

Guía de actuación en **intoxicaciones agudas.** Generalidades



- Guillermo Burillo Putze
- Antonio Dueñas Laita
- Jordi Puiguriguer Ferrando
- Jesús Avilés Amat
- Ángel Bajo Bajo
- Manel Chánovas Borrás
- Miguel Ángel Pinillos Echeverría
- Pere Munné Mas

AUTORES

- **Avilés Amat, Jesús.** Sº de Urgencias, Hospital de Donostia, San Sebastián.
- **Bajo Bajo, Ángel.** Sº de Urgencias, Hospital Universitario de Salamanca. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.
- **Burillo Putze, Guillermo.** Sº de Urgencias, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.
- **Chánovas Borrás, Manel.** Sº de Urgencias, Hospital Virgen de la Cinta, Tortosa.
- **Dueñas Laita, Antonio.** Unidad Regional Toxicología Clínica, Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. Profesor Titular de Toxicología Clínica. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.
- **Munné Mas, Pere.** Sección de Toxicología Clínica, Sº de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona.
- **Pinillos Echeverría, Miguel Ángel.** Sº de Urgencias, Hospital de Navarra, Pamplona.
- **Puiguriquer Ferrando, Jordi.** Unidad de Toxicología Clínica, Sº de Urgencias, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca.

Todos los autores son miembros del Grupo de Toxicología de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)

adalia[®]

madrid: calle Chile, 4 - Edificio II - 2ª planta - oficina 40 - 28290 Las Matas, Madrid

ISBN: 978-84-936633-2-2
D.L.: M-6.406-2008

© 2008 Adalia farma, S. L.
Reservados todos los derechos.

Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma, ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso escrito de los titulares del Copyright.

ÍNDICE

 IN	3
 C	4
 R	13
 T	20
 R	21
 I	26
 R	27

Guía de actuación en intoxicaciones agudas. Generalidades

ALGUNOS DATOS SOBRE INTOXICACIONES AGUDAS

- La *incidencia de la intoxicación en urgencias* suele ser inferior al 1%. En general presentan baja gravedad: el 80% son dados de alta desde urgencias en las primeras 24 horas, un 10% ingresan (3% en UVI, 4% en Psiquiatría), 1/3 no precisan ningún tipo de tratamiento.
- La intoxicación más habitual es la de *intento de autolisis mediante la ingesta de fármacos* de un paciente joven/adulto de mediana edad. Los medicamentos que con mayor frecuencia se asocian a intoxicaciones agudas son las *benzodiacepinas* y el *paracetamol*, seguidos de lejos por salicilatos, antidepresivos y productos de uso cardiovascular (betabloqueantes, calcioantagonistas, etc).
- En segundo lugar están los *niños* que de forma accidental han ingerido un producto de uso doméstico o un medicamento, habitualmente paracetamol líquido.
- Un tercer grupo lo constituyen los intoxicados con *drogas legales (alcohol) o ilegales*, fundamentalmente cocaína y éxtasis, aunque lo habitual es una mezcla de varias drogas. Mayoritariamente acuden por episodios de agitación psicomotriz o taquicardia.
- Los *enfermos politraumatizados*, generalmente tras accidentes de tráfico, también deben considerarse como potencialmente intoxicados, al igual que los enfermos en coma no traumático o determinadas agitaciones psicomotrices.
- Por último, tenemos los *tóxicos de tipo doméstico*, donde destaca la ingesta de cáusticos, la exposición a productos de uso agrícola y los gases (monóxido de carbono y cianuro, fundamentalmente por mala combustión y/o humo de incendios).

- El 55% de los intoxicados acuden directamente al hospital, otro 30% son atendidos previamente por el Sistema de Emergencias Médicas/061 y un 10% acuden a Urgencias de Atención Primaria. El 35% llegan al hospital antes de 1 hora, y el 80% antes de 4 horas.
- Con una correcta anamnesis y exploración se llega a identificar el tóxico causante en el 90% de los casos. La rentabilidad diagnóstica del análisis toxicológico es de un 2%.
- Una cuarta parte de las intoxicaciones accidentales por productos domésticos se deben a cambios del envase original.
- Una cuarta parte de los intoxicados no presentaron síntomas al ingreso, siendo en el 50% la clínica neurológica la predominante.

Además de lo anterior, debemos recordar como axiomas en la valoración de una posible intoxicación que:

1. Cualquier producto, en la dosis y durante el tiempo adecuado, puede ser tóxico (Paracelso en el Siglo XVI ya enunció “la dosis hace al tóxico”). Los efectos del tóxico además pueden no ser inmediatos (caso de la intoxicación por paracetamol o por setas).
2. Un enfermo puede estar intoxicado y no saberlo, con la consiguiente dificultad añadida en la anamnesis, y la necesidad de un alto nivel de sospecha por parte del clínico.
3. No es frecuente una intoxicación pura, sino que lo habitual son las intoxicaciones mixtas bien de varios fármacos o bien de varios grupos de tóxicos.

Debido al enorme abanico de productos tóxicos y a la amplia posibilidad de combinaciones entre ellos, es difícil en un texto de Toxicología Clínica encontrar todas las respuestas respecto al enfoque clínico de algunos enfermos intoxicados complejos, por lo que las pautas aquí expuestas son orientativas. Además existe lógicamente poca evidencia basada en

estudios aleatorizados y a doble ciego en humanos, lo que hace que la experiencia clínica y los conocimientos toxicológicos sean la base para guiar el tratamiento.

En estos casos remitimos al lector a contactar con el Servicio de Información Toxicológica del Instituto Nacional de Toxicología, o con alguna de las cinco Unidades de Toxicología Clínica existentes en España (Tabla I).

Servicio de Información Toxicológica	Instituto Nacional de Toxicología	Madrid 91.562.04.20, o 91.411.26.76
Unidad de Toxicología Clínica	Servicio de Urgencias, Hospital Clínic	Barcelona (Dr. Santiago Nogué)
Unidad Regional de Toxicología Clínica	Hospital Universitario Río Hortega	Valladolid (Dr. Antonio Dueñas)
Unidad de Toxicología Clínica	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	Zaragoza (Dra. Ana Ferrer)
Unidad de Toxicología Clínica	Hospital General Universitario	Valencia (Dr. Benjamín Climent)
Unidad de Toxicología Clínica	Servicio de Urgencias, Hospital Son Dureta	Palma de Mallorca (Dr. Jordi Puigyriger)

Tabla I. Unidades de Toxicología Clínica existentes en España.

FASES DEL TRATAMIENTO DE INTOXICACIONES AGUDAS

Las fases en que debe basarse el tratamiento de las intoxicaciones son cinco:

1. *Medidas de diagnóstico y soporte vital:*

- Información toxicológica clínica.
- Exploración física y enfoque toxidrómico.
- Maniobras RCP-avanzada.
- Uso de antídotos reanimadores.

2. *Disminución de la absorción del tóxico:*

- Medidas de descontaminación digestiva.

3. *Aumento de su eliminación.*

- Descontaminación digestiva.
- Depuración renal.
- Depuración extrarrenal.

4. *Bloqueo de la actuación sobre el órgano diana* (uso de antídotos).

5. *Medidas postintoxicación:* valoración psiquiátrica, parte judicial, educación sanitaria, prevención laboral, etc.

INFORMACIÓN NECESARIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA INTOXICACIÓN

HISTORIA CLÍNICA

- Producto ingerido: nombre, envase (en caso de medicamentos intentar recuperar los “blister”).
- Hora de la ingesta/exposición.
- Vía de exposición.
- Cantidad ingerida (valorar restos del producto en la ropa, sobre todo en niños).
- ¿Vómitos posteriores a la ingesta?
- Enfermedades previas del intoxicado.
- *Fármacos*: posibilidad de que sean de tipo retard, medicación habitual del paciente, medicación de otros miembros de la familia (otros fármacos accesibles en el entorno).
- *Tóxicos domésticos, laborales o industriales*: existencia de otros intoxicados, presencia de otras personas en el lugar de la intoxicación, síntomas previos del paciente o su entorno inexplicables.
- Existencia de carta explicativa de suicidio.
- Forma en que el SEM/061 encontró al paciente y entorno del mismo (copia del informe de traslado).
- Tratamiento efectuado en el entorno extrahospitalario (incluyendo hora de aplicación) y respuesta al mismo.

Todos estos datos deben figurar en la historia clínica, independientemente del nivel o ámbito asistencial en que se atienda al paciente.

TÓXICOS CUYAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS PUEDEN APARECER VARIAS HORAS POSTINGESTA.

Tóxico	Tiempo máximo de aparición de los primeros síntomas
<i>Amanita phalloides</i>	12 horas
Etilenglicol	6 horas
Metanol	48 horas
Paracetamol	36-48 horas
Salicilatos (ácido acetilsalicílico, etc.)	12 horas
IMAO	12 horas
Paraquat	24 horas
Ricino (<i>Ricinus communis</i>)	4 días
Talio	4 días
Tiroxina	1 semana
Hierro	Muy variable
Antidepresivos tricíclicos	Muy variable (24-48 horas)

MEDIDAS DE SOPORTE VITAL (aspectos específicos de las intoxicaciones)

VÍA AÉREA

- Vía aérea permeable: colocar al paciente en *posición lateral de seguridad*, tanto en el traslado como durante la observación, salvo contraindicación.
- De forma concomitante a plantearse la intubación endotraqueal, valorar la posibilidad de usar naloxona, flumazenilo* o de la ingesta de GHB**.

VENTILACIÓN

- Depresión centro respiratorio: posibilidad de intoxicación por *psicofármacos, etanol, opiáceos, disolventes clorados*.
- Hipoxia tisular sin hipoxemia:
 - Bloqueo del transporte de O₂: *carboxihemoglobinemia o metahemoglobinemia* (los pulsioxímetros habituales no indicarán una disminución en la SpO₂).
 - Bloqueo respiración mitocondrial: *sulfhídrico o cianhídrico*.

CIRCULACIÓN

- Hipotensión: *monitorizar ECG*, usar inicialmente volumen en lugar de aminas.
 - Disminución de las resistencias periféricas: pensar en intoxicación por *alfa bloqueantes, fenotiazinas*.

- Disminución contractilidad cardiaca: *barbitúricos, antidepresivos tricíclicos*.
- Alteraciones del ritmo: *intoxicación digitálica, bloqueantes beta, calcio antagonistas*.
- Considerar uso de bicarbonato, anticuerpos antidigital, glucagón.
- Si se sospecha PCR por intoxicación, la RCP será más prolongada (tricíclicos).

*Ver página

**Ver página

COMA DE ORIGEN TÓXICO

- Cualquier tóxico que produzca alteración importante en la oxigenación, en el estado metabólico o en la perfusión tisular puede ocasionar un coma.
- En la Tabla II, se muestran los tóxicos que con mayor frecuencia producen cuadros de disminución del nivel de conciencia.
- También debe tenerse en cuenta que la causa tóxica del coma no descarta una lesión orgánica concomitante.

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Anticolinérgicos (atropina, antiparkinsonianos) • Antihistamínicos • Barbitúricos • Benzodiacepinas • Carbamacepina • Difenilhidantoína • Etanol | <ul style="list-style-type: none"> • Etilenglicol • Haloperidol • IMAO • Insulina, A.D.O • Litio • Metahemoglobinizantes (anilina, nitritos, nitratos, cloratos, etc.) • Metanol | <ul style="list-style-type: none"> • Monóxido carbono, cianuro • Opiáceos (heroína, codeína, pentazocina, propoxifeno, metadona) • Tricloroetileno y otros disolventes • Sulfhídrico |
|--|---|--|

Tabla II. Principales tóxicos causantes de coma.

ATENCIÓN AL INTOXICADO EN COMA

Existen dos escenarios posibles ante un paciente obnubilado o en coma, con sospecha de etiología tóxica exógena:

- Que la anamnesis nos haya indicado el tóxico probable.
- Que la anamnesis no haya sido orientativa del mismo, sospechándose pues un coma probablemente tóxico, pero sin agente causal conocido.

En cualquiera de estas dos situaciones, inicialmente, nuestro proceder exploratorio será el mismo (Tabla III):

1. *Comprobar la ausencia de focalidad neurológica*, característica principal y casi excluyente del coma tóxico exógeno.
2. *Hacer el diagnóstico diferencial* con otros comas sin focalidad:
 - El coma neurológico (hemorragia subaracnoidea, síndrome meníngeo).
 - El coma metabólico (hipoglucémico, cetoacidótico e hiperosmolar).
3. De forma simultánea se establecerá el grado-severidad del coma a través de la *escala de Glasgow* o de la AVDN.
4. Evaluar también (y anotar), *otros signos de gravedad* del intoxicado:
 - Función respiratoria (frecuencia, ventilación, cianosis).
 - Estado hemodinámico (tensión arterial, perfusión tisular).
5. Debe valorarse el *intervalo transcurrido* desde la exposición tóxica, para prever que la obnubilación o el coma actual pueda acentuarse si el tóxico no se ha absorbido aún completamente.
6. Exploración de los *signos clínicos acompañantes*.
7. Paralelamente, realizar *maniobras de soporte vital*, incluyendo antídotos "reanimadores".

Tabla III. Exploración del paciente intoxicado en coma.

ANTÍDOTOS REANIMADORES

- Los antídotos reanimadores son utilizados para tratar un posible intoxicado, siempre de acuerdo con el toxíndrome o parte del mismo que presente (Tabla IV).

- | | |
|------------|----------------------|
| • Glucosa | • Flumazenilo |
| • Tiamina | • Fisostigmina |
| • Naloxona | • Bicarbonato sódico |
| • Oxígeno | • Hidroxocobalamina |

Tabla IV. Antídotos habituales para el tratamiento del coma de origen tóxico.

- El enfermo en coma, sobre todo si está intoxicado, tendrá por definición una disminución de la oxigenación, por lo que el uso de *oxígeno* es la norma en este tipo de pacientes, bien como terapia específica (caso de la intoxicación por CO), bien como adyuvante del resto de tratamientos.

GLUCOSA

- Tratamiento del *coma hipoglucémico* debido a fármacos hipoglucemiantes o hipoglucemias debidas a la evolución de la intoxicación.
- Se administra habitualmente tras determinar una glucemia capilar, prácticamente disponible en cualquier dispositivo sanitario, aunque puede usarse en caso de sospecha o como parte del diagnóstico diferencial.

- La *vía de administración* es la endovenosa, a dosis de 0,5-1 g/kg en adultos y 0,3-0,5 mg/kg en niños.

TIAMINA (VITAMINA B1)

- *Previene la encefalopatía Wernicke*, que ocurre en casos de malnutrición, enfermos alcohólicos crónicos o en caso de déficits vitamínicos.
- *Se administra* a razón de 100 mg im o ev, no siendo necesaria su administración en niños.

NALOXONA

- Antagonista competitivo de los receptores opioides.
- Debe recordarse que posee menor vida media (20-45 minutos) que la mayoría de opiáceos, por lo que valoraremos el uso de *dosis repetidas* tras la respuesta inicial del paciente.
- El *óptimo nivel antidótico* es aquél en el que aumentamos el grado del coma para obtener respuesta verbal.

Esquema de uso

- 0,2 - 0,4 mg / iv / en 15'' y esperar 1 min.
- 0,4 mg / iv / en 15'' y esperar.
- 0,4 mg / iv / en 15'' y esperar.
- Repetir hasta 10 veces en total.
- Niños: 100 µg/kg

En caso de *sobredosificación* podemos provocar un síndrome de abstinencia a opiáceos, que requiera tratamiento sintomático, aunque no suelen revestir gravedad.

FLUMAZENILO

- Antagonista competitivo de los receptores benzodiazepínicos, con ligeras propiedades agonistas.
- Al igual que con la naloxona, puede ocurrir, por su menor vida media, la *resedación* del paciente tras su administración entre 20 y 120 minutos.
- La *dosis de respuesta* suele ser de 0,5-1 mg, administrada en bolo a razón de 0,1 mg/min, seguida perfusión continua (0,25-1 mg/hora).
- Está justificado su uso en el grupo de pacientes en coma con bajo riesgo para su administración, esto es, los que no presenten alguna de sus *contraindicaciones* (Tabla V).

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Coingesta de antidepresivos tricíclicos, sospechada por historia clínica o ECG. • Presencia de sustancias proconvulsivantes (cocaína, litio, IMAO, isoniacida, etc.). • Coingesta de teofilina, carbamacepina, cloroquina. • Historia de convulsiones o paciente con convulsiones. | <ul style="list-style-type: none"> • Uso crónico de benzodiazepinas. • Adicción a drogas. • Pacientes agitados. • Hiperexcitabilidad cardíaca (QRS o QT aumentado, onda R en AVR > 40 mseg). |
|---|---|

Tabla V. Contraindicaciones para la administración de flumazenilo.

- La experiencia clínica indica que teniendo presente estas contraindicaciones y administrándolo de forma lenta no suelen presentarse complicaciones.

FISOSTIGMINA

- La fisostigmina es un carbamato usado como *antídoto del síndrome anticolinérgico* en el que predomine la agitación y el delirio, donde ha demostrado ser mucho más efectiva en su control que las benzodiacepinas, con unos efectos secundarios mínimos.
- Su principal efecto secundario es la producción de *arritmias*, en ocasiones graves. No debe administrarse si está aumentado el QRS o QTc, o existen trastornos de la conducción cardíaca.
- También debe utilizarse con *precaución* en caso de coexistencia de intoxicación por anti-depresivos tricíclicos, dado que aumenta su arritmogenicidad.
- Debe aplicarse de *forma lenta*, entre 3-10 minutos, en un medio en el que se disponga de monitorización ECG continua y de material de soporte vital avanzado, y cuando coexistan efectos centrales y periféricos.
- En caso de sobredosis podremos usar la *atropina* para contrarrestar sus efectos.
- Respecto a su utilidad para revertir el coma por GHB o éxtasis líquido, no parece *a priori* adecuado su uso, dada la rápida reversión del mismo en estos pacientes, siempre que se garantice una observación clínica adecuada, incluyendo en ella la colocación del intoxicado en posición lateral de seguridad.

BICARBONATO

- El bicarbonato es el antídoto de elección en las *arritmias inducidas por los fármacos o tóxicos* de la Tabla VI.
- En la *intoxicación por antidepresivos tricíclicos*, debe administrarse en caso de shock, convulsiones o arritmias cardíacas.
- Se iniciará el *tratamiento* a dosis de 1-2 mEq/kg de bicarbonato sódico 1M, por vía endovenosa, pasando luego a concentraciones de 1/6M, hasta conseguir un pH en torno a 7,5-7,55.

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos tricíclicos • Antiarrítmicos IA (quinidina, procainamida) • Antiarrítmicos IC (flecainida, propafenona) • Difenhidramina • Propoxifeno • Quinina | <ul style="list-style-type: none"> • Amantadina • ISRS • Fenotiacias • Ca-bloqueantes • Cocaína |
|--|--|

Tabla VI. Indicación de tóxicos en los que administrar bicarbonato.

HIDROXOCOBALAMINA

- La hidroxocobalamina en megadosis es el *antídoto de elección en la intoxicación por cianuro*, principal compuesto tóxico del humo de los incendios junto con el monóxido de carbono.
- *Actúa* mediante su unión al cianuro que bloquea la citocromo oxidasa 3^a mitocondrial, produciendo cianocobalamina, la cual es excretada vía urinaria. Permite así que vuelva a estar activa la vía aerobia de la respiración mitocondrial.
- Como *efectos secundarios* principales están la coloración rojiza de la orina (muy frecuente), la rubicundez facial y el rash cutáneo.
- Los *criterios de utilización* megadosis de hidroxocobalamina en víctimas de incendios pueden ser clínicos y/o analíticos (Tabla VII).
- La *dosis a administrar* es de 5 g en 30 minutos en adultos, o 75 mg/kg en niños.

Presencia de hollín en fosas nasales (o víctima rescatada del interior de un incendio) rescatada del interior de un incendio) +

Criterios clínicos

1. Parada C.R./respiratoria o bradipnea
2. Alts neurológicas: coma, agitación, convulsiones
3. Inestabilidad hemodinámica: hipotensión, shock, etc.

Criterios analíticos

1. Acidosis metabólica con anion gap elevado
2. Lactato > 7,5-10 mmol/L (> 40 µmol/L CNH)
3. COHb > 40-50%

Tabla VII. Indicaciones administración megadosis hidroxocobalamina en víctimas de incendios.

SÍNDROMES TÓXICOS (TOXÍNDROMES)

- Son un *conjunto de signos y síntomas* que, conociendo o no el tóxico desencadenante, nos orientan hacia el origen tóxico del cuadro, o hacia el grupo toxicológico implicado (Tabla VIII).
- Aunque *no son patognomónicos*, nos indican las pautas diagnósticas a seguir y el tratamiento inicial a efectuar.
- Se basan en la exploración y características de los siguientes parámetros: *estado mental, sistema pupilar, gastrointestinal (peristaltismo), piel y mucosas, genitourinario, constantes vitales*.
- Existen cuatro síndromes básicos. Además, existen otra serie de síndromes derivados de determinados fármacos y tóxicos más específicos que quedan fuera del alcance de esta guía (Tabla VIII).

Toxíndromes básicos	Variantes específicas
1. Síndrome anticolinérgico.	1. Síndrome extrapiramidal.
2. Síndrome colinérgico	2. Síndrome alucinógeno/delirante.
3. Síndrome sedativo, el cual puede ser subdividido en: <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome hipnótico (por etanol/sedantes) - Síndrome narcótico (por opiáceos) 	3. Síndrome derivado de la exposición a solventes.
4. Síndrome simpaticomimético, dentro del cual podemos considerar una variante, el síndrome serotoninico	4. Síndrome irritativo de vías respiratorias.
	5. Hipertermia maligna.
	6. Síndrome de abstinencia al etanol/sedantes.
	7. Síndrome de abstinencia a opiáceos.
	8. Síndrome asfixiante

Tabla VIII. Toxíndromes principales y variantes específicas.

SÍNDROME ANTICOLINÉRGICO

Mecanismo	Clínica	Tóxicos	Bases tratamiento
Resultado del bloqueo competitivo de la acetilcolina en las sinapsis parasimpáticas, impidiéndose la función de éste neurotransmisor	<ul style="list-style-type: none"> • Midriasis • Taquicardia • Sequedad piel y mucosas • Hipertermia • Retención urinaria • Hipoperistaltismo • Agitación • Delirio 	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos tricíclicos • Antipsicóticos • Antihistamínicos • Antiparkinsonianos • Antiespasmódicos • Antimuscarínicos • (atropina) • <i>Datura stramonium</i> • <i>Atropa belladonna</i> • <i>Mandragora officinarum</i> • <i>Amanita muscaria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización electrocardiográfica • Benzodiacepinas • Bicarbonato • Antídoto específico: fisostigmina.

SÍNDROME COLINÉRGICO

Mecanismo	Clínica	Tóxicos	Bases tratamiento
Resultado de la hiperestimulación de los receptores muscarínicos de la acetilcolina en las sinapsis parasimpáticas, al actuar el tóxico impidiendo la labor de la acetilcolín esterasa (degradación de la acetilcolina una vez hecha su función neurotransmisora)	<ul style="list-style-type: none"> • Miosis • Piel fría • Sudoración • Bradicardia • Sialorrea • Broncorrea • Broncoconstricción • Dolor cólico abdominal • Náuseas, vómitos y diarreas • Incontinencia urinaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Fisostigmina (eserina) • Neostigmina (prostigmina) • Pilocarpina • Metacolina • Piridostigmina • Rivastigmina • Insecticidas organofosforados y carbamatos • Gases nerviosos (sarín, soás tabún, VX) • Setas <i>Inocybes fastigiata</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización electrocardiográfica • Control de la vía aérea (obstrucción por secreciones) • Hidratación • Antídotos específicos: atropina y pralidoxima

SÍNDROME SIMPATICOMIMÉTICO

Mecanismo	Clínica	Tóxicos	Bases tratamiento
<p>Exceso de aminas en el SNC, que se produce porque el tóxico aumenta su liberación, disminuye su recaptación o impide su metabolización</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Midriasis • Brusismo/tremor • Taquicardia • Diaforesis • Convulsiones • HTA • Acidosis metabólica • Hiperreflexia • Hipertermia -<i>signo de gravedad</i>- • Shock (por inotropismo negativo) • Coma 	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaína • Anfetaminas • Teofilina • Cafeína • ISRS (fluoxetina), • Antidepresivos tricíclicos • IMAO (fenelzina) • Agonistas alfa o beta adrenérgicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Benzodiacepinas • Bicarbonato • Enfriamiento precoz y agresivo en caso de hipertermia (signo de gravedad)

SÍNDROME SEDATIVO

Mecanismo	Clínica	Tóxicos	Bases tratamiento
Resultado de la activación receptores opiodes	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesia • Disminución nivel conciencia • Depresión respiratoria • Miosis • Hipotermia hipotalámica • Náuseas y vómitos • Bradicardia • Hipotensión arterial • Paresia intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Heroína -Morfina -Codeína -Dextropropoxifeno • Metadona • Pentazocina • Meperidina • Fentanilo • Remifentanilo • Tramadol • Bezodiacepinas • Barbitúricos • Etanol • GHB 	<ul style="list-style-type: none"> • Control de la vía aérea • Oxígeno suplementario • Considerar flumacenilo • Antídoto específico: naloxona

DIAGNÓSTICO

Pruebas complementarias

Aunque el enfoque toxidrómico del paciente y la anamnesis no suelen tener gran repercusión en el manejo clínico inicial del paciente, la analítica específica toxicológica en ocasiones es necesaria, bien para confirmar el diagnóstico inicial, para establecer un pronóstico o actitud terapéutica, o bien para valorar la eficacia de las medidas realizadas.

Antes de su solicitud, debemos conocer *la hora de ingesta/exposición* al tóxico, en muchas ocasiones dato fundamental para valorar correctamente su resultado.

Determinación tóxico en plasma

- Es útil para fármacos y alcohol, en orina para drogas.
- En los hospitales, la presencia de drogas en orina puede analizarse mediante métodos cualitativos, con baja especificidad, o mediante métodos semicuantitativos de enzimoimmunoensayo, de mayor sensibilidad. Con estos últimos debemos tener en cuenta que algunos fármacos y sus metabolitos causan interferencia y reacción cruzada con diversas drogas de abuso, y pueden producir falsos positivos. Los resultados positivos deberían contrastarse con el paciente y si existen dudas diagnósticas, reevaluar posibles causas de un falso positivo.
- Para el *diagnóstico definitivo o específico* se emplean técnicas de alta especificidad, como la Cromatografía de Gases (GC), la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) y la espectrometría de masas (MS). Sin embargo, estas técnicas están disponibles en muy pocos

hospitales de España y su utilidad en la clínica es limitada, al menos en el periodo inicial, al no variar el tratamiento que se ha de efectuar e incluso el desenlace de los cuadros graves.

- El resto de *pruebas complementarias* habituales de un servicio de Urgencias nos permiten realizar una correcta evaluación secundaria del paciente, fundamentalmente de los que revisten gravedad:
 - *Hemograma y bioquímica*: electrolitos, función hepática y renal, coagulación, enzimas musculares (estriado y cardiaco).
 - *Equilibrio ácido-base*: pH, lactato, carboxihemoglobina, metahemoglobina, etc.
 - *ECG* (antidepresivos tricíclicos y fenotiacidas).
 - *Rx tórax* (aspiración, neumonitis, perforación, etc.).
 - *Rx abdomen* (ingesta neurolépticos, body packers).
 - *TAC de cráneo*, si persiste coma.

- | | | |
|-----------------------|--------------------|-----------------|
| • Acetilcolinesterasa | • Cocaína | • Neurolépticos |
| • Amatoxinas | • Digoxina | • Opiáceos |
| • Antihistamínicos | • Drogas de diseño | • Paracetamol |
| • Barbitúricos | • Etanol | • Paraquat |
| • Benzodiacepinas | • Etilenglicol | • Salicilatos |
| • Cannabis | • Fenitoína | • Teofilina |
| • Carbamacepina | • Litio | • Tricíclicos |
| • CarboxiHb | • Metanol | • Valproico |

Listado de tóxicos de determinación urgente las 24 horas en un Servicio de Urgencias Hospitalario.

DEFECTOS EN EL TRATAMIENTO ANTITÓXICO

Se constata que en muchas ocasiones se hace un tratamiento rutinario de la intoxicación, que ocasiona:

- Una excesiva práctica del lavado gástrico.
- El escaso uso del carbón activado.
- Descontrol en la indicación de la diuresis forzada.

En ocasiones, estos defectos en el tratamiento ponen en riesgo al paciente. Como norma de actuación antes de iniciar cualquier terapéutica antitóxica, ya sea de tipo general o específica, debemos tener en cuenta *que la gravedad presumida de la intoxicación debe ser mayor que el riesgo de complicaciones por el tratamiento.*

Respecto a las técnicas de descontaminación digestiva, debemos que tener en cuenta:

- La cantidad tóxica máxima teórica ingerida.
- La hora de la ingesta, para calcular el intervalo útil de descontaminación (1-2 horas).
- Se ampliará éste intervalo ante los siguientes factores correctores:
 - *Posibilidad de formación de conglomerados gástricos*
 - *Preparados Retard*
 - *Situaciones (coma) o sustancias que disminuyan el peristaltismo disminuido (anticolinérgicos)*
 - *Presencia de bezoares*
- Productos con circulación enterohepática (*dosis repetidas de carbón*).

- Sonda orogástrica de calibre adecuado, para que por ella pasen los comprimidos/sustancia ingerida (la sonda nasogástrica de calibre grueso es un defecto grave en el tratamiento).
- Situación clínica del paciente (nivel de conciencia, estabilidad hemodinámica, antecedentes epilepsia, cirugía abdominal reciente...).
- Recursos técnicos y habilidad práctica para realizar las técnicas.

DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA

La descontaminación digestiva comprende el conjunto de técnicas que usamos para evitar o disminuir la absorción de un tóxico cuando ha sido ingerido. Las diferentes técnicas son:

- *Eméticos*
 - Jarabe de ipecacuana
 - Apomorfina
- *Aspiración-lavado gástrico (ALG)*
 - Aspiración gástrica simple
 - Aspiración lavado gástrico
- *Adsorbentes:*
 - Universal: carbón activado en dosis única (CA) o dosis repetidas (DRCA)
 - Específicos: tierra de Füller, azul de Prússia, almidón.
- *Dilución*
- *Catárticos/Laxantes*
 - Lavado intestinal

EMÉTICOS: JARABE DE IPECACUANA

Indicación

- Sólo en casos de ingestas muy recientes, o por tóxicos no absorbibles por el carbón activado (Li, Fe), y cuando otras técnicas no sean posibles.
- Debe evitarse su uso rutinario, pues retrasa la administración de carbón activado o la práctica de un lavado gástrico.
- Tiene *diversas contraindicaciones*, pero sobre todo tener en cuenta que no debe usarse si hay una disminución del nivel de conciencia, o se prevé una inminente pérdida de conciencia.

Contraindicaciones

- Niños < 6 meses
- Pacientes con bajo nivel conciencia /trastorno de deglución
- Ingesta cáusticos
- Ingesta hidrocarburos
- Ingesta objetos cortantes
- Ingesta tóxicos proconvulsivos/shock
- Diátesis hemorrágica severa
- Gestación avanzada
- Hemorragia digestiva reciente

Edad	Jarabe de ipecacuana	Agua
6-12 meses	5-10 ml	15 ml/kg
1-12 años	10-15 ml	100-200 ml
Adultos	30 ml	250 ml

Tabla III. Dosis recomendadas de Jarabe de Ipecacuana

ASPIRADO-LAVADO GÁSTRICO

Indicación

- Su indicación viene dada por la potencial gravedad del tóxico ingerido, además de tener en cuenta el intervalo desde la ingesta (< 2 horas).
- Siempre deberá priorizarse la seguridad del paciente con una protección absoluta de la vía aérea, lo cual incluye una intubación previa si fuera preciso. Puede (y suele) usarse conjuntamente con el carbón activado.
- Exige unos recursos que a menudo no siempre existen en los servicios de Urgencias (sondas de Faucher), y el procedimiento con frecuencia no se realiza correctamente.

Contraindicaciones

- Sus contraindicaciones absolutas se presentan en la **Tabla IV**.
- Debemos pues evitar su uso de forma rutinaria. La mayoría de estudios clínicos no han demostrado ningún beneficio con su aplicación en el intoxicado agudo.

- Alternativas de DD menos yatrógenas
- Disminución nivel conciencia (IOT)
- Cirugía gastrointestinal reciente
- Hidrocarburos de petróleo
- Cáusticos
- Patología gastrointestinal previa grave
- Paciente gastrectomizado
- Embarazo avanzado
- Desconocimiento o falta de recursos técnicos adecuados
- Traumatismos nasal/faringe

Tabla IV. Contraindicaciones para el uso del Aspirado - Lavado Gástrico

Técnica del lavado gástrico

- Colocar paciente en decúbito lateral izquierdo con las rodillas flexionadas y Trendelenburg de 20°.
- Medir sobre la sonda la distancia aproximada a estómago.
- Introducir por la boca la sonda de Faucher.
- Confirmar su presencia en el estómago aspirando y/o auscultando.
- Aspirar con la jeringa el contenido gástrico antes de llevar a cabo el lavado.
- Introducir 250-300 ml (adultos) o 5-10 ml/kg (niños) de agua tibia.
- Aspirar la “misma” cantidad introducida o dejarla salir por el efecto “sifón”.
- Repetir esta operación hasta que el líquido extraído esté libre de tóxicos (8-10 veces).
- Retirar el tubo, ocluyéndolo con los dedos o un tapón (antes se puede introducir 50 g de carbón activado).

ADSORBENTES: CARBÓN ACTIVADO

- Adsorbente universal que puede administrarse en dosis única o múltiple; sólo por vía oral o después de practicar un ALG.
- Indicado *si el nivel de conciencia es óptimo*, con la vía aérea segura, dentro de la primera hora después de la ingesta de un tóxico absorbible (Tabla V).
- El *efecto secundario* más importante son los *vómitos*. También existe riesgo de aspiración, y estreñimiento.
- Dosis única recomendada: adulto 25 a 50 g, disueltos en 250 cc agua. Niños: 1g CA /kg.

- | | | |
|----------------|--------------------------|-----------|
| • Litio | • Etilenglicol | • Alcohol |
| • K | • Pesticidas (melathion) | • Metanol |
| • Fe | • Metrotexate | • Cianuro |
| • Ácido bórico | • Hidrocarburos | |

Tabla V. Sustancias no adsorbibles por el Carbón Activado



Absolutas

- Carbamazepina
- Dapsona
- Fenobarbital
- Quinina
- Teofilina

Relativas

- Amitriptilina
- Dextropropoxifeno
- Digitoxina
- Digoxina
- Disopiramida
- Nadolol
- Fenilbutazona
- Fenitoina
- Piroxicam
- Sotalol

Tabla VI. Indicación de dosis repetidas de carbón activado

DILUCIÓN

- Es una técnica que pretende paliar los efectos cáusticos /corrosivos frente a causticaciones leves sin ninguna evidencia científica, ya que la lesión corrosiva se establece en menos de un minuto tras la ingesta cáustica.
- Por otra parte, es conveniente no administrar mucha agua ni ingerirla muy rápidamente para no estimular el vómito. En ningún caso se debe intentar neutralizar un ácido con un álcali o viceversa. No intentar maniobras de vaciado gástrico.

- Cualquier causticación digestiva exige siempre traslado hospitalario, aunque no existan lesiones bucales y/o faríngeas ni otra clase de síntomas.

CATÁRTICOS/LAXANTES

- La administración aislada de un laxante *no se recomienda*.
- Su uso viene dado en asociación con el carbón activado y, aunque no mejora el pronóstico del intoxicado, puede ayudar a evitar el estreñimiento que a menudo acompaña esta terapia.
- Sulfato sódico o magnésico, manitol, sorbitol, lactulosa, NaCl.
- Dosis única (30 g sulf Na o Mg, en solución acuosa al 30%).
- Riesgo de deshidratación y alteración electrolítica.

Lavado intestinal

- Sólo puede considerarse su uso en *transportadores de droga* (body-packers digestivos), o en intoxicaciones muy graves por tóxicos no absorbibles por el carbón activo (litio o hierro) o preparados retard.
- Nunca aplicarlo en pacientes con oclusión intestinal, perforación, inestabilidad hemodinámica, o depresión del nivel de conciencia. Si se ha usado previamente CA tampoco.
- Producto utilizado: polietilenglicol.

AUMENTO DE LA ELIMINACIÓN DE CARBÓN ACTIVO A DOSIS REPETIDAS

El carbón activo actúa tanto como sustancia contraria a la absorción del tóxico como producto facilitador de su eliminación, cuando éste permanece en el tracto gastrointestinal, una vez intentado el rescate digestivo o en caso de haberse absorbido.

- *Dosis repetidas* 0,5 g/kg cada 4 horas en:
 - Cantidades masivas de sustancias con disminución del peristaltismo (hipnosedantes).
 - Preparaciones farmacéuticas retard.
 - Sustancias reabsorbidas en vellosidades: *fenobarbital, digoxina, teofilina*.
 - Sustancias con circulación enterohepática: *digitoxina, carbamacepina, meprobamato, indometacina, tricíclicos*.

DEPURACIÓN RENAL

INDICACIONES

- El producto o su metabolito activo son eliminables por esta vía.
- Hidrosoluble.
- Pequeño volumen de distribución.
- Escasa unión a proteínas.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

- Edema de pulmón.
- Shock
- Fracaso renal agudo (creatinina > 3,5)
- FR crónico en hemodiálisis
- HIC, TCE

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia renal
- Hipotensión
- HTA

Tóxico	Concentración plasmática	Tipo de diuresis
Barbitúricos acción prolongada	7,5 mg/dL	Alcalina
Salicilatos	50 mg/dL	Alcalina
Litio	1,5 mmol/L	Forzada y neutra
Metotrexato	9x10 ⁻⁷ M	Alcalina
Clorpropamida	*	Alcalina
Diflunisal	*	Alcalina
Flúor	*	Alcalina
Talio	0,5 mg/L	Forzada y neutra
2,4 dicloro-fenoxiacético	3,5 mg/dL	Alcalina
Paraquat	0,1 mg/L	Forzada y neutra
<i>Amanita phalloides</i>	3 ng/mL	Forzada y neutra

* Indicación basada en criterios clínicos

PAUTA ORIENTATIVA DE REALIZACIÓN DE UNA DIURESIS FORZADA *

- *Restablecer una volemia adecuada:* 1.000 ml de suero glucosado al 5%+ 500 ml de suero salino al 0,9%+ CIK (según ionograma) en 1 h.
- Continuar según el tipo de tóxico:
 - *Diuresis forzada alcalina:* al restablecer la volemia, sustituir el suero salino por 500 ml de bicarbonato 1/6 M. Continuar con esta pauta cada 4 h:

- 500 ml de bicarbonato 1/6 M
 - 500 ml de glucosado al 5%+ 10 mEq de ClK
 - 500 ml de salino al 0,9%+ 10 mEq de ClK
 - 500 ml de manitol al 10%+ 10 mEq de ClK
- *Diuresis forzada neutra*: una vez restablecida la volemia, en la pauta anterior sustituir las soluciones alcalinizantes por 500 ml de suero salino al 0,9%.

*Esta técnica tiene pocas indicaciones y comporta numerosos riesgos.

AUMENTO DE LA ELIMINACIÓN DEPURACIÓN RENAL Y EXTRARRENAL

Existen dos tipos de criterios para su indicación:

- *Tóxico* (características físicoquímicas y cinéticas).
- *Estado del paciente*: coma, convulsiones o insuficiencia del órgano excretor.

INDICACIONES DE LAS TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL

Hemodiálisis	Plasmaféresis	Hemoperfusión	Exanguinotransfusión
<ul style="list-style-type: none"> • Salicilatos • Fenobarbital • Metanol* • Etilenglicol* • Litio* • Talio • Isopropanol 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroxina • <i>Amanita phalloides</i> • Paraquat • Digiquat • Digitoxina • Clorato de sodio 	<ul style="list-style-type: none"> • Salicilatos • Fenobarbital • Glutetimida • Meprobamato • Barbitúricos de acción corta y media • Metacualona • Tricloroetanol • Disopiramida • Teofilina* 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Amanita phalloides</i> • Fósforo • Metahemoglobinemias graves • Hemólisis graves
<p>(*Indicaciones más habituales o realistas en la práctica clínica)</p>			

Tabla IV. Antídotos habituales para el tratamiento del coma de origen tóxico.

USO DE ANTÍDOTOS

- Los tóxicos tienen por lo general un *órgano (u órganos) diana* sobre el que actúan y donde causan sus efectos inmediatos y a largo plazo. Explican así la fisiopatología de la intoxicación.
- En algunos casos tenemos la suerte de contar con antídotos que actúan sobre ellos, revirtiendo la unión del tóxico o bloqueando su acción.
- El *antídoto ideal* es aquel que actúa de forma específica sobre el tóxico, rápidamente, no produce efectos secundarios y en caso de error en su uso por ausencia del tóxico, no produzca efectos sobre el paciente.

Antídoto	Tóxico
N-Acetilcisteína	Paracetamol, tetracloruro de carbono
4-Aminopiridina	Antagonistas del calcio
Anticuerpos antidigital (Fab)	Digoxina, digitoxina y lanatósido C
Atropina	Insecticidas organofosforados y carbamatos
Azul de Prusia	Talio
Azul de metileno	Sustancias metahemoglobinizantes
Deferoxamina	Hierro

continúa 

Antídoto	Tóxico
Dimercaprol (BAL)	Arsénico, bismuto, mercurio, plomo, antimonio
EDTA cálcico-disódico	Plomo, cadmio, cobalto y cinc
EDTA-dicobalto	Ác. cianhídrico, cianuro, ácido sulfhídrico
Etanol	Metanol, etilenglicol
Fisostigmina/ Neostigmina	Sustancias anticolinérgicas
Flumazenilo	Benzodíacepinas
Fomepizol	Metanol, etilenglicol
Vitamina K y plasma	Anticoagulantes orales
Folinato cálcico	Metotrexato y otros
Glucagón	Bloqueantes y antagonistas del calcio
Gluconato cálcico	Ácido oxálico y antagonistas del calcio
Glucosa	Hipoglucemiantes orales e insulina
Hidroxicobalamina	Inhalación de humo de incendios, cianuro*
Naloxona	Opiáceos
Oxígeno	Monóxido de carbono y otros gases
Vitamina B6 (piridoxina)	Isoniazida
D-Penicilamina	Arsénico, cobre, mercurio, cinc, plomo
Pralidoxima	Insecticidas organofosforados
Protamina	Heparina
Succímero (DMSA)	Plomo
Suero antiofídico	Víbora
Tierra de Fuller	Paraquat o diquat

BIBLIOGRAFIA

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: ESPIDIFEN 400 mg granulado para solución oral sabor menta. ESPIDIFEN 600 mg granulado para solución oral sabor menta. ESPIDIFEN 400 mg granulado para solución oral sabor albaricoque. ESPIDIFEN 600 mg granulado para solución oral sabor albaricoque. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** ESPIDIFEN 400 mg. Por sobre: Ibufuprofeno (DOE) 400 mg (arginina). ESPIDIFEN 600 mg. Por sobre: Ibufuprofeno (DOE) 600 mg (arginina). **DATOS CLÍNICOS Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la artritis reumatoide (incluyendo artritis reumatoide juvenil), espondilitis anquilopoyética, artrosis y otros procesos reumáticos agudos o crónicos. Tratamiento de lesiones de tejidos blandos como torceduras y esguinces. Tratamiento de procesos dolorosos de intensidad leve y moderada como el dolor dental, el dolor postoperatorio y tratamiento sintomático de la celulitis. Alivio de la sintomatología en la dismenorrea primaria. Tratamiento sintomático de la fiebre en cuadros febriles de etiología diversa. **Posología y forma de administración** Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Adultos:** La posología debe ajustarse en función de la gravedad del trastorno y de las molestias del paciente. En general, la dosis diaria recomendada es de 1.200 mg de ibuprofeno, repartidos en varias tomas. En caso de especificación crónica, ésta debe ajustarse a la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas. En la artritis reumatoide, pueden requerirse dosis superiores pero, en cualquier caso, se recomienda no sobrepasar la dosis diaria de 2.400 mg de ibuprofeno. En procesos inflamatorios la dosis diaria recomendada es de 1.200-1.800 mg de ibuprofeno, administrados en varias dosis. La dosis de mantenimiento suele ser de 800-1.200 mg. La dosis máxima diaria no debe exceder de 2.400 mg. En procesos dolorosos de intensidad leve a moderada, y cuadros febriles, la dosis diaria recomendada es de 800-1.600 mg, administrados en varias dosis, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento. En la dismenorrea primaria, se recomienda una dosis de 400 mg de ibuprofeno hasta el alivio del dolor, y una dosis máxima diaria de 1.200 mg. **Niños:** No se recomienda el uso de ESPIDIFEN 400 mg granulado en niños con menos de 40 kilos de peso y ESPIDIFEN 600 mg en niños menores de 14 años, ya que la dosis de ibuprofeno que contienen no es adecuada para la posología recomendada en estos niños. En artritis reumatoide juvenil, se pueden dar hasta 40 mg/kg de peso corporal por día en dosis divididas. **Ancianos:** La farmacocinética del ibuprofeno no se altera en los pacientes ancianos, por lo que no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración. Sin embargo, al igual que con otros AINE, deben adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a los efectos adversos, y que tienen más probabilidad de presentar más alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. En concreto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes. Solo tras comprobar que existe una buena tolerancia, podrá aumentarse la dosis hasta alcanzar la establecida en la población general. **Insuficiencia renal:** Conviene adoptar precauciones cuando se utilizan AINE en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con disfunción renal leve o moderada debe reducirse la dosis inicial. No se debe utilizar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal grave (ver Contraindicaciones). **Insuficiencia hepática:** Aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético de ibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática, se aconseja adoptar precauciones con el uso de AINE en este tipo de pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada deben iniciar el tratamiento con dosis reducidas y ser cuidadosamente vigilados. No se debe utilizar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones). **Contraindicaciones** Hipersensibilidad conocida a ibuprofeno, a otros AINE o a cualquiera de los excipientes de la formulación. Pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis alérgica, urticaria, edema angioneurotic o otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar (p.ej. ácido acetilsalicílico u otros AINE), antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. Úlcera péptica / hemorragia gastrointestinal activa o redivivante (dosis más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados), insuficiencia cardíaca grave, enfermedad inflamatoria intestinal, disfunción renal grave, disfunción hepática grave, pacientes con diálisis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación y tercer trimestre de la gestación. **Advertencias y precauciones especiales de empleo Riesgos gastrointestinales:** Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) entre los que se encuentra ibuprofeno, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver Contraindicaciones), y en los ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico y otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver continuación e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los del sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales. Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, o los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepressivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con ESPIDIFEN, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente (ver sección Contraindicaciones). Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver Reacciones adversas). **Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares:** Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Datos procedentes de ensayos clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, a dosis altas (2.400 mg diarios) y en tratamientos prolongados, se puede asociar a un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). Por otra parte, los estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de ibuprofeno (p.ej. ≤ 1.200 mg diarios) se asocien con un aumento del riesgo de infarto de miocardio. En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas solo deberán recibir tratamiento con ibuprofeno si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores). **Riesgos de reacciones cutáneas graves:** Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINE (ver Reacciones adversas). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de ESPIDIFEN ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas y otros signos de hipersensibilidad. Se debe evitar la administración concomitante de ESPIDIFEN con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxib). Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver Posología y forma de administración y Riesgos gastrointestinal y cardiovascular a continuación). Uso en ancianos: los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver Posología y forma de administración). Los AINE pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Deben emplearse también con precaución en pacientes que sufren o han sufrido asma bronquial, ya que los AINE pueden inducir broncoespasmo en este tipo de pacientes (ver Contraindicaciones). Como ocurre con otros AINE, el ibuprofeno puede producir aumentos transitorios leves de algunos parámetros hepáticos, así como aumentos significativos de la SGPT y la SGPT. En caso de producirse un aumento importante de estos parámetros, debe suspenderse el tratamiento (ver Posología y forma de administración y Contraindicaciones). Al igual que sucede con otros AINE, el ibuprofeno puede inhibir de forma reversible la agregación y la función plaquetaria, y prolongar el tiempo de hemorragia. Se recomienda precaución cuando se administre ibuprofeno concomitantemente con anticoagulantes orales. En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, función hepática, función hematológica y recuentos hematocitos. Este medicamento contiene aspartamo. Las personas afectadas de fenilketonuria tendrán en cuenta que cada sobre de ESPIDIFEN 400 mg contiene unos 14 mg de fenilalanina y cada sobre de ESPIDIFEN 600 mg contiene unos 17 mg también de fenilalanina. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa - isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Cada sobre de ESPIDIFEN 400 mg contiene 54,76 mg (2,38 mmol) de sodio y cada sobre de ESPIDIFEN 600 mg contiene 82,14 mg (3,57 mmol) de sodio. Lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** En general, los AINE deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal. **No se recomienda su uso concomitante con -Otros AINE:** Debe evitarse el uso simultáneo con otros AINE, pues la administración de diferentes AINE puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias. **-Metotrexato administrado a dosis de 15 mg/semana o superiores:** Si se administran AINE y metotrexato dentro de un intervalo de 24 horas, puede producirse un aumento del nivel plasmático de metotrexato (al parecer, su aclaramiento renal puede verse reducido por efecto de los AINE), con el consiguiente aumento del riesgo de toxicidad por metotrexato. Por ello, deberá evitarse el empleo de ibuprofeno en pacientes que reciben tratamiento con metotrexato a dosis elevadas. **-Hidantoinas y sulfamidas:** Los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados. **-Ticlopidina:** Los AINE no debe combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto

aditivo en la inhibición de la función plaquetaria. -**Litio:** Los AINE pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio. -**Anticoagulantes:** Los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarílico (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). -**Antiagregantes plaquetarios:** Los antiagregantes plaquetarios aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). -**Mifeprestona:** Los antiinflamatorios no esteroides no deben administrarse en los 8-12 días posteriores a la administración de la mifeprestona ya que éstos pueden reducir los efectos de la misma. **Se recomienda tener precaución con:** -**Digoxina:** Los AINE pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina. -**Glicósidos cardíacos:** Los antiinflamatorios no esteroides pueden exacerbar la insuficiencia cardiaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos. -**Metotrexato administrado a dosis bajas, inferiores a 15 mg/semana:** El ibuprofeno aumenta los niveles de metotrexato. Cuando se emplee en combinación con metotrexato a dosis bajas, se vigilarán estrechamente los valores hemáticos del paciente, sobre todo durante las primeras semanas de administración simultánea. Será asimismo necesario aumentar la vigilancia en caso de deterioro de la función renal, por mínimo que sea, y en pacientes ancianos, así como vigilar la función renal para prevenir una posible disminución del aclaramiento de metotrexato. -**Pentoxifilina:** En pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado. -**Fenitoina:** Durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno podrían verse aumentados los niveles plasmáticos de fenitoina. -**Probenecid y sulfipirazona:** Podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; esta interacción puede deberse a un mecanismo inhibitor en el lugar donde se produce la secreción tubular renal y la glucuronoc conjugación, y podrá exigir ajustar la dosis de ibuprofeno. -**Quinolonas:** Se han notificado casos aislados de convulsiones que podrían haber sido causadas por el uso simultáneo de quinolonas y ciertos AINE. -**Tiazidas, sustancias relacionadas con las tiazidas, diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio:** Los AINE pueden contrarrestar el efecto diurético de estos fármacos, y el empleo simultáneo de un AINE y un diurético puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINE, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ión. -**Sulfonilureas:** Los AINE podrían potenciar el efecto hipoglucémico de las sulfonilureas, desplazándolas de su unión a proteínas plasmáticas. -**Ciclosporina, tacrolimus:** Su administración simultánea con AINE puede aumentar el riesgo de nefrototoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal. -**Corticosteroides:** Los corticoides pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). -**Inhibidores selectivos de la captación de serotonina (ISRS):** Los inhibidores selectivos de la captación de serotonina (ISRS) pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). -**Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA o los betabloqueantes):** Los fármacos antiinflamatorios del tipo AINE pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos. El tratamiento simultáneo con AINE e inhibidores de la ECA puede aplicarse al riesgo de insuficiencia renal aguda. -**Zidovudina:** Podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos sobre los reticulocitos, apreciando anemia grave una semana después del inicio de la administración del AINE. Durante el tratamiento simultáneo con AINE deberían vigilarse los valores hematíes, sobre todo al inicio del tratamiento. -**Alimentos:** La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción. **Embarazo y lactancia Embarazo:** 1) **Primer y segundo trimestre de la gestación:** La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrointestinales tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementa desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1.5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, ESPIDIFEN no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza ESPIDIFEN una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible. 2) **Tercer trimestre de la gestación:** Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a: -toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar) -distorsión renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-nidromiomas. -Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas. -Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. Consecuentemente, ESPIDIFEN está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver Contraindicaciones). 3) **Fertilidad:** El uso de ESPIDIFEN puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento. **Lactancia:** A pesar de que las concentraciones de ibuprofeno que se alcanzan en la leche materna son inapreciables y no son de esperar efectos indeseables en el lactante, no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria. Si se administra una sola dosis de ibuprofeno o durante un periodo corto, no es necesario adoptar precauciones especiales. **Reacciones adversas Gastrointestinales:** Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis. **Reacciones cutáneas:** Frecuentes: erupción cutánea. Poco frecuentes: urticaria, prurito, purpura (incluida la purpura alérgica), angioedema, rinitis, broncoespasmo. Raras: reacción anafiláctica. Muy raras: (< 1/10.000): eritema multiforme, necrosis epidérmica, lupus eritematoso sistémico, alopecia. Reacciones de fotosensibilidad, reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica (síndrome Lyell) y vasculitis alérgica. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufre alguna forma de enfermedad autoinmunitaria (como lupus eritematoso sistémico) y otras enfermedades del colágeno (lo que suponía un factor de riesgo). En caso de reacción de hipersensibilidad generalizada puede aparecer hinchazón de cara, lengua y laringe, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock. **Sistema nervioso central:** Frecuentes: fatiga o somnolencia, cefalea, mareo, vértigo. Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad, alteraciones visuales, tinnitus. Raras: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación, amfiblocía tóxica reversible, trastornos auditivos y muy raras: meningitis aséptica (ver Reacciones de hipersensibilidad). **Hematológicas:** Puede prolongarse el tiempo de sangrado. Los raros casos observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica. **Cardiovasculares:** Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINE. Datos procedentes de ensayos clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, a dosis altas (2,400 mg diarios) y en tratamientos prolongados, se pueden asociar a un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). Por otra parte, los estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de ibuprofeno (p.ej., ≤ 1,200 mg diarios) se asocien con un aumento del riesgo de infarto de miocardio (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Puede existir una mayor predisposición por parte de los pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica. Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardiaca (especialmente en pacientes ancianos). **Renales:** En base a la experiencia con los AINE en general, no pueden excluirse casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. **Hepáticas:** En raros casos se han observado anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico y lesión hepática (rara). **Otras:** En muy raros casos podrían verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones. **Sobredosis:** La mayoría de los casos de sobredosis han sido asintomáticos. Existe un riesgo de sintomatología con dosis mayores de 80 - 1000 mg/kg de ibuprofeno. La aparición de los síntomas por sobredosis se produce habitualmente en un plazo de 4 horas. Los síntomas leves son los más comunes, e incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargia, somnolencia, cefalea, náuseas, tinnitus y ataxia. Raramente han aparecido síntomas moderados o intensos, como hemorragia gastrointestinal, hipotensión, hipervolemia, acidosis metabólica, convulsiones, alteración de la función renal, coma, distress respiratorio del adulto y episodios transitorios de apnea (en niños después de ingerir grandes cantidades). El tratamiento es sintomático y no se dispone de antídoto específico. Para cantidades que no es probable que produzcan síntomas (menos de 50 mg/kg de ibuprofeno) se puede administrar agua para reducir al máximo las molestias gastrointestinales. En caso de ingestión de cantidades importantes, deberá administrarse carbón activado. El vaciado del estómago mediante emesis solo deberá plantearse durante los 60 minutos siguientes a la ingestión. Así, no debe plantearse el lavado gástrico, salvo que el paciente haya ingerido una cantidad de fármaco que pueda poner en compromiso su vida y que no hayan transcurrido más de 60 minutos tras la ingestión del medicamento. El beneficio de medidas como la diuresis forzada, la hemodilución o la hemoperfusión resulta dudoso, ya que el ibuprofeno se une intensamente a las proteínas plasmáticas. **Instrucciones de uso de manipulación:** Se disuelve el contenido de un sobre en un vaso de agua y se ingiere tras preparar la solución correspondiente. **Presentaciones y precios:** Espidifen 400 mg granulado para solución oral sabor menta: envase con 30 sobres, 4,44.-€ PVP. 4,62.-€ PVP IVA. Espidifen 600 mg granulado para solución oral sabor menta: envase con 30 sobres, 8,14.-€ PVP. 8,46.-€ PVP IVA. Reembolsado por el Sistema Nacional de Salud con aportación normal. Espidifen 400 mg granulado para solución oral sabor albaricoque: envase con 30 sobres, 4,44.-€ PVP. 4,62.-€ PVP IVA. Espidifen 600 mg granulado para solución oral sabor albaricoque: envase con 40 sobres, 8,14.-€ PVP. 8,46.-€ PVP IVA.

La *rapidez analgésica* de siempre,
también con sabor albaricoque



No
financiado

 **Zambon**
innovamos en tu bienestar

Espidifen®
Ibuprofeno-**ARGINATO**

Alivio del dolor. Rápido, muy rápido.