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ (eds). *Clinical handbook of psychotropic drugs*. 15th ed. pp. 223-9. Hogrefe & Huber Pub. Toronto, 2005.
29. Bezchlibnyk-Butler KZ & Jeffries JJ (eds). *Clinical handbook of psychotropic drugs*. 16th ed. Hogrefe & Huber Pub. Toronto, 2006.
30. Lloret J, Nogué S, Jiménez-Fàbrega X y Grupo de Trabajo de la Corporació Sanitària de Barcelona. *Protocols, codis d'activació i circuits d'atenció urgent a Barcelona ciutat: malalt amb intoxicació aguda greu*. Consorci Sanitari de Barcelona. Barcelona, 2005. <http://www.csbcn.org/botss>

INTOXICACIÓN AGUDA POR BEBIDAS ENERGIZANTES (A BASE DE TAURINA, INOSITOL Y CAFEÍNA)

Lloret J.

1.- EPIDEMIOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA

Este tipo de bebidas debe su nombre al efecto estimulante que provocan en quienes las consumen y no a su contenido calórico. De larga tradición en el Nuevo Mundo han conseguido penetrar en Europa en los últimos 13 años. Existen diversas marcas comerciales, aunque quizás Red Bull® y Power Horse® sean dos de las más conocidas en nuestro medio. Tienen en común su finalidad de consumo como psicoestimulantes, una composición muy parecida, el acceso libre y un bajo precio. Sus principios activos son: 1) Taurina 2) Inositol 3) Cafeína⁽¹⁻³⁾.

La taurina⁽⁴⁻⁷⁾ es un aminoácido que se encuentra presente en el SNC, en el músculo estriado y también en el pulmón; aunque en esta localización no se conoce bien su función. Incrementa los potenciales excitadores en las sinapsis y en el axón por su acción en los canales de calcio de bajo voltaje, en una acción que remeda la estimulación tetánica. Acorta el tiempo de reacción a los estímulos y aumenta la sensación de bienestar y el grado de sociabilidad. En los primates aumenta la actividad muscular y la motricidad; acciones que se potencian por el alcohol. En vo-

luntarios se ha comprobado su interacción con el inositol y la cafeína, superior al placebo.

El inositol⁽⁸⁾ pertenece al complejo vitamínico B y forma parte de la composición de los fosfolípidos de la membrana celular (fosfatidilinositol). Está implicado en la regulación de la respuesta de la membrana celular, a través de la cual potencia los efectos de la taurina y la cafeína. Sin embargo se sabe que puede inducir un estado de manía por sí mismo, sin necesidad de la participación de taurina y cafeína.

La cafeína⁽⁹⁻²¹⁾ es un antagonista de los receptores A₂ de la adenosina. Cualquier tejido que contenga receptores de la adenosina puede ser afectado por la cafeína. Además del miocardio, el resto de músculos estriados puede ver aumentada la oxidación de sus grasas por la cafeína. Este efecto es dosis dependiente⁽²²⁾. Además, estimula la liberación de ácidos grasos libres desde los tejidos periféricos y de forma inmediata disminuye la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético. De forma indirecta altera la acción de la insulina por la liberación adrenalina. Sin embargo, a largo plazo parece proteger, como el té verde, de la aparición de diabetes mellitus tipo 2: 0,58 (IC 95%: 0,37 a 0,90). Es posible

que el potasio, la nicina y el magnesio (presentes en el café) favorezcan el metabolismo de la glucosa y de la insulina. Además el café contiene antioxidantes como el ácido clorogénico y otros compuestos fenólicos que también favorecen una mayor sensibilidad a la insulina ⁽²³⁾.

La cafeína provoca una estimulación simpaticomimética, vasoconstrictora y estimulante del SNC parecida a la de la efedrina. En los pacientes bipolares exacerba los síntomas de tipo maníaco. En pacientes con esquizofrenia se ha observado un elevado consumo de cafeína: la toman para mejorar la sensación de fatiga, de dificultad de concentración y los síntomas de depresión asociados a la enfermedad ⁽²⁴⁾.

En relación con la hipertensión arterial, existen datos controvertidos. A corto plazo parece aumentar la presión arterial e incrementar una hipertensión arterial previa, pero en el seguimiento de los pacientes durante un período de 12 años o más no se ha encontrado una relación lineal entre consumo habitual de café e hipertensión arterial. Cuando se considera el consumo de bebidas con cola y cafeína, con independencia de su contenido en azúcar, se ha observado que existe una mayor incidencia de hipertensión arterial entre sus consumidores habituales en el mismo período.

En voluntarios sanos después de 200 mg de cafeína (aproximadamente dos tazas de café), se ha observado una disminución del flujo sanguíneo miocárdico (por PET) con el ejercicio, que se intensifica en condiciones de hipoxia que simulan una altitud de 4.500 metros. Sin embargo los estudios epidemiológicos no demuestran una re-

lación directa entre consumo continuado de cafeína y riesgo de cardiopatía isquémica e infarto de miocardio (IAM), tanto en hombres como en mujeres. Incluso en algunos estudios parece disminuir el número de casos con IAM fatales (¿por un efecto antioxidante?). En relación al consumo agudo de cafeína, un estudio reciente realizado en Costa Rica demostró que en el intervalo de una hora después de tomar una taza de café, el riesgo relativo de padecer un cuadro de IAM presentaba una relación inversa con el número diario habitual de tazas de café consumido: 0-1 tazas/día: RR = 4,14 (2,03-8,42); 2-3 tazas/día: RR = 1,60 (1,16-2,21); 4 o más tazas/día: RR = 1,06 (0,69-1,63) ⁽²⁵⁻²⁸⁾.

También se ha visto que en conductores voluntarios jóvenes ($21,3 \pm 1,8$ años) y sanos, 200 mg de cafeína provocaron una mejor conducción nocturna (de 2 a 3,30 h de la noche; y de 6 a 7,30 h de la mañana) que el placebo, con un resultado similar al de un descanso de 30 minutos ($P=0,66$) ⁽²⁹⁾.

En relación con el riesgo de hepatopatía, se han realizado estudios de cohorte en pacientes con cirrosis alcohólica ($n=199$) y cirrosis no alcohólica ($n=131$) y se ha sugerido un efecto "protector" del consumo de 4 ó más tazas de café, sobre todo en el primer grupo: OR: 0,2 (IC 95%: 0,1-0,4) y 0,7 (IC 95%: 0,4-1,3); con disminución del nivel plasmático de transaminasas. Sin embargo el té no presentaba este efecto "protector" y se ha sospechado que este efecto no tiene relación directa con la cafeína ^(30,31).

En nuestro ambiente las bebidas energizantes son consumidas de forma predominante por ciu-

TABLA I

PRINCIPALES INTERACCIONES DE LA CAFEÍNA CON OTRAS SUSTANCIAS

SUSTANCIA	INTERACCIÓN
Sales de litio	Incrementa la excreción renal de litio y disminuye la litemia.
Fluvoxamina (ISRS)	Incrementa los niveles plasmáticos de cafeína por inhibición del CYP1A2. La semivida de eliminación pasa de 5 a 31h.
Clozapina y otros neurolépticos	Aumenta los niveles plasmáticos de clozapina por disminución del metabolismo a través del CYP1A2. Incrementa la acatisia y el temblor causados por los neurolépticos.
Venlafaxina	Disminución del efecto antinociceptivo.
Ibuprofeno ⁽³⁴⁾	Potenciación del efecto antinociceptivo, en un modelo experimental.
Benzodiazepinas, hipnóticos y sedantes	Neutraliza la sedación y empeora el insomnio.
Fenelzina (IMAO)	Taquicardia, palpitaciones, HTA, insomnio, aumento del riesgo de hemorragia cerebral, agitación, convulsiones. Contraindicado su consumo simultáneo.
Disulfiram	Reduce la depuración de la cafeína en el 24-30%.
Etanol	Aumento del efecto de apoptosis del etanol sobre los astrocitos de la glía.
Tabaco	Existe un sinergismo a la hora de empeorar la elasticidad arterial.
Calcio	La cafeína disminuye la absorción oral de calcio y a grandes dosis puede favorecer la osteopenia.
Efedrina y pseudoefedrina	Aumento importante de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.
Guaraná	La teofilina presente en el guaraná potencia la ansiedad, palpitaciones, temblor e insomnio.
Betabloqueantes	Moderación de efectos betabloqueantes.
Verapamilo	Inhibe el metabolismo de la cafeína y potencia sus efectos.
Anfetaminas, en especial MDMA ⁽³⁵⁾	Potencia efectos adversos, sobre todo los cardiovasculares: taquicardia, HTA, etc
Paracetamol ⁽³⁶⁾	Modula el efecto antinociceptivo del paracetamol.
Terapia electroconvulsiva	Aumenta la duración del período de convulsión.

dadanos procedentes de países del Nuevo Mundo, también por adolescentes y adultos jóvenes, los cuales sobre todo en los fines de semana pueden presentar cuadros con gran excitación psicomotriz al mezclar estas bebidas con etanol u otras sustancias psicoestimulantes.

2.- CLÍNICA

Las bebidas energizantes, por sí mismas o sobre todo potenciadas por el etanol o por otras sustancias de abuso como la efedrina, pueden provocar dos tipos de sintomatología:

- 1) Cuadros de psicosis aguda o de manía, con impulsividad importante de muy difícil control, con ideas de grandeza, suspicacia, hiperactividad, agresividad, falta de control de impulsos y agitación psicomotriz severa.
- 2) Arritmias cardíacas de tipo supraventricular, menos frecuente arritmias malignas.
- 3) Síndrome coronario agudo por vasoespasmo. Existen variaciones en la susceptibilidad individual a la cafeína, en relación al genotipo CYP1A2: el alelo *1F es metabolizador lento de la cafeína, mientras el alelo *1A es más rápido y representa menos riesgo de IAM no mortal en un estudio realizado en Costa Rica ⁽³²⁾.
- 4) La Tabla 1 muestra las principales interacciones de la cafeína aplicables a cualquier bebida energizante que la contenga. En algunos casos pueden ser potenciadas por el inositol y la taurina.

3.- TRATAMIENTO

Siempre hay que considerar la indicación de carbón activado para evitar al máximo su absorción digestiva ^(37,38). Pero en este caso, de forma semejante a la intoxicación por gamma-hidroxibutirato y afines, el carbón activado habitualmente ya no tendrá efecto cuando el paciente acuda ingrese en el servicio de urgencias.

No existe un tratamiento específico para este tipo de sustancias, ni tampoco un antídoto.

Como ocurre en la mayor parte de los cuadros de psicosis tóxica por sustancias de abuso, las benzodiazepinas (diazepam, midazolam) serán los fármacos de elección buscando conseguir una sedación suficiente. Con una dosis inicial de 0,05-0,1 mg/kg EV, que se puede repetir cada pocos minutos hasta obtener el efecto deseado. En los cuadros en que el nivel de excitación no es muy alto pero en cambio dominan los síntomas de tipo psicótico, el haloperidol puede tener un efecto beneficioso y un margen de seguridad suficiente. Se debe recordar que el haloperidol puede alargar el intervalo QTc y causar o agravar algunas arritmias cardíacas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riesselmann B, Rosenbaum F, Schneider V. Alcohol and energy drink: can combined consumption of both beverages modify automobile driving fitness? *Blutalkohol* 1996;33:201-8.
2. Machado-Vieira R, Viale CI, Kapczinski F. Mania associated with an energy drink: the possible role of caffeine, taurine, and inositol. *Can J Psychiatry* 2001;46:454-5.
3. Lloret J. Noves substancies d'abús, també anomenades drogues de disseny: MDMA, gamma-hidroxi-butirat, ketamina, efedrina i pseudoefedrina, i taurina. *Dossiers Med Urg* 2002;63:1550-62.
4. del Olmo N, Galarreta M, Bustamante J, Martín del Río R, Solís JM. Taurine-induced synaptic potentiation: role of calcium and interaction with LTP. *Neuropharmacology* 2000;39:40-54.
5. Seidl R, Peyrl A, Nicham R, Hauser E. A taurine and caffeine-containing drink stimulates cognitive performance and well-being. *Amino Acids* 2000;19:635-42.
6. Font L, Miquel M, Aragon CM. Behavioral consequences of the hypotaurine-ethanol interaction. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;70:333-9.
7. Hilgier W, Anderzhanova E, Oja SS, Saransaari P, Albrecht J. Taurine reduces ammonia and N-methyl-D-aspartate-induced accumulation of cyclic GMP and hydroxyl radicals in microdialysates of the ratium striatum. *Eur J Pharmacol* 2003;468:21-5.
8. Einat H, Belmaker RH. The effects of inositol treatment in animal models of psychiatric disorders. *J Affect Disord* 2001;62:113-21.
9. Tormey WP, Bruzzi A. Acute psychosis due to the interaction of legal compounds: ephedra alkaloids in "vigueur fit" tablets, caffeine in "red bull" and alcohol. *Med Sci Law* 2001;41:331-6.
10. Rome ES. It's a rave new world: rave culture and illicit drug use in the young. *Cleve Clin J Med* 2001;68:541-50.
11. Cannon ME, Cooke CT, McCarthy JS. Caffeine-induced cardiac arrhythmia: an unrecognised danger of healthfood products. *Med J Aust* 2001;174:520-1.
12. Sondermeijer HP, van Marle AG, Kamen P, Krum H. Acute effects of caffeine on heart rate variability. *Am J Cardiol* 2002;90:906-7.
13. Bernstein GA, Carroll ME, Thurans PD, Cosgrove KP, Roth ME. Caffeine dependence in teenagers. *Drug Alcohol Depend* 2002;66:1-6.
14. Hartley TR, Lovallo WR, Whitsett TL. Cardiovascular effects of caffeine in men and women. *Am J Cardiol* 2004;93:1022-6.
15. Mehta MC, Jain AC, Billie M. Effects of cocaine and caffeine alone and in combination on cardiovascular performance. An experimental hemodynamic and coronary flow reserve study in a canine model. *Int J Cardiol* 2004;97:225-32.
16. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D, et al. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *J Am Col Cardiol* 2004;44:1911-7.
17. Farag NH, Vincent AS, Sung BH, Whitsett TL, Wilson MF, Lovallo WR. Caffeine tolerance is incomplete: persistent blood pressure responses in the ambulatory setting. *Am J Hypertension* 2005;18:714-9.

18. Karatzis E, Papaioannou TG, Aznaouridis K, et al. Acute effects of caffeine on blood pressure and wave reflections in healthy subjects: should we consider monitoring central blood pressure? *Int J Cardiol* 2005;98:425-30.
19. La Vecchia C. Coffee, liver enzymes, cirrhosis and liver cancer. *J Hepatol* 2005;42:444-6.
20. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, et al. Brescia HCC Study Group. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol* 2005;42:528-34.
21. Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *J Am Med Assoc* 2005;294:2330-5.
22. Zoghbi GJ, Htay T, Aqel R, Blackmon L, Heo J, Iskandrian AE. Effect of caffeine on ischemia detection by adenosine single-photon emission computed tomography perfusion (SPECT) imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2296-302.
23. Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A; JACC Study Group. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. *Ann Intern Med* 2006;144:554-62.
24. Westermeyer J. Comorbid schizophrenia and substance abuse: a review of epidemiology and course. *Am J Addictions* 2006;345-55.
25. Baylin A, Hernandez-Diaz S, Kabagambe EK, Siles X, Campos H. Transient exposure to coffee as a trigger of a first nonfatal myocardial infarction. *Epidemiology* 2006;17:506-11.
26. Namdar M, Koepfli P, Grathwohl R, et al. Caffeine decreases exercise-induced myocardial flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:405-10.
27. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Willett WC, et al. Coffee consumption and coronary heart disease in men and women. A prospective cohort study. *Circulation* 2006;113:2045-53.
28. Baylin A, Hernandez-Diaz S, Kabagambe EK, Siles X, Campos H. Transient exposure to coffee as a trigger of a first nonfatal myocardial infarction. *Epidemiology* 2006;17(5):506-11.
29. Philip P, Taillard J, Moore N, et al. The effects of coffee and napping on nighttime highway driving. *Ann Intern Med* 2006;144:785-91.
30. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006; 166:1190-5.
31. Lang L. Coffee associated with reduced cirrhosis risk. *Gastroenterology* 2006;131:694-5.
32. Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2006;295:1135-41.
33. Kalyna Z. Bezchlibnyk-Butler & J. Joel Jeffries (eds). *Clinical handbook of psychotropic drugs*. 16th ed. Hogrefe & Huber Pub. Toronto, 2006. <http://www.hhpublish.com>
34. Lopez JR, Dominguez-Ramirez AM, Cook HJ, et al. Enhancement of antinociception by co-administration of ibuprofen and caffeine in arthritic rats. *Eur J Pharmacol* 2006;544:31-8.
35. Camarasa J, Pubill D, Escubedo E. Association of caffeine to MDMA does not increase antinociception but potentiates adverse effects of this recreational drug. *Brain Res* 2006;1111:72-82.

36. Godfrey L, Yan L, Clarke GD, Ledent C, Kitchen I, Hourani SM. Modulation of paracetamol antinociception by caffeine and by selective adenosine A2 receptor antagonist in mice. *Eur J Pharmacol* 2006; 531:80-6.
37. Lloret J, Nogué S, Jiménez-Fàbrega X y Grupo de Trabajo de la Corporació Sanitària de Barcelona. Protocols, codis d'activació i circuits d'atenció urgent a Barcelona ciutat: malalt amb intoxicació aguda greu. Consorci Sanitari de Barcelona. Barcelona, 2005.
38. Nogué S. Recomendaciones 2005 de la EAPCCT/AACT para la descontaminación digestiva en las intoxicaciones agudas por vía oral. Mesa Redonda al XVI Congreso Español de Toxicología, Cáceres, septiembre de 2005. Resumen en *Revista de Toxicología* 2005;22(2):82-4.

INTOXICACIÓN AGUDA POR OXICODONA

Lloret J.

1.- EPIDEMIOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA

Se trata de un opiáceo semisintético, agonista de los receptores opioides μ , conocidos desde los años 70, que presenta buena biodisponibilidad por vía oral (87%). Por vía oral resulta más potente que la morfina (relación de 1,5 a 2:1). También puede ser absorbida por vía nasal. No tiene efecto antagonista. La máxima concentración plasmática se alcanza a los 60 minutos de la ingesta por vía oral. Presenta eliminación hepática por el CYP2D6 del citocromo P450, con eliminación renal de los metabolitos resultantes. Su efecto dura unas 4-5 horas y es muy potenciado por el etanol, sedantes y anestésicos en general. En nuestro país está comercializada sin combinación con otros fármacos, mientras en Estados Unidos y otros países puede ir asociada a paracetamol o al ácido acetilsalicílico. En las intoxicaciones agudas la semivida de eliminación alcanza unas 50-60 horas y la duración de los efectos farmacológicos se puede triplicar ⁽¹⁻¹⁵⁾.

Desde del año 2001 se ha extendido su consumo en Estados Unidos como sustancia de abuso por ser de fácil obtención y de precio reducido, fuera del grupo de pacientes oncológicos que inicialmente eran sus principales consumidores ⁽¹⁶⁾. En aquel país existen comercializadas presentaciones de acción rápida, con una duración de 4-5 horas, mientras en nuestro país sólo existe

formulación de liberación controlada con una acción de unas 12 horas de duración. Las formas de presentación son de comprimidos de 10mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

La oxycodona puede crear, como el resto de opiáceos, tolerancia y dependencia. Se han registrado consumos de hasta 25 mg cada 4 horas ⁽¹⁷⁻²⁹⁾.

2.- CLÍNICA

Han sido descritos casos de intoxicación accidental (en el consumo lúdico esporádico o en casos de abuso) o al masticar formas de acción controlada. Y también casos con intencionalidad suicida, como ocurre con otras sustancias de abuso ⁽³⁰⁻³⁶⁾.

La sintomatología es muy parecida a la ocasionada por el consumo oral de morfina o de codeína. Existe miosis, disminución del nivel de conciencia, puede asociarse a depresión respiratoria, hipotensión arterial, edema agudo pulmonar no cardiogénico. A dosis elevadas, se han descrito convulsiones como con el resto de los opiáceos. Los pacientes responden bien a la administración de naloxona, cuya dosificación debe ser proporcional a la dosis ingerida de oxycodona. Se debe considerar la posibilidad de una asociación con paracetamol, ácido acetilsalicílico, etanol u otras sustancias.

TABLA I

PRINCIPALES INTERACCIONES DE LA OXICODONA CON OTRAS SUSTANCIAS

SUSTANCIA	INTERACCIONES
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)	Pérdida de la eficacia analgésica de los opiáceos por inhibición de su biotransformación a través de la vía del CYP2D6.
Ritonavir	Disminución moderada de la depuración de la hidrocodona y oxycodona.
Carisoprodol	Efecto aditivo en la disminución del nivel de conciencia.

En intoxicaciones masivas la naloxona puede ser insuficiente a dosis tan importantes como 24 mg/hora EV para mantener un nivel aceptable de conciencia o para garantizar una respiración y una situación hemodinámica suficientes⁽³⁷⁾. En los casos graves se debe proceder a la intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica junto a la administración de vasopresores y reposición de la volemia. Como antiepilépticos el valproato sódico y la fenitoína son los fármacos de elección si se han producido convulsiones, que en la fase más aguda responderán a las benzodiazepinas EV. Los antiepilépticos no se deben administrar de forma “profiláctica”. La Tabla 1 muestra las principales interacciones descritas de la oxycodona con otras sustancias.

3.- TRATAMIENTO

Siempre hay que considerar la indicación de carbón activado para evitar al máximo su absorción digestiva^(39,40). Deben ser tomadas las medidas de soporte ventilatorio y hemodinámico que sean necesarias y proceder a la intubación endotraqueal y ventilación mecánica cuando sea preciso: depresión respiratoria, disminución importante del nivel de conciencia, convulsiones,

etc. En el caso de bajo nivel de conciencia hay que considerar la protección de la vía aérea.

Las convulsiones se tratarán inicialmente con benzodiazepinas y posteriormente con valproato o fenitoína. En la medida de lo posible debe ser evitado el fenobarbital por su acción depresora miocárdica. No deben administrarse fármacos antiepilépticos de forma “preventiva”, en ausencia de convulsiones. También debe iniciarse el tratamiento del edema agudo pulmonar no cardiogénico, si es preciso.

En relación a la naloxona, su administración mejorará el nivel de conciencia y la respiración espontánea, aunque no cabe esperar una mejora tan espectacular referida a la situación del edema agudo pulmonar no cardiogénico. La dosificación necesaria puede ser muy elevada, tanto en la dosis inicial como en la de mantenimiento^(33,37). Además, hay que considerar la toxicocinética en la forma de presentación; debemos recordar que la única presentación en nuestro país es la de acción controlada, con una acción de 12 horas a dosis terapéuticas y posiblemente mucho más prolongada en las intoxicaciones agudas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS (eds). Toxicologic emergencies. 7th ed. McGraw-Hill. New York, 2002.
2. Ellenhorn MJ (eds). Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, 2003.
3. Dart RC (ed). Medical toxicology, 3rd ed. Lippincott William & Wilkins. Baltimore, 2004. 26. Ford M, Delaney K, Ling L, Erikson T (eds). Clinical toxicology. 1st ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 2001.
4. Leikin JB, Paloucek FP (eds). Poisoning & Toxicology handbook. Lexi-Comp Inc. 3rd ed. Hudson (Cleveland), 2003.
5. Dueñas A (ed). Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos. Ed. Masson. Barcelona, 1999.
6. Martos García, Raúl. Urgencias por intoxicaciones: atención sanitaria. Asociación para la Formación Continuada en Ciencias de la Salud y Educación Alcalá. Granada, 2001.
7. Mencías E, Mayero LM (eds.). Manual de toxicología básica. Ed. Díaz de Santos. Madrid, 2000.
8. Guías de actuación en toxicología IPCS: http://www.intox.org/pagesource/treatment/spanish/guides_list_espanol.htm
9. Información toxicológica: <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>
10. Información toxicológica: <http://farmatoxi.rediris.es>
11. Información general sobre sustancias de abuso. Ministerio del Interior del gobierno francés: http://www.interieur.gouv.fr/rubriques/b/b10_drogue
12. Información sobre sustancias psicoactivas.Organización norteamericana de divulgación: <http://www.erowid.org/>
13. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen LY, Shen DD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. Clin Pharmacol Ther 2006;79:461-79.
14. Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. Pain 2006;123:28-36.
15. Bailey JE, Barton PL, Lezotte D, Lowenstein SR, Dart RC. The effect of FDA approval of a generic competitor to OxyContin® (oxycodone HCl controlled-release) tablets on the abuse of oxycodone. Drug Alcohol Depend 2006;84:182-7.
16. Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain. Meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006;166:837-43.
17. Chen ZR, Irvine RJ, Somogyi AA, Bochner F. Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites. Life Sci 1991;48:2165-71.

18. Ellenhorn MJ & Barceloux DG (eds). *Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. Chap. 31, pp. 738-9. Ellenhorn MJ, Barceloux DG: Opiates, opioids, and designer drugs. Elsevier, New York, 1993.
19. Poyhia R, Vainio A, Kalso E. A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:63-7.
20. Goodman & Gilman (eds). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 10ª ed. Chap. 23, pp. 577-628. Gutstein HB, Akil H. Analgésicos opioides. McGraw-Hill-Interamericana, 2003.
21. Kaiko RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41(1 Pt 2):166-74.
22. Takala A, Kaasalainen V, Seppala T, Kalso E, Olkkola KT. Pharmacokinetic comparison of intravenous and intranasal administration of oxycodone. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:309-12.
23. Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM. Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics* 1997;7:375-9.
24. Lurcott G. The effects of the genetic absence and inhibition of CYP2D6 on the metabolism of codeine and its derivatives, hydrocodone and oxycodone. *Anesth Prog* 1998;45:154-6.
25. Roche T. The potent perils of a miracle drug. *Time* 2001;157:47.
26. Pereira J, Lawlor P, Vigano A, Dorgan M, Bruera E. Equianalgesic dose ratios for opioids: a critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:672-87.
27. Marco CA, Plewa MC, Buderer N, Black C, Roberts A. Comparison of oxycodone and hydrocodone for the treatment of acute pain associated with fractures: a double-blind, randomized, controlled trial. *Acad Emerg Med* 2005;12:282-8.
28. Anónimo. Nuevos principios activos: revisión 2004. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005;29:17.
29. Anónimo. Oxícodona. Informe per a la Comissió farmacoterapèutica. Institut Català d'Oncologia (ICO). Març de 2005. <http://www.iconcologia.net/comissio+farmacoterapeutica/oxicodona.pdf>
30. Maruta T, Swanson DW. Problems with the use of oxycodone compound in patients with chronic pain. *Pain* 1981;11:389-96.
31. Turturro MA, O'Toole KS. Oxycodone-induced pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 1991;9:201-2.
32. Drummer OH, Syrjanen ML, Phelan M, Corder SM. A study of deaths involving oxycodone. *J Forensic Sci* 1994;39:1069-75.
33. Watson WA, Steele MT, Muelleman RL, Rush MD. Opioid toxicity recurrence after an initial response to naloxone. *Clin Toxicol* 1998;36:11-7.
34. Charatan F. Time-release analgesic drug causes fatal overdoses in United States. *West J Med* 2001;175:82.
35. Suffett WL. OxyContin abuse. *J Ky Med Assoc* 2001;99:72.
36. Turturro MA, O'Toole KS. Oxycodone-induced pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 1991;9:201-2.

37. Schneir AB, Vadeboncoeur TF, Offerman SR, Barry JD, Ly BT, Williams SR, Clark RF. Massive oxycontin ingestion refractory to naloxone therapy. *Ann Emerg Med* 2002;40:425-8.
38. Bezchlibnyk-Butler KZ & Jeffries JJ (eds). *Clinical handbook of psychotropic drugs*. 16th ed. Hogrefe & Huber Pub. Toronto, 2006.
39. Lloret J, Nogué S, Jiménez-Fàbrega X y Grupo de Trabajo de la Corporació Sanitària de Barcelona. *Protocols, codis d'activació i circuits d'atenció urgent a Barcelona ciutat: malalt amb intoxicació aguda greu*. Consorci Sanitari de Barcelona. Barcelona, 2005.
40. Nogué S. Recomendaciones 2005 de la EAPCCT/AACT para la descontaminación digestiva en las intoxicaciones agudas por vía oral. Mesa Redonda al XVI Congreso Español de Toxicología, Cáceres, septiembre de 2005. Resumen en *Revista de Toxicología* 2005;22(2):82-4.

INTOXICACIÓN AGUDA POR CARISOPRODOL Y SU SÍNDROME DE RETIRADA

Lloret J.

1.- EPIDEMIOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA

Se trata de un relajante muscular relacionado estructuralmente con el meprobamato. Fue comercializado en el año 1960 y se puede encontrar en presentación como fármaco aislado (Mio-Relax®) en comprimidos de 350 mg; o asociado a paracetamol (RelaxIbys®) comprimidos que contienen 200 mg de carisoprodol y 500 mg de paracetamol. Tras metabolización hepática, se transforma en meprobamato como metabolito activo⁽¹⁾. Se han encontrado las mayores concentraciones de meprobamato originado a partir del carisoprodol en: riñón, humor vítreo, miocardio y sangre femoral, desconociéndose el significado clínico que estos hallazgos pueden tener⁽²⁾. Se excreta a través de la leche materna. Se metaboliza vía CYP2C19 y se ha constatado que hay alelos que provocan metabolización lenta. La ingesta simultánea de anticonceptivos orales aumenta los niveles plasmáticos e interfiere en el metabolismo de esta sustancia⁽³⁾.

A finales de junio de 2005 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comunicó la existencia de diversos casos de dependencia y de síndrome de retirada tras el consumo de dosis elevadas y mantenidas de carisoprodol. En Catalunya el “Butlletí de Farmacovigilància” transmitió

este mensaje a todos los médicos. Alertaba sobre la prescripción del fármaco y aconsejaba una duración máxima del tratamiento de 15 días⁽⁴⁻⁶⁾. Pero ya en 1979 había sido publicada la dependencia de carisoprodol⁽⁷⁻¹²⁾ y se había constatado el desarrollo de una gran tolerancia farmacológica. En 1993 se conocía su consumo como sustancia de abuso⁽⁸⁾. Actualmente los adictos a sustancias de abuso parecen inclinarse más por este fármaco que por las benzodiazepinas.

2.- CLÍNICA

Los principales signos y síntomas de la intoxicación aguda por carisoprodol son⁽¹³⁻¹⁷⁾:

- Somnolencia, ataxia, disminución de la conciencia, incoordinación, estupor, coma.
- A dosis elevadas (35 gramos en una mujer sana de 32 años) se han descrito un estado de agitación con taquicardia, hipertensión muscular y encefalopatía mioclónica. De hecho algunos signos y síntomas recuerdan más un estado serotoninérgico que a un cuadro gabérgico⁽¹⁸⁾.
- Midriasis.
- Depresión respiratoria.

- Insuficiencia cardíaca, hipotensión arterial y shock.
- Ha sido descrito el efecto aditivo en relación a la oxiconona ⁽¹⁵⁾, con resultado de coma revertido por naloxona en una paciente de 49 años.
- Contractura muscular y mioclonías.
- Conducta anómala. Irritabilidad psíquica.
- Son frecuentes las alucinaciones visuales y auditivas.
- En el 10% de los casos pueden sobrevenir convulsiones generalizadas.

3.- TRATAMIENTO

Se debe iniciar lo antes posible el tratamiento de soporte respiratorio y hemodinámico del paciente. Control del nivel de conciencia y de los signos y síntomas de hipotensión, shock e insuficiencia cardíaca. Siempre hay que considerar la indicación de carbón activado para evitar al máximo su absorción digestiva ^(19,20). Hay que considerar la posibilidad de la intoxicación asociada por paracetamol, según el medicamento utilizado.

En los casos de gravedad presente o potencial por la dosis ingerida o por las características de comorbilidad del paciente, se debe considerar la posibilidad de hemoperfusión, al igual que sucede con el meprobamato ^(19,20).

La intensidad del cuadro de retirada está en relación directa con la dosis y el tiempo de consumo. El tratamiento del síndrome de retirada de carisoprodol ^(22,23) es superponible al de cualquier otro cuadro severo de síndrome de abstinencia. Se trata de administrar fundamentalmente benzodiazepinas, a dosis que pueden alcanzar cifras importantes. Se puede añadir olanzapina en los casos que se asocian a síntomas de tipo psicótico: alucinaciones, delirio. Se deben tratar las mioclonías y obviamente las crisis comiciales. También de las algias musculares y se deben tomar medidas de precaución para asegurar la integridad física del paciente, de otros pacientes y del personal asistencial.

4.- SÍNDROME DE RETIRADA DE CARISOPRODOL

Cursa con los siguientes signos y síntomas ⁽²¹⁻²³⁾, habitualmente empiezan al segundo día para alcanzar la máxima intensidad al cuarto día y después ceder gradualmente hasta la situación basal al octavo día tras la supresión brusca:

- Ansiedad, insomnio, cefalea, náuseas y vómitos, temblor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman & Gilman (eds). Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª ed. Chap. 17, pp. 407-36. Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hipnóticos y sedantes. McGraw-Hill-Interamericana, 2003.
2. Backer RC, Zumwalt R, McFeeley P, Veasey S, Wohlenberg N. Carisoprodol concentrations from different anatomical sites: three overdose cases. *J Anal Toxicol* 1990;14:332-4.
3. Bramness JG, Skurtveit S, Gulliksen M, Breilid H, Steen VM, Morland J. The CYP2C19 genotype and the use of oral contraceptives influence the pharmacokinetics of carisoprodol in healthy human subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:499-506.
4. <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/2005071.pdf>
5. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/carisoprodol.htm>
6. Institut Català de Farmacologia. Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEPMPS. *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2005;3(4):16.
7. Morse RM, Chua L. Carisoprodol dependence: a case report. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1978;5:527-30.
8. Rust GS, Hatch R, Gums JG. Carisoprodol as a drug of abuse. *Arch Fam Med* 1993;2:429-32.
9. Littrell RA, Hayes LR, Stillner V. Carisoprodol (Soma): a new and cautious perspective on an old agent. *South Med J* 1993;86:753-6.
10. Littrell RA, Sage T, Miller W. Meprobamate dependence secondary to carisoprodol (Soma) use. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1993;19:133-4.
11. Reeves RR, Pinkofsky HB, Carter OS. Carisoprodol: a drug of continuing abuse. *J Am Osteopath Assoc* 1997;97:723-4.
12. Reeves RR, Carter OS, Pinkofsky HB, Struve FA, Bennett DM. Carisoprodol (soma): abuse potential and physician unawareness. *J Addict Dis* 1999;18:51-6.
13. Davis GG, Alexander CB. A review of carisoprodol deaths in Jefferson County, Alabama. *South Med J* 1998;91:726-30.
14. Roth BA, Vinson DR, Kim S. Carisoprodol-induced myoclonic encephalopathy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:609-12.
15. Reeves RR, Mack JE. Possible dangerous interaction of oxycontin and carisoprodol. *Am Fam Physician* 2003;67:941-2.
16. Siddiqi M, Jennings CA. A near-fatal overdose of carisoprodol (SOMA): case report. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(2):239-40.
17. Chung H, Park M, Hahn E, Choi H, Choi H, Lim M. Recent trends of drug abuse and drug-associated deaths in Korea. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1025:458-64.
18. Bramness JG, Morland J, Sorlid HK, Rudberg N, Jacobsen D. Carisoprodol intoxications and serotonergic features. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:39-45.

19. Lloret J, Nogué S, Jiménez-Fàbrega X y Grupo de Trabajo de la Corporació Sanitària de Barcelona. Protocols, codis d'activació i circuits d'atenció urgent a Barcelona ciutat: malalt amb intoxicació aguda greu. Consorci Sanitari de Barcelona. Barcelona, 2005.
20. Nogué S. Recomendaciones 2005 de la EAPCCT/AACT para la descontaminación digestiva en las intoxicaciones agudas por vía oral. Mesa Redonda al XVI Congreso Español de Toxicología, Cáceres, septiembre de 2005. Resumen en Revista de Toxicología 2005;22(2):82-4.
21. Reeves RR, Parker JD. Somatic dysfunction during carisoprodol cessation: evidence for a carisoprodol withdrawal syndrome. J Am Osteopath Assoc 2003;103:75-80.
22. Reeves RR, Beddingfield JJ, Mack JE. Carisoprodol withdrawal syndrome. Pharmacotherapy 2004;24:1804-6.
23. Rohatgi G, Rissmiller DJ, Gorman JM. Treatment of carisoprodol dependence: a case report. J Psychiatr Pract 2005;11:347-52.



Toxicología Clínica

La *Toxicología* en su vertiente clínica es una disciplina desarrollada en el seno de la Patología Médica y que se expresa en la práctica clínica en la asistencia del enfermo crítico. Las intoxicaciones agudas son generalmente atendidas por los servicios de urgencias, prehospitalarios y hospitalarios, existiendo un porcentaje de pacientes que por las características de la intoxicación exigen un tratamiento y vigilancia en los servicios de Cuidados Intensivos.

Esta monografía dedica su atención primero a los aspectos generales de las intoxicaciones, relacionados con la epidemiología, la clínica, las posibilidades de diagnóstico analítico de una intoxicación, la comprensión toxicocinética y toxicodinámica y a los aspectos terapéuticos propios de las intoxicaciones.

El desarrollo específico de las diversas intoxicaciones más frecuentes en nuestro medio asistencial y las potencialmente más graves se desarrolla en los apartados de las *Intoxicaciones Medicamentosas*, las *No Medicamentosas* y en las debidas a *Drogas de Abuso*.

La *Intoxicación Aguda* es un ejemplo potencial de patología multisistémica, donde los conocimientos que conforman el cuerpo de doctrina de la Medicina Intensiva se pueden y deben aplicar de forma correcta y precoz.

ISBN: 978-84-95545-52-7

