

E. MENCÍAS RODRÍGUEZ  
L. M. MAYERO FRANCO

# MANUAL DE TOXICOLOGÍA BÁSICA



[booksmedicos.org](http://booksmedicos.org)





# **MANUAL DE TOXICOLOGÍA BÁSICA**



# **MANUAL DE TOXICOLOGÍA BÁSICA**

**Emilio Mencías Rodríguez  
Luis Manuel Mayero Franco  
(Editores)**



© Emilio Mencías Rodríguez y Luis Manuel Mayero Franco, 2000

Reservados todos los derechos.

«No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.»

Ediciones Díaz de Santos, S. A. Juan  
Bravo, 3-A. 28006 MADRID España  
<http://www.diazdesantos.es> e-mail:  
[ediciones@diazdesantos.es](mailto:ediciones@diazdesantos.es)

ISBN: 978-84-7978-436-2  
Depósito legal: M. 15.181-2000

Diseño de cubierta:  
Fotocomposición: Fer, S. A.  
Impresión: Edigrados, S. A.  
Encuademación: Rústica-Hilo, S. L.

# ***Autores***

## **Arriola Garrido, Andoni**

Jefe de Servicio. Dirección de Atención de Emergencias. Departamento de Interior. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz.

## **Ballesteros Jerónimo, Salomé**

Médico. Técnico Facultativo. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

## **Bravo Serrano, Begoña**

Farmacéutica. Laboratorio de Toxicología. Instituto Anatómico Forense. Madrid.

## **Buss, Derek**

Chief Lab. Scientific Officer. Honorary Clinical Scientist. Welsh National Poisons Unit. Llandough Hospital. Penarth (Cardiff). United Kingdom.

## **Cano Sanz, Antonio José**

Médico Forense. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

## **Davies Rhiannon**

Poisons Information Specialist. Welsh National Poisons Unit. Llandough Hospital. Penarth (Cardiff). United Kingdom

## **Della Puppa, Tiziana**

Aiuto Medico. Centro Antiveneni. Ospedale Niguarda Ca'Granda. Milano.

## **Gallo, Cirino**

Aiuto Medico. Servizio Medicina Interna. Ospedale Niguarda Ca'Granda, Milano. Italia.

## **García Borda, Francisco Javier**

Médico Adjunto. Cirugía del Aparato Digestivo. Hospital «12 de Octubre». Madrid.

## **Hernández Cordero, Emilia**

Médico Forense. Laboratorio de Toxicología. Instituto Anatómico Forense. Madrid.

## **Lallana Duplá, Teresa**

Médico Forense. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

## **López Gutiérrez, Juan Carlos**

Médico Adjunto Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil «La paz» Madrid

## **Mariscal de Gante y Ruzafá Carmen**

Médico Forense. Instituto Anatómico Forense. Madrid

## **Martínez Arrieta, Rosa**

Farmacéutica. Técnico Facultativo. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

## **Mayero Franco, Luis Manuel**

Médico Forense. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

## **Mencias Rodríguez, Emilio**

Médico. Técnico Facultativo. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.



**Moreno Zaldívar, Elena**

Química. Responsable de Intervención Activa. Dirección de Atención de Emergencias. Departamento de Interior. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz.

**Ramón Rosa, Fátima**

Médico Forense. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

**Repetto Kuhn, Guillermo**

Médico. Técnico Facultativo. Sección de Biología. Instituto Nacional de Toxicología. Sevilla

**Repetto Kuhn, Rosario**

Médico. Técnico Facultativo. Servicio

de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Sevilla.

**Routledge, Philip**

Director of Welsh National Poisons Unit. Llandough Hospital. Penarth (Cardiff). United Kingdom.

**Sanchez Pérez, José Domingo**

Médico Forense. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

**Torrecilla Jiménez José Manuel**

Médico Forense. Jefe del Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

# Índice

Autores .....	VII
Índice .....	IX
Prólogo .....	XI
Presentación .....	XIII
1. Aspectos médico-legales de las intoxicaciones. El Servicio de Información Toxicológica .....	1
2. Toxicocinética.....	25
3. Clínica y tratamiento general del intoxicado .....	45
4. Intoxicaciones medicamentosas (primera parte) .....	87
Intoxicaciones medicamentosas (segunda parte).....	140
5. Intoxicaciones por productos alimentarios .....	183
6. Intoxicaciones por setas .....	231
7. Animales ponzoñosos de la fauna española .....	259
8. Fitotoxicología: bayas y drupas tóxicas .....	285
9. Cosméticos .....	309
10. Alcoholes, cetonas y glicoles .....	335
11. Sustancias de abuso .....	387
12. Productos de limpieza domésticos.....	435
13. Blanqueantes .....	491
14. Cáusticos.....	501
15. Valoración y tratamiento quirúrgico de la ingesta de cáusticos . . .	537
16. Plaguicidas .....	545
17. Algunas sustancias químicas industriales importantes .....	593
18. Metales .....	619
19. Accidentes con materias peligrosas: normas de actuación .....	649
20. Guerra química .....	675
21. Farmacología toxicológica .....	695
Fichas de consulta rápida .....	767



# Prólogo

*Dosis sola facit venenum*

PARACELSO

Es notorio el incremento de interés que en los últimos tiempos se viene dando por la Toxicología. Son ya historia, y además lejana, los hallazgos periciales que, relacionados e impulsados por procesos judiciales de gran notoriedad, marcaron auténticos hitos en el desarrollo de esta Ciencia. Ciencia que nació y creció como Toxicología Forense, es decir como una rama subsidiaria, pero principal, de la Medicina Legal. Los nombres ilustres de Orfila, Marsh, Fresenius, Von Babo, Stas, Roussin, Tardieu, Selmi y Berthelot, entre otros, personalizan esos lejanos y fundamentales momentos de gloria en su desarrollo.

Hemos tenido la fortuna de ser testigos, en la segunda mitad de nuestro siglo, de la emancipación y desarrollo vertiginoso de esta Ciencia que ha venido a dar múltiples frutos en su seno y a constituirse en área de conocimiento pluridisciplinar, con unas orientaciones y unos objetivos que, pese a su variedad, tienen en común un marcado carácter social, constituyendo la prevención de las intoxicaciones el núcleo y razón de ser de la Toxicología.

El creciente interés por los problemas toxicológicos se traduce en abundantísima legislación, mejora e independización de la enseñanza, su extensión a diversas Licenciaturas y proliferación de tratados, trabajos científicos e investigación, así como de noticias en los medios de información. Todo ello deriva precisamente de la toma de conciencia, no sólo de los gobernantes y científicos sino también de la población en general, de los graves riesgos tóxicos a que el desarrollo ha conducido a nuestra civilización y a la necesidad de evitarlos.

La prevención primaria y secundaria es el objetivo fundamental que comparten todos los Centros Antitóxicos distribuidos por el mundo. En España, estos objetivos recaen sobre el Servicio de Información Toxicológica que está en funcionamiento desde 1971 y forma parte importantísima del Instituto Nacional de Toxicología.

Resulta para mí, como responsable de este Organismo, una gran satisfacción el poder presentar este *Manual de Toxicología Básica*, en cuya elabora-

ción se ha logrado la participación de un amplio número de autores con amplia experiencia laboral en Centros Antitóxicos, nacionales y extranjeros, a los que se han sumado expertos clínicos, docentes y responsables de salud. Todos ellos, movidos por el entusiasmo contagiante de los doctores Mencías y Mayero, han hecho realidad esta obra que, pese a su denominación de básica, está realizada con un alto rigor científico. Como principales virtudes acredita, además de la visión pluridisciplinar necesaria a la Toxicología, las de estar actualizada y contemplar aquellos temas de mayor importancia en nuestros días.

Por todo ello, le auguro un importante éxito, no sólo entre los que pretenden iniciarse en esta Ciencia, sino que también será de gran utilidad para el estudioso que desee tener una visión de conjunto y puesta al día de algunos de los problemas toxicológicos de mayor auge.

M. Sancho Ruiz  
Director INT

# Presentación

Publicar un libro no es tarea fácil. Partiendo de un tema concreto, se requiere cumplir una serie de premisas: un porqué, una motivación, un objetivo y uso concretos, una necesidad de transmitir algo novedoso y actualizar conceptos..., entre otras cosas.

¿Por qué un/otro libro de Toxicología? La respuesta fue que no encontramos un único texto que reuniera y resolviera la mayoría de las consultas toxicológicas que se plantean durante una jornada normal de trabajo en el Servicio de Información Toxicológica.

El Servicio de Información Toxicológica funciona como único Centro Antitóxico nacional desde 1971, prestando información toxicológica (24 horas/día) amplia y avanzada en las materias de su competencia. Al mismo tiempo se cuenta con la posibilidad de realizar pruebas biológicas y analítica químico-toxicológica —compleja y puntera— al estar adscrito al Instituto Nacional de Toxicología. A diferencia de otros centros antitóxicos europeos, adolece de la posibilidad de hospitalización y seguimiento directo del intoxicado por depender del Ministerio de Justicia.

La motivación para llevar adelante la tarea de publicar un libro de Toxicología fue promocionada por el fallecido Profesor Matthew Ellenhorn, *Chairman* de mi primera comunicación científica oral en el transcurso de una reunión de la Asociación Europea de Toxicología, que supo alentar la quimera de dar cuerpo a una hipótesis que surgió durante una cena de trabajo celebrada en el Jardín Botánico de Birmingham.

Acompañado por Luis Mayero en el empeño de concretar un texto de consulta básico, y bajo la tutela del Instituto Nacional de Toxicología —donde nos hemos formado—, nos decidimos a plasmar una serie de recomendaciones o guías de práctica clínico-toxicológica, que no pretendemos protocolizar, con objeto de mejorar la calidad asistencial del paciente intoxicado. Conviene recordar que cuando se está tratando una intoxicación, nuestro paciente ya está intoxicado; hay que tratar antes al paciente que al tóxico.

Para llevar a cabo la edición de nuestro Manual de Toxicología Básica decidimos contar con la colaboración de diferentes expertos en el campo toxicológico. Para ello, abrimos el índice de autores a compañeros y amigos diseminados no sólo por la geografía española, sino también por algunos países

Europeos. Así, contamos con la participación de técnicos facultativos y médicos forenses del Instituto Nacional de Toxicología y del Instituto Anatómico Forense de Madrid (dependientes del Ministerio de Justicia), técnicos de Protección Civil del Gobierno Vasco, especialistas en toxicología de Gales (Reino Unido) y Milán (Italia), y médicos de los hospitales La Paz (Madrid), 12 de Octubre (Madrid) y Niguarda Ca'Granda (Milán). A todos ellos queremos manifestar nuestro agradecimiento público por su trabajo desinteresado para llevar a las puertas del siglo XXI este trabajo.

Conseguir la colaboración constante de todos los autores no ha sido fácil y prueba de ello es que el camino recorrido ha estado salpicado de bajas que se han ido cubriendo *in itinere*, para llegar a conseguir un resultado que consideramos digno. Digno por el esfuerzo y entusiasmo vertidos y que se traducen en un texto sencillo que recoge la mayoría de los casos de intoxicación a los que puede enfrentarse el médico en la práctica diaria. Con este objetivo, pretendemos poner en manos del lector una herramienta de consulta rápida que permita resolver un porcentaje elevado de intoxicaciones o, al menos, disponer de la información básica necesaria para evitar un daño mayor, siguiendo la máxima del *primum non nocere*.

El uso que puede tener este libro se centra sobre médicos hospitalarios y extrahospitalarios —hagan o no urgencias— de Atención Primaria y rurales, emergenciólogos, médicos forenses, especialistas en medicina del trabajo y medicina legal, diplomados en enfermería, personal de Protección Civil y encargados del transporte sanitario, veterinarios, farmacéuticos, estudiantes de las ramas sanitarias y estudiosos interesados en el campo de la toxicología.

Aunque la bibliografía consultada y revisada ha sido mayoritariamente anglosajona, hemos incorporado —afortunadamente— en los últimos tiempos a nuestra biblioteca importantes y completos libros de Toxicología de autores españoles.

El Manual de Toxicología Básica se estructura partiendo de conceptos que se consideran fundamentales para conocer el comportamiento (cómo se mueve) de un xenobiótico (toxicocinética), y que en relación con la dosis «recibida» son factores determinantes de la intensidad de los efectos tóxicos que cabe esperar o se van a producir. Posteriormente se pasa a desarrollar—de forma más o menos extensa— grupos de sustancias tóxicas que se encuadran en capítulos específicos. En los diferentes capítulos se respeta, generalmente, la siguiente estructura: toxicocinética, toxicodinámica, efectos secundarios y clínica de la intoxicación, diagnóstico, dosis tóxicas y tratamiento.

Existen puntos controvertidos en cuanto a la puesta en marcha —o no— de diferentes técnicas de descontaminación gastrointestinal que se preconizan, y tiempo para llevarlas a cabo. Igualmente controvertidas pueden ser las indicaciones del tratamiento a seguir en cierto tipo de intoxicaciones, como pueden

ser la exposición a fluoruro sódico, anticoagulantes o productos cáusticos, la ingesta de hidrocarburos o las mordeduras de víboras, entre otros. Con el nivel actual de conocimientos de la ciencia, y contrastando la información y experiencia de diversos autores, consideramos que las indicaciones de tratamiento que se dan son las más acertadas, y así se recogen en este Manual. No obstante, se presentan otras alternativas que permiten tomar en consideración otras posibilidades de tratamiento. Aunque lo fundamental es que las decisiones que se adopten estén basadas en la mejor evidencia científica posible, en el campo de la toxicología clínica esto no siempre es posible.

El planteamiento del capítulo «Intoxicaciones medicamentosas» resulta novedoso al tocar aspectos poco conocidos de los antibióticos y de los antirretrovirales. Por otro lado, se hace una revisión de los medicamentos que son motivo de mayor toxicofilia.

En «Intoxicaciones por productos alimentarios» se hace un recorrido atípico por las alteraciones de los componentes de los alimentos y contaminantes o toxinas que pueden contener (plaguicidas, metales, fármacos de uso veterinario, agentes microbianos o parasitarios, micotoxinas, aflatoxinas, ocratoxinas y tricotecenos; anisakiasis, toxinas marinas, enfermedad de las vacas locas, etc.), aditivos, colorantes, acidulantes, edulcorantes y conservantes alimentarios.

En lugar de hacer un estudio exhaustivo de las intoxicaciones por plantas, se ha preferido limitarlo a las plantas que tienen bayas y drupas tóxicas, diferenciadas por su color para facilitar su clasificación, y que son motivo de mayor accidentalidad en niños.

En «Intoxicaciones por cosméticos» y «Productos de limpieza domésticos» se ha compilado la información relativa a las diferentes formulaciones básicas (a nivel cualitativo y cuantitativo), con objeto de establecer unas fichas tipo con las que poder orientar la posible toxicidad, independientemente de su marca comercial.

El peligro que representa el transporte de mercancías peligrosas nos ha obligado a introducir un tema que sirve para tomar conciencia de las medidas que deben adoptarse cuando puede verse afectado un colectivo importante de personas y/o sufrir el medio ambiente los efectos de una contaminación prolongada que vuelve a afectar al hombre o a los animales.

La exposición a agentes químicos durante la guerra del Golfo y el atentado terrorista con gas Sarín —en 1995— contra el metro de Tokio nos ha hecho revisar las armas utilizadas en la guerra química, al considerar que es una situación que puede producirse de forma intencional o accidental en un escenario determinado, que no tiene por qué ser bélico.

Aunque no se entra a discutir la idoneidad de la dotación de antidotos que debe estar accesible en los diferentes escalones asistenciales, dada la complejidad del sistema sanitario español, se hace un estudio esquemático de las sustan-



cias antidóticas o con acciones próximas a éstas cuando se utilizan en una intoxicación en un paciente con un pronóstico comprometido.

La diversidad de capítulos posibilita disponer de información toxicológica actualizada y condensada de forma muy básica en un libro de pequeño formato y búsqueda fácil. En caso de ser necesario y precisar información complementaria para valorar y tratar un caso de *intoxicación aguda*, el lector siempre cuenta con la posibilidad de obtener información puntual a través del Servicio Médico de Información Toxicológica —24 horas al día, durante los 365 días del año— en el teléfono 91 562 04 20.

En nuestro afán de mejorar y, por qué no, actualizar con una futura reedición este Manual de Toxicología Básica, estamos abiertos a los comentarios y sugerencias de los lectores y estudiosos de la Toxicología que pueden hacernos llegar a través del correo electrónico: [sit@mad.inaltox.es](mailto:sit@mad.inaltox.es); por fax: 91 563 69 24 o, bien, por escrito a la siguiente dirección:

Instituto Nacional de Toxicología  
C/ Luis Cabrera, 9 28002  
Madrid (España)

Finalmente, queremos agradecer a Antonio Vila y a Joaquín Vioque, como responsables de la Editorial Díaz de Santos, las facilidades que nos han dado para finalizar esta obra, permitiéndonos ampliar y volver a actualizar el contenido de los capítulos en unas terceras galeras consideradas como definitivas y que obligaron a realizar una cuarta y última que se acabó de revisar el 6 de noviembre de 1999.

Emilio MENCÍAS  
Luis MAYERO

# **Aspectos médico-legales de las intoxicaciones. El Servicio de Información Toxicológica**

TORRECILLA JM, MENCÍAS E

La toxicología tradicionalmente ha estado ligada a la Medicina Forense, hasta el punto de que, hasta hace poco tiempo y en nuestro medio, el médico forense era el único médico que trabajaba sobre temas toxicológicos. El campo de acción estaba limitado por trabajar únicamente con cadáveres, lo que hacía dar más importancia a la etiología, anatomía patológica y medios analíticos, en detrimento de los aspectos clínicos y de tratamiento. Existía únicamente la Toxicología Forense, a raíz de la cual se desarrollaron diferentes aspectos de la toxicología, fundamentalmente los analíticos.

Hoy en día, la toxicología es una ciencia amplia y con diversos campos, entre los que destacan el ambiental, alimenticio, laboral, medicamentoso, veterinario, etc. Cada día cobra más importancia debido a la multitud de compuestos químicos con los que entra en contacto el hombre actual, ya sea en su vida profesional, como en su contacto con el medio ambiente en general (ciudades, vertidos a ríos, etc.) o particular (viviendas en las que existen múltiples productos de limpieza, botiquines, etc.). Por ello, la Toxicología Clínica es una ciencia en auge que, en el futuro, constituirá una especialidad más dentro del campo de la sanidad.

El profesional sanitario debe tener en cuenta una serie de aspectos e implicaciones legales ante una sospecha de intoxicación.

En un primer tiempo tiene que establecerse la *etiología médico-legal* de la intoxicación, que puede ser:

- Accidental.
- Suicida.
- Homicida.

## ACCIDENTAL

Es la eventualidad más frecuente y habitualmente no será preciso dar parte judicial. Las intoxicaciones de tipo accidental más frecuentes se producen en niños, en el medio doméstico y por productos de limpieza o medicamentos. Su trascendencia médico-legal es nula.

Sin embargo, existe un caso en el que las intoxicaciones accidentales pueden tener trascendencia legal; es el caso de las intoxicaciones profesionales. En ellas puede existir responsabilidad de un tercero, por lo que debe emitirse un parte de lesiones para la autoridad judicial. No hay que olvidar que la intoxicación, jurídicamente, se considera como una *lesión*, y por tanto, susceptible de constituir falta o delito si en su producción ha mediado dolo o imprudencia (artículos 147 a 156 del Código Penal).

Asimismo, otras intoxicaciones en las que pueda mediar imprudencia de terceros pueden ser punibles. Es el caso, p. ej., de la ingesta accidental por niños de sustancias de abuso u otras sustancias tóxicas por negligencia grave de los padres o cuidadores.

## SUICIDA

Es relativamente frecuente el empleo de tóxicos con fines suicidas, especialmente en individuos jóvenes y, con mayor frecuencia, mujeres. Los tóxicos preferentemente escogidos son los psicofármacos. A este respecto, podemos comentar que sobre un total de 5.127 intoxicaciones agudas por fármacos, la distribución fue la siguiente:

Hipnóticos y otros psicofármacos .....	4.818
Analgésicos .....	238
Opiáceos .....	71

No hay que olvidar, sin embargo, que en el medio rural los tóxicos preferidos para la autolisis son los agroquímicos, especialmente los insecticidas organofosforados y los herbicidas tipo paraquat.

Es preceptivo emitir un parte de lesiones para la autoridad judicial en todos los casos de intento de autolisis, y ello, por dos motivos:

- Toda persona que ha efectuado un intento de autolisis precisa asistencia psiquiátrica que, si no es demandada de forma voluntaria, puede ser ordenada por el Juez o, si el caso es lo suficientemente grave, decretar su internamiento en establecimiento psiquiátrico cerrado (esto también

puede ser efectuado por cualquier médico en caso de urgencia, dando cuenta al Juzgado de Guardia en las primeras 24 horas).

- El intento de autolisis puede esconder en su génesis otros hechos delictivos (amenazas, agresiones, maltrato familiar, abusos sexuales, inducción al suicidio, etc.).

En la práctica diaria se producen una serie de situaciones asistenciales que pueden considerarse conflictivas o ser motivo de dudas, como:

- 1.º Paciente intoxicado que, en su domicilio, se niega a recibir tratamiento o a ser trasladado a un centro asistencial tras recibirse una llamada de un familiar, allegado o del propio paciente.
- 2º Paciente que estando en un servicio de urgencias se niega a recibir tratamiento.

A primera vista, estas situaciones no ofrecen ninguna duda en su interpretación y puesta en marcha de una acción ética salvadora. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se puede coaccionar la libertad de un individuo ni forzar la realización de un tratamiento no querido por el propio paciente. En estos casos, lo procedente es comunicar, vía telefónica, fax o telegrama, al Juzgado de Guardia la problemática vital planteada, para que sea, en última instancia, la autoridad judicial quien decida sobre si se debe intervenir o no y en qué términos.

Hay que tener en cuenta que esta respuesta no suele ser inmediata, ni tan siquiera rápida, y que el estado clínico del paciente puede agravarse de forma notable y progresiva, e incluso llegar a un punto toxicocinético de irreversibilidad. En este momento, nuevamente, se repite la tesitura de actuar o mantener una conducta expectante, nunca mejor dicho. La decisión adoptada puede estar exenta o conllevar una cierta responsabilidad civil, profesional y/o penal, pero siempre teniendo en cuenta que, Constitucionalmente, está amparado el derecho a la vida.

Normalmente, el Juez autoriza verbalmente la decisión de actuar, procediéndose incluso a la reducción física del paciente por las fuerzas policiales y a la actuación médica oportuna. Estas situaciones no deberían judicializarse, bastando el criterio del facultativo responsable para ordenar la actuación policial cuando se considere que existe riesgo vital para el paciente.

A nivel de urgencias hospitalarias o extrahospitalarias, la actitud del paciente puede conducir a:

- Emisión de informe de «alta por fuga».
- Emisión de informe de «alta voluntaria» (indicando que el paciente no quiere ser tratado); debe informarse a la familia o acompañante de las consecuencias del alta.

- Reducción física y/o farmacológica del sujeto, no considerándole apto para decidir. En el plazo de 24 h debe comunicarse al Juzgado de Guardia el ingreso de estos pacientes.

## HOMICIDA

La obligación de dar parte se expresa en el artículo 262 de la *Ley de Enjuiciamiento Criminal*. El delito de homicidio se trata en los artículos 138 a 143 del *Código Penal*. Es preceptiva la realización de autopsia judicial.

Aun cuando en determinados periodos históricos el homicidio mediante veneno ha tenido una gran importancia, hoy en día es un mecanismo homicida raro, debido a la dificultad en la obtención de tóxicos que cumplan las condiciones requeridas para su efectividad, a saber:

- Características organolépticas que lo hagan pasar desapercibido para la víctima.
- Facilidad de adquisición.
- Dosis letal pequeña.

Los tóxicos muy eficaces son de uso restringido y controlado (cianuros, arsénico, etc.) o, bien, presentan olor y sabor repelentes (organofosforados, paraquat).

Otros aspectos referentes a disposiciones para casos en que puedan estar incluidas intoxicaciones, p. ej., de tipo ambiental, en vertidos a ríos o atmósferas, están expresados en los artículos 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331 y 336 del *Código Penal*.

## CONDUCTA ANTE UN CADÁVER SOSPECHOSO DE MUERTE POR INTOXICACIÓN

Debe emitirse siempre un parte para la autoridad judicial, pero sin extender *certificado de defunción* aun cuando el paciente sea conocido y haya sido tratado durante algún periodo de tiempo. Debe realizarse en todos los casos la preceptiva *autopsia judicial*.

Existen determinados datos que, recogidos por el médico, pueden constituir información de importancia para establecer la presunción de muerte por intoxicación. A este respecto, y con las debidas reservas, podemos citar.-

**Coloración de la piel:**

Rosa	Ácido cianhídrico
	Barbitúricos
Rojo cereza	Monóxido de carbono
Marrón o gris azulado	Metahemoglobinizantes
Amarillo	Fósforo
	Arsénico
	Setas
Palidez intensa	Cocaína
Púrpuras	Barbitúricos
	Morfina

**Olor del cadáver:**

Almendras amargas	Ácido cianhídrico
Alcohólico	Alcoholes, glicoles
Frutal	Cloroformo
Aliáceo	Organofosforados
	Fósforo blanco o amarillo

La Orden del Ministerio de Justicia de 30 de junio de 1987 aprobó las instrucciones para la preparación y remisión de las muestras objeto de análisis por el Instituto Nacional de Toxicología. Los avances operados en la técnica desde su publicación, así como la aparición de nuevas sustancias y productos, han hecho necesaria su revisión y así la OM de 8 de noviembre de 1996 aprueba las nuevas normas para la preparación y remisión de muestras objeto de análisis por el Instituto de Toxicología.

Tanto en cadáveres como en sujetos vivos deben seguirse una serie de observaciones o recomendaciones que permitan obtener los mejores resultados y que pueden concretarse en las siguientes:

**Normas de preparación y remisión de muestras para investigación químico-toxicológica****1. Tóxicos desconocidos**

En los casos en que se desconoce totalmente la naturaleza del tóxico a investigar en un cadáver, es preciso remitir al Instituto las muestras que a continuación se detallan:

Un recipiente con estómago y su contenido, y además vómitos y los lavados gástricos que en el tratamiento de urgencia se hicieran con agua sola. Un frasco con sangre en cantidad de unos 50 ml. Un frasco de orina; toda cuanta sea posible extraer.

Un recipiente con, aproximadamente, 100 g de cerebro.

Un recipiente con hígado (aproximadamente 100 g) y vesícula biliar.

Un recipiente con una cuña renal de, aproximadamente, 100 g.

Un recipiente con, aproximadamente, 100 g de pulmón.

Cuando se sospechen intoxicaciones crónicas por arsénico, talio, cadmio y drogas deberán remitirse muestras de cabellos.

Nota: A la muestra de sangre se añadirá un agente conservante (fluoruro sódico, sólido) en todos los casos, excepto cuando haya de determinarse flúor o sodio. A las restantes muestras no se les adicionará ningún conservante.

Nunca se conservarán en formol muestras destinadas al análisis químico-toxicológico, reservándose este exclusivamente para las muestras en que interese estudio histopatológico.

## 2. Alcohol etílico

### 2.1 En sujetos vivos:

Instrumental: La extracción de la *sangre venosa* se realizará con jeringa de un solo uso.

Desinfección de la piel: Se efectuará con solución acuosa de cloruro mercuríco o mercurio-cromo, agua con jabón o agua destilada; nunca se empleará alcohol, tintura de yodo u otros disolventes con fracciones volátiles.

Cantidad de sangre a extraer: 5 ml (mínimo). Es conveniente el envío de dos tubos con 5 ml de sangre cada uno, para que exista la posibilidad de un contra-análisis.

Frasco para remitir la muestra: Debe utilizarse un vial de 5 ml de capacidad de forma que quede completamente lleno, sin cámara de aire, adicionado de 50 ml de oxalato potásico como anticoagulante y de 50 ml de fluoruro sódico como conservante. Mezclar bien después de tapar. Pueden emplearse los tubos de plástico de uso en análisis clínicos.

Se procurará evitar que la muestra reciba calor, manteniéndola en frigorífico siempre que sea posible. Para su envío introducir el vial protegido en otro envase.

### 2.2 En cadáveres.

Debe solicitarse esta determinación, junto con la de drogas, en todos los conductores de vehículos muertos en accidentes de tráfico, así como en los fallecidos por atropello de vehículos de motor.

La sangre venosa o procedente de cavidades cardiacas se acondicionará del modo antes descrito.

Además de la sangre o en su lugar, puede remitirse el humor vítreo.

### 3. *Drogas de abuso*

#### 3.1 Muertes por drogas.

Además de sangre, acondicionada de igual forma que para las determinaciones de alcohol etílico, orina y muestras de vísceras, no debe omitirse en estos casos, el envío de:

Papelinas llenas o vacías, existentes junto al cadáver.

Recipientes o instrumentos (cucharas, navajas, ...). Jeringuillas.

#### 3.2 Muertes en accidentes de tráfico.

Del mismo modo que lo dispuesto en el apartado 2.2 respecto al alcohol etílico, en todos los conductores de vehículos muertos en accidentes de tráfico, así como en los fallecidos por atropello de vehículo de motor, debe solicitarse la determinación de drogas de abuso, para lo cual será suficiente la remisión de muestras de sangre, acondicionada de igual forma que para las determinaciones del alcohol etílico.

#### 3.3 Consumo crónico de drogas.

Se cortará de la zona occipital, muy próximo al cuero cabelludo, un mechón de cabellos del grueso de un lápiz, que se fijará sobre una cuartilla con una cinta cruzada de papel adhesivo, indicando cual de los dos extremos es el libre y cual el próximo a la raíz.

### 4. *Monóxido de carbono*

Cinco mililitros de sangre, preferentemente obtenida de cavidades cardiacas o del sistema venoso, en un tubo o frasquito totalmente lleno, sin cámara de aire. Evítese la aireación de la muestra (travase) que pueda dar lugar a desplazamiento del monóxido de carbono por el oxígeno del aire.

No es necesario la adición de agentes conservadores, ya que el propio monóxido actúa como tal. Si existe duda sobre su existencia o se desea la investigación de otros tóxicos, la sangre se acondicionará del modo anteriormente descrito.

### 5. *Incendios*

Muestras a remitir:

Muestra de material afectado en el incendio. Muestra del mismo material no afectado en el incendio. Si hubiese, muestra de material no afectado y que se sospecha tenga restos de la posible sustancia combustible utilizada en el incendio.



Muestras de líquidos, botellas, etc., encontradas en el lugar del siniestro y que pudieron estar relacionadas con la causa del incendio.

Recipiente:

Las muestras deben ser recogidas en frascos o tubos de vidrio, dependiendo de la cantidad recogida, sin cámara de aire y herméticamente cerrados.

## **Normas de preparación y remisión de muestras para experimentación toxicológica**

### *1. Investigación de toxinas botulínicas*

Suero sanguíneo (8 ml).

Heces.

Alimentos.

Todas las muestras deberán recogerse en condiciones estériles y se remitirán lo antes posible y refrigeradas al Instituto.

En caso de que exista algún alimento sospechoso de producir la intoxicación, se enviará manipulándolo lo menos posible, y si es factible, en su recipiente original. Si se trata de conservas, sería conveniente analizar alguna unidad del mismo lote y que permanezca sin abrir.

En el caso de conservas caseras, enviar los restos de comida y otros botes que hayan sido elaborados de igual manera.

Es de gran interés que se adjunte un informe sobre el cuadro clínico que presenta el enfermo y tratamiento al que ha sido sometido, principalmente si se le ha administrado suero antibotulínico y tiempo transcurrido entre la administración y la toma de muestras.

### *2. Estudios de toxicidad*

La remisión de muestras para un estudio experimental de toxicidad dependerá del tipo de producto que se quiera estudiar, así como de la vía de administración y duración del experimento.

Por ello, deberán ponerse en contacto con el Instituto (Sección de Experimentación Toxicológica) y enviar todos los datos de tipo físico-químico que se conozcan de la sustancia, así como el empleo para el que ha sido concebida, o la vía por la que se prevé puede entrar en contacto con el hombre.

Con estos datos y conforme a las normativas vigentes, se elaborará un protocolo de toxicidad para los distintos estudios:

Toxicidad aguda por vía oral, cutánea o inhalatoria.

Toxicidad subcrónica por vía oral, dérmica o inhalatoria.

Irritación dérmica primaria.

Irritación ocular.

Toxicocinética.

Mecanismo de acción de las sustancias tóxicas.

### 3. *Muestras medioambientales*

Muestras de aguas:

Agua de mar. Aguas  
continentales.

Aguas superficiales: ríos, lagos y embalses, canalizaciones.

Muestras de suelos.

Muestras de residuos.

Toma de muestras: Cuando se trate de determinar el potencial tóxico de un determinado vertido sobre alguno de los medios receptores anteriormente expuestos, se tomarán muestras de agua arriba del vertido, en el punto del vertido y aguas abajo del mismo, donde la mezcla sea homogénea.

La toma de muestras en ríos debe efectuarse cerca de la corriente principal y a una profundidad media, evitando la proximidad de la orilla.

En lagos y embalses se deben evitar áreas de turbulencia por la posible pérdida de los componentes volátiles. En general, se muestreará desde la superficie, descendiendo progresivamente en profundidad. Para evitar la mezcla de las capas de agua se tendrá la precaución de no remover el fondo, a fin de no recoger las partículas sedimentadas.

Remisión de muestras: Para un muestreo convencional se utilizarán envases de plástico (polietileno o politetrafluoroetileno) de boca ancha y con tapón de rosca de fácil cierre y apertura. Será suficiente un volumen de dos litros en un único envase. Los envases se deben llenar en su totalidad, evitando cámaras de aire. Enjuagar 2 ó 3 veces con el agua que se va a recoger.

En el caso de muestras de suelo o de residuos sólidos, será suficiente recoger 1.000 g de cada una de ellas. Se procurará que la muestra sea representativa del conjunto.

Si se requiere un estudio microbiológico, los envases deben ser estériles, tipo «Anaclin», de venta en farmacias. Es aconsejable remitir las muestras lo antes posible, refrigeradas y al abrigo de la luz. Todos los envases deben llegar precintados y etiquetados. En la etiqueta se harán constar al menos los siguientes datos:

Identificación de la muestra.

Localización del sitio de muestreo.

Detalles del punto de muestreo.

Fecha de la toma. Hora de la toma.

Nombre de quien recoge la muestra.

Condiciones atmosféricas.

Naturaleza del pretratamiento.

Si se ha añadido algún estabilizador o conservante.

Datos recogidos en el lugar de la toma: análisis realizados *in situ* (temperatura, pH, conductividad, sólidos en suspensión...).

Se considera de gran interés toda información que pueda ser remitida en relación a la actividad industrial o posible foco contaminante, así como datos relativos al entorno (población cercana, acuíferos, cultivos, fauna, reservas naturales...).

## **Normas de preparación y remisión de muestras para investigaciones biológicas**

### *1. Intoxicaciones alimentarias*

1.1 Análisis microbiológico: Se hará constar siempre la fecha y hora del envasado. No se añadirán agentes conservantes y se indicará si ha existido algún tratamiento medicamentoso, especialmente por antibióticos:

Alimentos: Se enviarán preferiblemente en el envase original. Si éste estuviera abierto, introducir el conjunto en un recipiente de mayor tamaño, estéril (tipo «Anaclin», de venta en farmacias). Si esto no es posible, se introducirán los alimentos en recipientes estériles y perfectamente cerrados. Esta manipulación deberá hacerse, así mismo, con guantes estériles. Envío refrigerado.

Aguas: Se enviarán 1.000 ml de agua en un recipiente estéril, no debiendo transcurrir más de 24 horas desde su recogida hasta la llegada al laboratorio.

Si se sospecha que el agua está clorada, el recipiente debe ser tratado previamente con 0,8 ml de una solución acuosa al 3% de tiosulfato sódico y después esterilizado.

La toma de muestras en ríos o pozos conviene hacerla a profundidad media.

En aguas de grifo:

1.º Limpiar el grifo con agua o alcohol.

2.º Flamear el grifo cerrado.

3.º Dejar fluir el agua un rato y tomar la muestra, sin dejar que grifo y recipiente se toquen.

Heces: Deben recogerse recién eliminadas, en frasco estéril o un hisopado rectal fresco. Envío inmediato.

Si el transporte se prevé que dure más de 2-3 horas es necesario colocarlas en un medio de transporte (ejemplo: agua de peptona).

Contenido intestinal y contenido gástrico: Estas muestras se utilizarán para el estudio microbiológico de intoxicaciones alimentarias, sólo en ausencia de heces:

a) Contenido intestinal: Se debe realizar una aspiración a través de la pared intestinal (intestino delgado o grueso) con jeringa y aguja estériles y el contenido se introduce en un vial de anaerobios, que se transportará inmediatamente al laboratorio a temperatura ambiente. Si se carece de estos viales, se puede emplear un recipiente estéril. Si resulta necesario realizar cultivos de virus, se deberá enviar un vial estéril y refrigerado en bolsas con congelantes o con hielo seco.

b) Contenido gástrico: Se deposita en frasco estéril y se envía a la mayor brevedad posible al laboratorio.

1.2 Setas: Se enviarán preferiblemente ejemplares que estén enteros o en su defecto restos del guiso presuntamente responsable de la intoxicación, en un frasco hermético cada muestra (evitar bolsas de plástico), refrigerados y sin conservantes (adjuntar información sobre lugar de recogida, sintomatología e informe de autopsia).

1.2.1 Toxinas: Para investigar la presencia de amanitinas (toxina que puede causar la muerte a partir, aproximadamente, del cuarto día de la ingesta), remitir orina en un frasco estéril. Indicar la fecha de la toma de la muestra.

1.3 Plantas superiores: Para su clasificación botánica, la muestra debe ser un espécimen completo, remitiéndose entre las hojas de un periódico y protegidas con un cartón; los frutos y semillas se enviarán en un frasco aparte (adjuntar información sobre lugar de recogida, sintomatología o informe de autopsia).

## 2. *Determinaciones bioquímicas*

2.1. Relacionadas con el diagnóstico de intoxicaciones:

2.1.1 Acetilcolinesterasas y/o pseudocolinesterasas (intoxicaciones por organofosforados o carbamatos). Se enviará 1 ml de sangre con anticoagulante EDTA Na sólido (1 mg/ml de sangre), o heparina.

2.1.2 Protoporfirina IX (intoxicación por plomo): 1 ml de sangre extraída con heparina (10 u.i./ml sangre).

## **Muestreo recomendado según el tipo de investigación solicitada**

### *1. Intoxicaciones*

Se tendrá en cuenta el órgano diana, así como los órganos asociados a la cinética del tóxico.

Drogas de abuso: Pulmón, hígado, corazón, encéfalo, riñón, bazo y piel de la zona de las punturas.

Gases: Pulmón, vías aéreas superiores y encéfalo.

Cáusticos: Esófago y estómago.

Herbicidas (Paraquat): Pulmón, riñón, hígado, esófago y estómago.

**Tabla 1.1.** Muestras de mayor interés para la investigación de los grupos tóxicos que se especifican

[illegible]

**FORMULARIO  
PARA SOLICITUD DE ANÁLISIS QUÍMICO-TOXICOLÓGICO**

Precisando completar el reconocimiento médico legal de .....  
se solicita estudio de: .....

**Se adjuntan los siguientes datos para orientar la investigación:**

Edad aproximada ..... Profesión ..... Sexo .....  
La muerte se estima ocurrida el ... de ... de ... Lugar donde se encontró el cadáver .....  
Posible causa de la muerte .....  
Datos de la historia clínica y tratamiento (si se conocen) .....  
Posibles tóxicos encontrados cerca del cadáver .....  
Otros datos de interés .....  
Informe de autopsia: Se envía ☐ Se enviará con posterioridad ☐

**CADENA DE CUSTODIA:**

La toma de muestras se ha practicado en el día de ..... / ..... / .....  
Las muestras han sido envasadas y etiquetadas por: .....  
Tipo y/o número de precinto .....  
Fecha de remisión de muestras al laboratorio ..... / ..... / .....  
Condiciones de almacenaje hasta su envío ..... (rellenar si procede)  
Transporte efectuado por: ..... Firmado por .....

**Se remiten muestras de:**

☐ Sangre Conservante, anticoagulante .....  
☐ Suero ☐ Orina ☐ Pulmón ☐ Hígado  
☐ Riñón ☐ Corazón ☐ Cerebro ☐ Estómago y contenido  
☐ Vómitos ☐ Vesícula, bilis ☐ Pelos ☐ Otras .....  
Muestras no biológicas de interés (jeringuilla, papelina, medicamentos, etc.) .....

**Todas ellas sin mezcla alguna de producto conservador (excepto para determinación de alcoholemia), en recipientes limpios, bien cerrados y etiquetados.**

Ruego a ustedes que una vez concluido este estudio, remitan directamente el correspondiente informe al Juzgado de Instrucción n.º ..... de ....., teléfono a contactar .....  
..... a, ..... de ..... de .....

EL MÉDICO FORENSE

Nombre del firmante .....

**ILMO. SR. DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE ..... del INT**

**FORMULARIO**  
**PARA SOLICITUD DE ANÁLISIS QUÍMICO-TOXICOLÓGICO EN VIVOS**

Nombre del paciente: .....  
 Hospital: .....  
 Edad: .....  
 Análisis solicitado: .....  
 Muestras remitidas: .....  
 Se adjuntan los siguientes datos para orientar la investigación: .....  
 Posible etiología de la intoxicación: .....  
 Sintomatología: .....  
 Tiempo transcurrido: .....  
 Tratamiento a que ha sido sometido: .....  
 Datos de interés aportados por la familia: .....

**CADENA DE CUSTODIA:**

La toma de muestras se ha practicado en el día de ..... / ..... / .....  
 Las muestras han sido envasadas y etiquetadas por: .....  
 Tipo y/o número de precinto .....  
 Fecha de remisión de muestras al laboratorio ..... / ..... / .....  
 Condiciones de almacenaje hasta su envío ..... (rellenar si procede)  
 Transporte efectuado por: ..... Firmado por .....

Ruego a ustedes que una vez concluido el análisis sea remitido a: .....  
 Dada la urgencia del caso se solicita comunique el resultado al teléfono: .....

..... a, ..... de ..... de .....  
 EL MÉDICO

Nombre del firmante:

### FORMULARIO PARA SOLICITUD DE INVESTIGACIÓN DE DELITO ECOLÓGICO

Precisando completar diligencias por el Juzgado N.º ..... de ..... , con motivo de la presunta comisión de un delito contra el Medio Ambiente, se remiten muestras para estudio:

Quimicotoxicológico ☐ Toxidad ☐ Microbiológico ☐

**Muestras remitidas:**

N.º total de muestras ..... Sólidas ..... Líquidas .....

**Procedencia de las muestras:**

Vertido ☐

Residuo ☐

Medio receptor ☐

Agua ☐ Río ☐

Mar ☐

Embalse o lago ☐

Otro ..... ☐

Suelo ☐

Lugar de muestreo (localidad, polígono industrial, punto kilométrico, etc.): .....

**Etiología posible de la contaminación:**

Agrícola ☐ Industrial ☐

Tipo de actividad industrial .....

Productos utilizados en la industria .....

Accidental ☐ Urbana ☐

Otra ..... ☐

**Motivo de la demanda de análisis:**

Mortandad de peces ☐ Vertido incontrolado ☐

Intoxicación ☐ Otro ..... ☐

Todas las muestras han sido envasadas, precintadas y etiquetadas conforme a normas de muestreo (contactar con el laboratorio si se necesita información).

#### CADENA DE CUSTODIA:

Persona que toma la muestra, Organismo al que pertenece y cargo que ocupa: .....

Fecha de toma de muestra: ..... de ..... de ..... Hora .....

Tipo o número de precinto .....

Fecha de remisión de las muestras al laboratorio: ..... de ..... de .....

Conservación de las muestras hasta su envío .....

Medio de transporte utilizado ..... Firmado por .....

Ruego a ustedes que una vez concluido el estudio remitan directamente el correspondiente informe al Juzgado de Instrucción n.º ..... de ..... Teléfono a contactar (indicar prefijo) .....

..... a, ..... de ..... de .....

Firma:

Nombre del firmante y cargo que ocupa: .....

**ILMO. SR. DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE ..... DEL INT**



## EL TÓXICO COMO MODIFICADOR DE LA RESPONSABILIDAD CRIMINAL

Los tóxicos son capaces de producir alteraciones psíquicas pasajeras o permanentes (psicosis exógenas tóxicas), fundamentalmente el alcohol y los psicofármacos, aunque pueden intervenir todos los tóxicos que afecten al SNC, lo que puede disminuir o incluso anular la imputabilidad, constituyéndose en atenuantes o eximentes.

Constituye una circunstancia *eximente* de responsabilidad criminal el estado de intoxicación plena por el consumo de bebidas alcohólicas, drogas tóxicas, estupefacientes, sustancias psicotrópicas u otras que produzcan efectos análogos, siempre que no haya sido buscado con el propósito de cometer la infracción penal o no se hubiese previsto o debido prever su comisión, y también en el caso de que el sujeto se halle bajo la influencia de un *síndrome de abstinencia*, por dependencia a las sustancias antes mencionadas, que le impida comprender la ilicitud del hecho o actuar conforme a esa comprensión (Código Penal, Capítulo II, artículo 20).

Asimismo, constituyen circunstancia *atenuante* las causas antes citadas cuando no concurren todos los requisitos necesarios para eximir de responsabilidad en sus respectivos casos, o cuando el culpable actúe a causa de su grave adicción a las sustancias mencionadas (Código Penal, Libro I, Título I, Capítulo III, artículo 21).

## LA INTOXICACIÓN COMO DELITO

El artículo 379 del *Código Penal* castiga la conducción de vehículos de motor bajo la influencia de bebidas alcohólicas y drogas tóxicas, estupefacientes o sustancias psicotrópicas. Desde el punto de vista de la responsabilidad penal se requiere que el sujeto no solamente presente una *alcoholemia* en sangre mayor a la tasa legal permitida (0,8 g/l hasta abril de 1999 y 0,5 g/l a partir de mayo de 1999; tasa que baja hasta 0,3 g/l para profesionales del volante), sino además otros datos, fundamentalmente clínicos, que evidencien que el sujeto se halla bajo la influencia del tóxico (afectación psíquica y física), y ello deberá ser recogido por el médico que atienda al sujeto o que efectúe u ordene la extracción de sangre, a fin de ser aportado cuando sea llamado a declarar como perito.

## EL PACIENTE TOXICÓMANO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Existen determinadas circunstancias en las que es preciso tener claras las normas de actuación ante este tipo de pacientes, de trato muchas veces difícil.

En cuanto al manejo de la intoxicación aguda que puede constituir una urgencia vital, nos remitimos al capítulo correspondiente a *Sustancias de abuso*, en el que se describe la pauta terapéutica para cada sustancia en concreto. Existen, sin embargo, otras situaciones que pueden plantear al facultativo algunas dudas.

### Síndrome de abstinencia

El síndrome de abstinencia a opiáceos, que es el más frecuente en las salas de urgencias, no constituye por sí sólo una urgencia vital, no estando descritos casos letales debidos únicamente a dicho síndrome. Asimismo, para su tratamiento no requiere necesariamente la administración de fármacos opioides sustitutivos de la sustancia de adicción. El cuadro puede presentar diferentes síntomas, según su intensidad, entre los que se cuentan: estado de ansiedad, mialgias generalizadas, aumento de secreciones, alteraciones gastrointestinales y, en los casos más graves, hipertermia, hipertensión y taquicardia.

Otros síndromes de abstinencia, como son los correspondientes a la adicción a benzodiacepinas, barbitúricos y alcohol, presentan cuadros patológicos de mucha mayor gravedad, habiéndose descrito casos letales correspondientes a estos estados que, por tanto, sí pueden constituir una urgencia vital.

### Toxicómano detenido con síndrome de abstinencia (SA)

Es frecuente que se nos presente una pareja de la Policía o la Guardia Civil con un detenido que va a ser puesto a disposición judicial y que presenta un SA. Esta situación plantea la disyuntiva de qué hacer; someterse al chantaje y presión que la situación puede producir, prescribir o facilitar un fármaco/droga o no dar ningún tipo de preparado. La premisa es que debe prestarse la máxima colaboración a la autoridad judicial, así como a los miembros de las fuerzas de seguridad del Estado. En la mayoría de las poblaciones existe un médico forense que valorará estas situaciones en su justa medida. No obstante, en determinadas circunstancias será el médico de urgencias o de asistencia primaria el que deba solventar el problema a petición de la autoridad.

En este sentido hay que matizar que no debe prescribirse un opiáceo o derivado, limitándose en todo caso a recetar y supervisar la toma de una benzodiacepina. La vida media del medicamento y las características psico-físicas del

síndrome que presenta el individuo pueden hacer que, horas más tarde, se tenga que volver a valorar al mismo paciente con una situación parecida.

### **Paciente toxicómano que transporta paquetes de droga en el aparato digestivo**

Se trata de una eventualidad potencialmente muy grave. La rotura de uno o varios paquetes de sustancia, especialmente si se trata de opioides o cocaína, puede suponer la muerte del sujeto.

Cuando sea posible debe procederse a la extracción inmediata de dichos paquetes mediante endoscopia (?), lavado intestinal, enemas o laxantes, según el tramo del tracto gastrointestinal donde se encuentren situados, planteándonos el uso de la cirugía abdominal en aquellos casos en los que sospechemos que el envoltorio es frágil, la cantidad excesiva o cualquier otra circunstancia que sugiera que se puede producir una rotura inminente. Está contraindicada la inducción del vómito y el lavado gástrico.

### **Mecanismos de muerte en el paciente toxicómano**

Como hemos señalado, el síndrome de abstinencia no constituye una causa de fallecimiento en el paciente toxicómano dependiente de opiáceos. Sin embargo, existen otras eventualidades en las cuales sí pueden producirse episodios fatales:

- *Sobredosificación*: menos frecuente de lo que generalmente se cree, ya que la totalidad de fallecimientos debidos a sustancias de adicción se suelen englobar en este término. Estos casos se deben a cambios accidentales de dosis, no conocidos por el consumidor, o a suicidios encubiertos.
- *Adulteración de la sustancia*-, es poco frecuente, ya que las sustancias utilizadas para «cortar» el principio activo no suelen ser tóxicas, utilizándose a estos efectos lactosa, glucosa, sacarosa, cafeína, piracetam y otras sustancias, por lo general, de baja toxicidad.
- *Reacciones adversas a sustancias de adicción*: bajo este término podemos incluir la mayoría de los fallecimientos debidos a sustancias de adicción, especialmente los casos de anafilaxia a sustancias adulterantes o contaminantes, así como aquellos casos en los que el organismo del toxicómano reacciona de forma patológica ante una dosis previamente bien tolerada y, tal vez, debido al agotamiento de los mecanismos de detoxificación hepática.

## EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA (SIT)

El *Servicio de Información Toxicológica* del Instituto Nacional de Toxicología fue creado en 1971, funcionando desde entonces como único Centro Antitóxico en España, durante todos los días del año, en horario de 24 horas.

El número de teléfono 91 562 04 20 permite el acceso a la población general para consultar, durante las 24 h del día, cualquier caso de intoxicación. Desde noviembre de 1998 se cuenta con una línea de teléfono específica para hospitales y Centros de Salud que permite un acceso más rápido a los profesionales sanitarios al haberse producido una sobresaturación durante los últimos años que condicionaba una respuesta y resolución del caso tardía, con agravamiento del riesgo tóxico.

El *SIT* cumple una doble función: por un lado constituye un órgano asesor de la Administración de Justicia, realizando informes solicitados por médicos forenses y autoridades judiciales sobre materias de su competencia y, por otro, realiza una labor sanitaria respondiendo a la demanda de información toxicológica de carácter urgente (vía telefónica) o no urgente (vía fax, postal o e-mail).

Asimismo, y dentro de la función sanitaria, asesora y colabora con el Ministerio de Sanidad y Consumo en diversos campos (plaguicidas, cosméticos, farmacovigilancia, toxicovigilancia, consumo, etc.).

Con Protección Civil se han firmado (1995) una serie de acuerdos, de cara a prestar apoyo técnico inmediato sobre las características toxicológicas y otros parámetros indicativos de la peligrosidad de las sustancias tóxicas involucradas en accidentes con riesgo químico. Con ello se pretende orientar a los equipos de intervención en las situaciones de emergencia, a través de la Sala Nacional de Emergencias de Protección Civil, con objeto de optimizar su capacidad de respuesta.

Realiza también actividades docentes, divulgativas, científicas e investigación toxicológica avanzada conjuntamente con otras Secciones del Instituto Nacional de Toxicología (INT).

En los Departamentos del INT de Sevilla y Barcelona existen representaciones del Servicio de Información Toxicológica, que cubren un horario de 08:00 a 15:00 horas de lunes a viernes, estando conectados vía modem con los sistemas informáticos del Departamento de Madrid, por lo que la información que se ofrece es homogénea.

Durante el año 1995 se recibieron en el SIT 51.248 consultas toxicológicas, aumentando este número a 68.529 consultas durante 1996 y a 78.622 durante 1997. En las tablas siguientes se especifican los grupos y tipos de productos responsables de las llamadas que generaron una consulta toxicológica.

**Distribución según el tipo de producto**

	<b>Porcentaje</b>
Productos de limpieza	43,64
Medicamentos	21,90
Agroquímicos	9,10
Cosméticos	7,43
Productos del hogar	7,20
Productos industriales	7,02
Otros (no especificados)	1,02
Plantas	0,96
Animales	0,90
Alimentos	0,45
Drogas de abuso	0,22
Setas	0,16
<b>Total</b>	<b>100</b>

**Productos que causan mayor número de intoxicaciones  
(en orden de mayor a menor número de casos)**

Blanqueantes
Lavavajillasa mano
Medicamentos del sistema nervioso
Limpiahogar
Detergente de ropa
Medicamentos del aparato digestivo
Limpiacristales
Medicamentos del aparato respiratorio
Terapia dermatológica
Cosméticos: jabón, gel de baño y champúes

En cuanto a la circunstancia o etiología médico-legal de la intoxicación, la mayoría de los casos resultan ser accidentales, especialmente en el ámbito doméstico. El tipo de solicitante de la consulta realizada fue en su mayor parte un particular, frente al personal sanitario. Ambos aspectos se muestran en las tablas siguientes:

**Distribución según la circunstancia de la intoxicación**

	<b>Porcentaje</b>
Accidente doméstico	84,51
Accidente fortuito	7,85

**Distribución según la circunstancia de la intoxicación (cont.)**

	Porcentaje
Suicidio	3,60
Accidente laboral	1,57
Homicida	0,2
Dependencia	0,12
Laboral crónica	0,06
Otros	2,27
<b>Total</b>	<b>100</b>

**Tipo de solicitante de la consulta**

	Porcentaje
Particular	61,4
Médicos	34,0
Otro personal sanitario	1,7
Desconocido	2,9
<b>Total</b>	<b>100</b>

Comparando nuestros datos estadísticos con los casos aportados por 41 de los 63 Centros Antitóxicos, con características similares al SIT, existentes en la Unión Europea en 1993 (12 países miembros), encontramos los siguientes puntos de interés:

- Se recibieron aproximadamente 800.000 llamadas telefónicas, que representan aproximadamente 209 llamadas por 100.000 habitantes.
- En relación con los años 1991 y 1992 se produjo un incremento de llamadas del 7%.
- Las llamadas o consultas toxicológicas son más frecuentes en verano.
- No existe una diferencia significativa entre sexos sobre el total de llamadas, aunque sí la hay en relación con la edad: los niños y adolescentes varones, así como las mujeres jóvenes, presentan una mayor toxicofilia.
- Los jóvenes presentan un riesgo total diez veces mayor que los adultos, pero el riesgo relativo en relación con la edad depende en gran medida de los agentes etiológicos considerados.
- Con diferencias entre los 12 países miembros, son los fármacos los que conllevan una mayor accidentabilidad toxicológica (50%), o, por lo menos, mayor número de llamadas y consultas toxicológicas, seguido a distancia por los productos del hogar (17%). Las benzodiacepinas, paracetamol y ácido acetilsalicílico son las sustancias más frecuentemente

implicadas; los detergentes y blanqueantes son los productos del hogar más importantes.

La estadística que presenta el SIT invierte estas cifras ya que si las intoxicaciones por medicamentos suponen el 21,9% de los casos, los productos de limpieza representan el 43,6% de los mismos.

- Las intoxicaciones se producen generalmente en el hogar (91%), siendo la etiología accidental (78%) y la vía de entrada oral (80%). Afortunadamente, la mayoría de los casos no se corresponden con una intoxicación aguda; casi todas las llamadas con repercusión sobre niños se producen con sintomatología escasa o ausente, pero todo lo contrario sucede en adultos.
- En casos de intoxicación comprobada el tratamiento utilizado con mayor frecuencia consiste en la eliminación de la sustancia tóxica; en el 5% de los casos se utilizan antidotos específicos.

## **SERVICIO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA: TELÉFONOS Y DIRECCIONES**

Servicio de Información Toxicológica. Departamento de Madrid.

C/ Luis Cabrera, 9

28002 Madrid

Horario: 24 horas

Telf. 91 562 04 02; 91 411 26 76 (sólo médicos). Fax: 91 563 69 24.

E-mail: [sit@mad.inaltox.es](mailto:sit@mad.inaltox.es)

Servicio de Información Toxicológica. Departamento de Barcelona.

C/ La Merced, 1

08002 Barcelona

Horario: 08:00-15:00 h (lunes a viernes)

Telf. 93 317 44 00. Fax: 93 318 25 30

Servicio de Información Toxicológica. Departamento de Sevilla.

Ctra. de San Jerónimo, km 0,4

41080 Sevilla

Horario: 08:00-15:00 h (lunes a viernes)

Telf. 95 437 12 33. Fax: 95 437 02 62

## **BIBLIOGRAFÍA**

Código Penal (Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal).  
Ley de Enjuiciamiento Criminal.

Memoria del SIT. 1995.

Memoria del SIT. 1996.

Memoria del SIT. 1997.

Memoria General del Instituto Nacional de Toxicología, 1991-1995.

Romero Polanco JL. Implicaciones médico-legales de las intoxicaciones por psicofármacos. *Phronesis* 1992; 11(3): 121-130.

O.M. de 8 de noviembre de 1996 por la que se aprueban las normas para la preparación y remisión de muestras objeto de análisis por el Instituto Nacional de Toxicología.

SIT. Base de datos interna. 1990-1997.

Torrecilla JM, Mencías E. Relaciones del médico con la Administración de Justicia. *Med Integral* 1993; 22(8):310-314.





Previo al desarrollo de este capítulo, conviene recordar una serie de conceptos para captar la esencia de los pasos que sigue todo xenobiótico (fármaco-droga-tóxico) al contactar, por cualquier vía de entrada, con el organismo.

### **Farmacocinética**

Estudia los cambios que sufre un fármaco en el organismo, en relación con su liberación, absorción, distribución, metabolización (biotransformación) y eliminación (excreción).

### **Farmacodinámica**

Deriva de la interacción de un fármaco con los receptores biológicos y sus mecanismos de acción. Es la base de los efectos terapéuticos o tóxicos que se producen.

### **Toxicocinética**

Conceptualización matemática de la farmacología clínica que se produce en un paciente con un exceso de dosis. Los procesos cinéticos (el «movimiento» del tóxico en relación con el organismo será prácticamente constante) se suceden desde la puesta en contacto del tóxico con el organismo hasta su ulterior eliminación.

Debe tenerse en cuenta que los datos farmacocinéticos relacionados con una sustancia, en dosis única o repetida, no tienen por qué ser extrapolables exactamente en casos de intoxicación. Los datos cinéticos cambian con frecuencia con dosis altas o tóxicas. Así, p. ej., fármacos con vía de eliminación principal por hígado pueden ver saturadas las enzimas de metabolización hepática, dando lugar a un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco.

### **Aclaramiento**

El aclaramiento o depuración metabólica de una sustancia es una medida de la capacidad de eliminar un xenobiótico del organismo. Es una estimación del

volumen de distribución de sustancia que es aclarado por unidad de tiempo, expresado en ml/minuto o l/hora. Así, si el aclaramiento de un xenobiótico es de 100 ml/min, quiere decir que en un minuto puede eliminarse todo el xenobiótico presente en 100 ml de suero.

### **Biodisponibilidad**

Eficacia de la absorción por vía oral en comparación con la vía iv. Debido al efecto primer paso hepático (biotransformación hepática durante el paso inicial a través de la circulación portal tras la administración oral), un porcentaje más o menos elevado de la sustancia no alcanza la circulación sistémica en su forma original. Si un fármaco tiene una biodisponibilidad del 50% quiere decir que se necesitará una dosis oral doble de la intravenosa para poder alcanzar la misma concentración del fármaco en el organismo.

### **Concentración hemática**

Se correlaciona con las manifestaciones clínicas. Se calcula según la ecuación:  $C = \text{dosis} / V_d$ .

### **Dosis letal (DL)**

Dosis cuya administración causa la muerte.

### **Dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>)**

Dosis que causa la muerte al 50% de los individuos que la reciben.

### **Dosis letal baja o mínima (DL<sub>m</sub>)**

Dosis más baja, distinta de la DL<sub>50</sub>, que se sepa haya producido la muerte, administrada en una o más porciones.

### **Dosis terapéutica en sangre**

Concentración, de cualquier fármaco, a la que la mayoría de la población tratada obtiene beneficio.

### **Dosis tóxica en sangre**

Aquella que produce algún efecto pernicioso sobre el cuerpo (alteración de cualquier equilibrio fisiológico), reversible o irreversible.

## **Factor tiempo**

Tiempo letal y tiempo letal medio (TL): promedio de tiempo transcurrido en los diferentes individuos desde la aplicación del tóxico hasta su muerte;  $TL_{50}$ , referido al 50% de los individuos experimentados.

La consideración del factor tiempo es fundamental en el estudio de la intoxicación crónica (tiempo de absorción de la dosis) y en la evolución del intoxicado, así como en intoxicaciones agudas para valorar el tratamiento a seguir.

## **Máxima concentración admisible (MAC)**

Concentración máxima que no debe ser sobrepasada en ningún momento.

## **pKa**

pH en el que una sustancia se encuentra ionizada al 50%, y en forma no ionizada en el 50% restante. El pKa proporciona datos sobre las sustancias que, por modificación del pH urinario, aumentan su excreción al facilitar el atrapamiento de iones.

## **STEL**

Exposición media ponderada en un tiempo de 15 minutos que no debe sobrepasarse en ningún momento de la jornada laboral, aun cuando la media ponderada en el tiempo que corresponda a las ocho horas de trabajo sea inferior al TLV. Las exposiciones superiores al TLV-TWA, hasta el STEL, no deben tener una duración superior a 15 minutos ni repetirse más de cuatro veces al día. Exposiciones sucesivas de este tipo requieren un período de blanqueo mínimo de 60 minutos.

## **TLV (Threshold Limit Value) (valores límite umbral)**

Se refiere a concentraciones de sustancias en suspensión en el aire. Presupone la estimación de unas condiciones por debajo de las cuales se podrían exponer la mayoría de los trabajadores sin sufrir efectos adversos, salvo la idiosincrasia particular.

## **TLV-STEL (Threshold Limit Value-Short Term Exposure) (valores límite umbral-límite de exposición de corta duración)**

Concentración a la que pueden exponerse la mayoría de los trabajadores de forma continua durante un corto espacio de tiempo. Esta exposición no va a dar lugar a irritación, lesiones crónicas o irreversibles en los tejidos, o narcosis de intensidad suficiente como para aumentar la accidentabilidad, deteriorar sus

posibilidades recuperadoras o reducir sustancialmente la eficacia en el trabajo, debiendo mantenerse la exposición en niveles inferiores al TLV-TWA diario.

### **TLV-TWA (Threshold Limit Value-Time Weighted Average) (valores límite umbral-media ponderada en el tiempo)**

Concentración media ponderada en el tiempo, estimando una jornada laboral de 8 horas y exposición de 40 horas semanales, a la que pueden estar expuestos la mayoría de los trabajadores repetidamente día tras día, sin presentar efectos adversos.

### **Valores límites biológicos (BLV)**

Parámetros utilizados para poner de manifiesto la absorción de un xenobiótico por un ser vivo; pueden servir como criterios para valorar el grado de afectación. Hay varios tipos de BLV:

- Concentraciones del tóxico o sus metabolitos en fluidos o tejidos biológicos.
- Modificación de parámetros biológicos o bioquímicos fisiológicos (células sanguíneas, iones, glucosa, glucógeno, actividad enzimática, etc.).
- Alteraciones objetivables de funciones fisiológicas (capacidad respiratoria, volumen-minuto circulatorio, conductividad nerviosa, reflejos, reacción muscular, diuresis, etc.).

### **Vida media ( $t_{1/2}$ )**

Tiempo que se precisa para reducir a la mitad la concentración hemática alcanzada por una sustancia.

La mayoría de los fármacos/tóxicos siguen una cinética de primer orden, pudiendo calcular la  $t_{1/2}$  por la ecuación:

$$t_{1/2} = 0,693/K_e$$

donde  $K_e$  es el porcentaje de la cantidad total de xenobiótico en el organismo que se extrae por unidad de tiempo, en función del aclaramiento y volumen de distribución. Tanto  $t_{1/2}$  como  $K_e$  se expresan en unidades de tiempo (minutos, horas, días).

La  $t_{1/2}$  también puede valorarse determinando la concentración, en relación con el tiempo, obtenida en tres o más intervalos de tiempo y presentándola en un papel gráfico semilogarítmico.

Para sustancias que siguen una cinética de orden cero (los valores de los procesos de absorción, distribución y eliminación permanecen constantes y son independientes de la concentración o cantidad de xenobiótico presente en

el cuerpo) la  $t_{1/2}$  aumenta con la dosis. El etanol sigue una cinética de eliminación de orden cero.

## TOXICOCINÉTICA

La membrana celular es una estructura caracterizada por su composición lipoproteica. Existen múltiples modelos que definen su estructura espacial o, dicho de otra manera, la distribución especial de sus componentes. Se acepta, generalmente, que se trata de una doble capa proteica entre la cual se dispone, más o menos ordenadamente, una doble capa fosfolipídica. En dicha membrana existen toda una serie de subestructuras que permitirán el paso de las distintas sustancias que necesita la célula o que la célula excreta o desecha. Estas subestructuras son poros (espacios), proteínas transportadoras (lipoproteínas que forman parte de la estructura de la membrana, haciendo de ésta algo dinámico) y bombas dependientes de energía (otras proteínas diseñadas específicamente para el transporte recíproco, que consumen energía y cuyo ejemplo clásico sería la bomba de sodio-potasio).

Dada la configuración de la membrana, estructura lipófila y, por tanto, hidrófoba, permitirá con facilidad el paso de sustancias liposolubles pero no de aquellas hidrosolubles. Del mismo modo, permite el paso de sustancias no cargadas, mientras que es prácticamente impenetrable a las formas ionizadas.

La membrana permite la transferencia de sustancias a través de su espesor mediante cuatro mecanismos principales:

1. Difusión pasiva. Es el principal mecanismo en la absorción de tóxicos (especialmente a nivel de las vías digestiva y respiratoria).

La velocidad de difusión pasiva de un tóxico a través de la membrana depende de:

a) Gradiente o diferencia de concentraciones entre el exterior y el interior de la célula, pasando la sustancia del lugar más concentrado al de menos concentración, hasta llegar al punto de equilibrio.

b) Superficie de absorción. Destacan, por ser zonas de contacto de máxima absorción, la amplia superficie pulmonar (equivalente a la superficie de dos campos de tenis) y los repliegues de las vellosidades intestinales.

c) La constante de difusión, en la que intervienen:

- Forma de la molécula.
- Tamaño y peso molecular.
- Grado de ionización.
- Grado de liposolubilidad.

d) Grosor de la membrana. La velocidad de absorción es inversamente proporcional a este factor.

2. Filtración. Se realiza a través de los poros acuosos o canales de pequeño tamaño que presenta la membrana. Estos poros permiten el paso de sustancias hidrófilas, iones y electrólitos, variando el tamaño entre 4-40Å y, por tanto, permitiendo el paso de sustancias entre 200 y 60.000 daltons de peso molecular.

3. Transporte activo. Este transporte necesita de una proteína transportadora o carrier, y puede realizarse contra gradiente; eso sí, en tal caso con consumo de energía (ATP). Pocos tóxicos utilizan este sistema que, sin embargo, muchos iones emplean; es el caso de la bomba de sodio-potasio. Ciertas sustancias, por afinidad estructural a otras que se absorben por esta vía, son capaces de ser transportadas de este modo. Por el contrario, hay sustancias como el CN<sup>-</sup> capaces de inhibir estas proteínas transportadoras.

4. Pinocitosis. Método que consiste en una invaginación de la membrana que atrapa y rodea al tóxico, llevándolo así hasta el citoplasma celular. Este método es frecuente con partículas sólidas de pequeño tamaño, como polvos.

## **Absorción de los tóxicos**

Pasando del nivel celular al sistémico, varias son las vías de entrada que tiene un tóxico para penetrar en el organismo.

Absorción: proceso por el que una sustancia cualquiera pasa del exterior del individuo a la sangre, para lo cual dicha sustancia ha de atravesar una serie de barreras.

Las vías de entrada de los tóxicos se clasifican en tres grandes grupos:

- Enteral.
- Parenteral.
- Inhalatoria.

Dependiendo de la vía de entrada se modifica el tiempo de respuesta en el organismo, así como la intensidad y duración del efecto tóxico. Igualmente se puede inferir el grado de toxicidad y el órgano o sistema que puede verse afectado de forma más rápida. Así, la inyección iv de un xenobiótico da lugar a una respuesta más rápida, junto con un potencial toxicológico multiorgánico mayor que cuando se administra por otras vías, que en orden decreciente de toxicidad serían: inhalación > intraperitoneal > subcutánea > intramuscular > intradérmica > oral > tópica.

La vía enteral incluye aquellas que se producen en el tracto gastrointestinal, es decir, la sublingual, gástrica, intestinal y rectal.

La vía parenteral recoge todas aquellas vías que no necesitan al sistema respiratorio o digestivo para su absorción, es decir, la percutánea (ya sea por la

epidermis o dérmica), la mucosa (ocular, nasal, bucal, vaginal), la subcutánea (por implantación bajo la piel del xenobiótico), intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, etc.

Las superficies mucosas juegan un importante papel al favorecer la absorción de ciertas sustancias como la lidocaína. El comienzo de acción de la lidocaína es casi inmediato a nivel de mucosas y de heridas abiertas, habiendo dado lugar a convulsiones en lactantes a los que se aplicó de forma tópica para el tratamiento del dolor en la erupción dental.

La absorción vía rectal se considera como errática e impredecible. Las sustancias que se absorben por la mucosa oral no pasan por el hígado hasta no haber ingresado en la circulación sistémica.

La absorción por vía intramuscular también es impredecible y variable de un paciente a otro. La fenitoína, p. ej., se absorbe lentamente por esta vía y precipita en forma de cristales en el lugar de inyección. Una perfusión deficitaria durante el cuadro de shock mantiene la sustancia inyectada en el punto de administración, para ser absorbida al restablecerse la circulación.

La vía intravenosa es la más eficaz para proporcionar una respuesta clínica rápida y ajustada. Sin embargo, existen situaciones en que, por no ser accesible o practicable (situaciones de urgencia), se puede recurrir a la vía endotraqueal para usar, p. ej., adrenalina, atropina, naloxona o lidocaína. Debe administrarse una dosis doble de la recomendada por vía iv, diluyéndola en 10 ml de suero salino.

Una segunda vía de emergencia sería la administración de fármacos, fluidos o sangre por infusión intraósea. Los fármacos y soluciones instilados en médula ósea se absorben tan rápido como cuando se perfunden por vía iv. Se utiliza especialmente en pacientes pediátricos, puncionando sobre la tibia (2 cm por debajo de la tuberosidad tibial), instilando dosis iguales e incluso mayores (en particular adrenalina) que por vía iv. En adultos se utilizan huesos planos como el esternón. En comparación con las venas periféricas, las venas intramedulares no se colapsan durante la fase de *shock*.

Una característica digna de tenerse en cuenta es que aquellas sustancias que utilicen la vía enteral sufrirán, por regla general, un previo paso por el hígado antes de distribuirse conforme a su particular cinética, y en ese paso pueden sufrir una metabolización que cambie por completo su naturaleza. Esto no sucede con las otras dos vías (aunque en determinadas ocasiones pueda ocurrir), cuya distribución se hará sin ese paso previo por el hígado.

La absorción por vía digestiva es la más frecuente cuando hablamos de intoxicaciones accidentales, suicidas y homicidas. La vía respiratoria o la cutánea son frecuentes en toxicología laboral.

La absorción por vía digestiva presenta una serie de particularidades dignas de tenerse en cuenta. En primer lugar nos encontramos con el estómago, con



un pH fuertemente ácido, que va a favorecer la absorción de ácidos débiles, es decir, aquellos poco ionizados, como es el caso del ácido barbitúrico o del ácido acetilsalicílico. Por el contrario, las bases débiles no se absorben nada o en muy escasa cuantía. Las formas no ionizadas son más liposolubles y, por tanto, atraviesan con más facilidad las barreras. Un ácido débil en un medio ácido se encuentra poco disociado, predominando su forma no ionizada; de ahí su mayor absorción gástrica.

En el intestino delgado, al menos en sus primeras porciones, el panorama cambia espectacularmente. Dado que en su luz el pH se hace más básico, las bases débiles, poco ionizadas en tal medio, se absorben con facilidad, mientras que los ácidos apenas lo hacen.

Tanto los ácidos como las bases fuertes se absorben con mucha dificultad debido, como es lógico, a su gran ionización, que los hace muy poco liposolubles.

En la absorción digestiva intervienen una serie de factores fundamentales como: concentración de la sustancia, superficie de absorción, liposolubilidad del tóxico, tamaño molecular del mismo y su forma de presentación. Existen otros factores que modifican la absorción; entre ellos, destacamos los siguientes:

- Estado de repleción gástrica. A mayor cantidad de alimentos en estómago, más lenta y errática será su absorción por un simple mecanismo competitivo con la superficie de absorción. Comidas ricas en proteínas o grasas retrasan la absorción. Las bebidas carbonatadas favorecen la absorción intestinal al disminuir el tiempo de vaciamiento gástrico debido a la liberación de  $\text{CO}_2$  en el estómago.
- Grado de pH gástrico. En personas aquílicas, sin secreción de ClH gástrico, la absorción gástrica de ácidos débiles se verá muy afectada.
- Recubrimiento de la superficie de absorción por alguna sustancia (es el caso del aceite de parafina y de algunos geles medicamentosos).
- Grado de vascularización. Cuanto mayor sea la vascularización, mayor será la absorción del tóxico y mayor también su rapidez.
- Velocidad del tránsito intestinal. A mayor velocidad de tránsito, menor tiempo estarán en contacto el tóxico y la superficie de absorción. El estado comatoso disminuye la motilidad y retrasa la absorción.
- Formación de compuestos de gran tamaño. Ciertos iones forman hidratos de tal tamaño que su absorción se dificulta notablemente.
- Formación de compuestos con los mucopolisacáridos que recubren el epitelio gastrointestinal.
- Transformación del tóxico por acción de los jugos gástricos, fermentos pancreáticos o del ClH o pepsina gástricos, con formación de compues-

- tos diferentes que pueden tener distintas cualidades que interfieran en su absorción.
- Factores propios del individuo (patología previa concomitante, falta de enzimas, idiosincrasia frente a determinadas sustancias, etc.).
- Interacciones entre diversas sustancias exógenas (el Co disminuye la absorción del Zn; el EDTA y otros quelantes lo hacen con metales pesados, etc.).
- Grado de dilución de la sustancia. A mayor dilución menor será la concentración de la misma y, por tanto, su absorción.
- Tipo de fármaco/tóxico. Los anticolinérgicos, al disminuir el peristaltismo, están más tiempo en contacto con la mucosa, al igual que los bloqueantes ganglionares, analgésicos narcóticos, ácido acetilsalicílico, hierro, barbitúricos, alcohol, opiáceos o isoniazida; la metoclopramida, reserpina o anticolinesterásicos actúan justo al contrario.  
Formulaciones de liberación sostenida de ciertos fármacos, como teofilina, ácido acetilsalicílico y litio, causan un marcado retraso en la absorción y toxicidad.
- Sustancias como ácido acetilsalicílico, glutetimida, hierro y etclorovinol pueden llegar a formar conglomerados (bezoars) que retrasan la absorción.

Por vía digestiva también pueden absorberse tóxicos por medio del transporte activo, aunque este mecanismo apenas tenga importancia. Destacar que hierro y plomo se absorben por este método; el primero unido a la transferrina y el segundo al calcio en presencia de vitamina D.

La vía inhalatoria hace referencia a todas aquellas que tienen lugar en el aparato respiratorio (bronquial o traqueobronquial y alveolar). La absorción por vía respiratoria es típica de los polvos, gases, vapores y, en parte, de muchos líquidos con bajo punto de ebullición que ingresaron en el organismo por vía digestiva.

Los gases irritantes pueden clasificarse, según su grado de solubilidad en agua, como:

- a) Gases solubles en agua, como amoníaco y cloro; producen síntomas de forma inmediata, irritando inicialmente el tracto respiratorio superior.
- b) Gases menos solubles en agua, como dióxido de nitrógeno y fosgeno; producen una irritación menor del tracto respiratorio superior, desarrollando la sintomatología tras un periodo de latencia. Van a afectar primero al tracto respiratorio inferior y al parénquima pulmonar.

Los vapores son líquidos que pasan al estado gaseoso por vaporización a temperatura ordinaria o de ebullición. Cuanto más rápido se produzca esta transición tanto más peligroso será el vapor.

Los polvos son partículas sólidas en suspensión. Dependiendo de su tamaño los clasificaremos en polvos, propiamente dichos (partículas de 100-400  $\mu$ ), nieblas (50-100  $\mu$ ) y aerosoles (< 50  $\mu$ ). Los polvos, por su tamaño, terminan por precipitar en un plazo más o menos breve de tiempo.

Sólo una parte de las sustancias inhaladas llega al alveolo pulmonar. Las fosas nasales van a retener el 50% de las partículas de más de 8  $\mu$ , mientras que si la inhalación es por boca dicha cantidad será de un 20%.

Aunque el espacio localizado entre la fosa nasal y el alveolo es fisiológicamente pasivo, ya que en él no se produce intercambio gaseoso, desde el punto de vista toxicológico es un espacio activo donde pueden absorberse distintas sustancias y otras pueden inactivarse o ser expulsadas por los mecanismos de defensa. Estos mecanismos de defensa son el moco segregado por las células caliciformes y los cilios de las células epiteliales. La presencia de macrófagos en el alveolo tiene como fin destruir las partículas que pudieran llegar al mismo.

La absorción respiratoria se produce fundamentalmente por difusión pasiva. En este caso, hablaremos de presiones parciales del gas o vapor en el alveolo y la sangre, pasando desde el lugar de mayor al de menor presión parcial.

Otro factor que interfiere con la absorción a nivel alveolar es la temperatura, de modo que a mayor temperatura mayor será la solubilidad del gas en sangre.

La absorción de otras sustancias (aerosoles fundamentalmente) se hará por fagocitosis; tras ser fagocitados por un macrófago alveolar pueden pasar al torrente circulatorio junto con éste.

La absorción por vía respiratoria presenta una serie de particularidades, entre las que destacan las siguientes: se trata de una vía relativamente rápida, no existe paso previo por el hígado (no sufriendo, por tanto, metabolización antes de distribuirse), el tóxico se distribuye rápidamente y, debido al trabajo pulmonar constante, la inhalación de nuevo tóxico es contemporánea con la absorción del anterior mientras el sujeto siga en el ambiente contaminado.

La vía cutánea es importante en el medio laboral. La absorción cutánea se realiza a través de la epidermis. Se trata de sustancias capaces de difundir en la misma o a través de las soluciones de continuidad que presenta (folículos pilosos, glándulas sudoríparas y sebáceas).

Las sustancias liposolubles difunden bien a través de este estrato, y, por tanto, su absorción será buena. Las sustancias polares la atraviesan mal, pero, sin embargo, son capaces de unirse a terminaciones proteicas y así absorberse.

Todo lo que suponga una solución de continuidad en la epidermis favorecerá la absorción al ponerse en contacto el tóxico con la dermis, ricamente vascularizada. Heridas, quemaduras o la propia acción cáustica de algunos tóxicos pueden favorecer la absorción.

La inflamación, rubeosis y otras causas que aumentan el flujo dérmico pueden incrementar la absorción del tóxico; por el contrario, la aplicación de hielo o torniquetes retrasan su absorción.

## Distribución de los tóxicos

Una vez absorbido el tóxico, es decir, una vez que llega a la sangre, tiene lugar su distribución. Este proceso conlleva toda una serie de mecanismos, entre los que caben destacar el transporte, paso del tóxico al fluido extravascular (tanto intracelular como extracelular) o tejidos y acumulo de depósitos. Dependiendo de su liposolubilidad, cantidades más o menos importantes del tóxico pueden abandonar la circulación y entrar en otros tejidos, p. ej., en cerebro, hígado y grasa subcutánea. Tras un periodo de tiempo se producirá un estado de equilibrio en el que la concentración del tóxico en sangre se equilibrará con las concentraciones existentes en otros tejidos. En este momento, conociendo la cantidad de tóxico absorbida y su concentración en sangre, será posible calcular el volumen teórico en que el tóxico está distribuido, basado en su concentración en plasma.

El volumen de distribución (Vd) de una sustancia es el hipotético (matemático) volumen de fluido corporal que sería necesario si la cantidad total del xenobiótico se distribuyera a la misma concentración que en plasma. El Vd no representa un espacio fisiológico. El Vd se obtiene dividiendo la cantidad total de xenobiótico presente en el organismo, en cualquier instante, por su concentración en sangre en ese mismo momento.

Puede calcularse por la ecuación:  $Vd = \text{dosis}/C$ .

El Vd se expresa en l/kg o ml/kg; dosis = miligramos o gramos de la sustancia que entran en contacto con el organismo; C = concentración en plasma, expresada en mg/l, g/l o  $\mu$  g/ml.

Sustancias con un Vd elevado pueden persistir en el organismo durante largos periodos de tiempo, aunque tengan un aclaramiento importante.

El volumen aparente de distribución indica la distribución de la sustancia entre los diversos compartimentos corporales, y puede exceder, en mucho, el peso aparente de una persona.

Un Vd = 5-7 l/kg indica que el xenobiótico se distribuye únicamente por plasma, valores de 70 l/kg indican una distribución por todo el agua corporal, mientras que valores superiores a 70 l/kg indican acumulación del mismo en algún tejido con una concentración plasmática pequeña.

El tóxico en la sangre puede transportarse de manera libre, es decir, disuelto en el propio fluido, ligado a proteínas transportadoras o incorporado a células o elementos celulares (plaquetas).

Sólo el tóxico libre puede cruzar la estructura lipoproteica de las membranas y ejercer sus efectos característicos. El tóxico en sangre también puede vehicularse unido a proteínas (proteinopexia), situación en la que no puede pasar la membrana celular, resultando así inactivo. Esta unión se realiza fundamentalmente con la albúmina (sustancias ácidas), alfa-1-glicoproteína (sustancias básicas), aunque también pueden, ciertos tóxicos, unirse a otras proteínas (beta-lipoproteínas, transferrina, ceruloplasmina, etc.). Esta unión a proteínas impide también, por regla general, su paso al compartimento extravascular.

Sustancias con unión a proteínas plasmáticas muy elevada tienen un Vd pequeño.

Existen una serie de factores que pueden modificar esta unión a proteínas o, al menos, el porcentaje de tóxico que se halle unido. En primer lugar, la propia cantidad de proteínas existente; en segundo lugar, que la proteína se halle libre, es decir, no ocupada por otra sustancia con mayor afinidad, y, en tercer lugar, la afinidad del tóxico hacia la proteína que puede hacer que sea una unión muy inestable y transitoria si dicha afinidad es baja. Sobre el primer punto pueden intervenir varios factores que, como el estrés, la inflamación y ciertos procesos sanguíneos aumentan la cantidad de proteínas en sangre, mientras que las hepatopatías, el síndrome nefrótico o la malnutrición la disminuyen.

En el paso al compartimento extravascular intervienen casi los mismos factores que en la absorción, por lo que habrá que tener en cuenta los mismos parámetros, señalando que este tejido vascular posee poros de hasta 30Å que suelen ser utilizados para el paso de sustancias hidrosolubles o polares.

También hay que tener en cuenta que algunos tóxicos requieren hasta tres pasos sucesivos para llegar al interior de la organela donde ejercerán su acción, y que el distinto pH de los diversos fluidos que atravesarán puede condicionar su concentración en tal organela.

La cantidad de tóxico, y su velocidad, que puede entrar en los tejidos está condicionada por los siguientes factores:

- Afinidad del tóxico a proteínas (a mayor afinidad tendrá más dificultad para abandonar el torrente circulatorio).
- Grado de vascularización del tejido (a mayor irrigación mayor será la cantidad de tóxico que pueda acceder al mismo).
- Características propias del tóxico (en función de su concentración, liposolubilidad, etc.).
- Presión hidrostática arteriolar (esta fuerza arrastra el tóxico hacia el compartimento extravascular).

Las sustancias muy liposolubles se van a almacenar y fijar en distintos lugares de la economía humana. Estos tejidos son preferentemente el tejido nervioso y el adiposo. Estos depósitos se comportan, en parte, como espacio biológico.

gicamente inactivo, aunque hay que tener en cuenta que siempre existe un equilibrio entre los mismos y el resto del organismo, y que la sustancia tóxica puede ejercer su acción en ese mismo tejido.

Las sustancias coloidales se localizarán preferentemente en el tejido reticuloendotelial. Las hidrosolubles lo harán dependiendo de la cantidad de agua del tejido, pero no llegarán a acumularse ya que su eliminación urinaria es relativamente rápida al tener este vehículo de excreción una gran riqueza en agua.

Por otra parte, existen ciertos tóxicos que se fijan selectivamente y por afinidad química a ciertos tejidos. Tal puede ser el caso del plomo, flúor, arsénico o monóxido de carbono (los dos primeros lo harán en hueso, el tercero en pelos y uñas y el cuarto en la hemoglobina eritrocitaria).

Hay que distinguir bien el concepto de *acumulación* con el de *órgano diana*. Los digitálicos no se acumulan en miocardio, pero su efecto se realiza preferentemente en dicho tejido. La acumulación está en relación directa con la cantidad de tóxico existente en un determinado tejido. El efecto se halla en relación con el concepto de *órgano diana*. Se define el *órgano diana* como aquel tejido con una mayor susceptibilidad hacia el tóxico que el resto del organismo. El miocardio es el *órgano diana* de la digital, no su lugar de acumulación. Puede darse el caso de que el tóxico se acumule en su *órgano diana*; eso ocurre, p. ej., con el paraquat. El paraquat se acumula en pulmón por varios mecanismos, uno de ellos es un transporte activo dependiente de energía, y es en el pulmón donde ejercerá su acción tóxica más importante, produciendo una fibrosis irreversible del mismo que conducirá a la muerte del sujeto.

Para muchos xenobióticos, la intoxicación crónica secundaria a una distribución alterada se asocia con una mayor gravedad de manifestaciones tóxicas a pesar de poder presentar unos niveles séricos relativamente bajos. Concomitantemente, la inducción metabólica de algunas sustancias permite una eliminación más rápida de las mismas en intoxicaciones crónicas.

## **Biotransformación de los tóxicos**

El metabolismo de una sustancia es su transformación bioquímica. Transformación que tiende a que las sustancias extrañas se conviertan en otras más ionizadas, más polares, más hidrosolubles, menos difusibles y más fácilmente eliminables.

El organismo reacciona frente a la entrada de sustancias extrañas intentando eliminarlas. Dado que el principal sistema de eliminación lo suponen los riñones y la formación de orina, el organismo tenderá a eliminar las sustancias extrañas por esta vía. Si se trata de sustancias hidrosolubles o muy disociadas no hay problema, ya que se eliminan con facilidad. Pero las sustancias liposo-

lubles no se eliminan por la orina; para ello requieren una previa metabolización tendente a transformarlas en hidrosolubles. Además, las sustancias liposolubles pueden reabsorberse tras su filtración glomerular, de ahí la necesidad imperiosa de su metabolización.

La metabolización de estas sustancias tendrá como objetivo introducir en la molécula del tóxico diversas modificaciones químicas que permitan su eliminación por un sistema hidrosoluble. Al mismo tiempo, la modificación de la molécula tiene un segundo objetivo: crear una sustancia atóxica o, al menos, con una toxicidad menor, cosa que no siempre se consigue.

Si enfocamos la biotransformación de los tóxicos desde este último punto de vista, podemos comprobar que el organismo no siempre acierta en sus decisiones. Así, la metabolización de un tóxico puede conducir a la aparición de una sustancia:

- Atóxica.
- Menos tóxica que la primitiva.
- Más tóxica (caso típico del paratión al transformarse en paraoxón; codeína, isopropanol, imipramina, benceno, anilina, metanol).
- De toxicidad diferente (tal como ocurre con el aldehído fórmico, producto de la metabolización del metanol).

Existen una serie de factores que influyen en el metabolismo de una sustancia por parte del organismo que la ha absorbido. Entre ellos podemos citar los siguientes:

#### 1. Edad:

1a) Ancianos: Los ancianos desarrollan toxicofilia secundaria a la alteración de sus factores farmacocinéticos, al policonsumo de medicamentos debido a alteraciones-enfermedades crónicas, unido a un elevado potencial de interacción medicamentosa. Las enzimas metabolizadoras disminuyen con la edad.

Cambios fisiológicos, como un aumento en el pH gástrico, contribuyen a retardar el vaciamiento gástrico. La concentración de proteínas plasmáticas disminuye, especialmente la albúmina sérica, lo que propicia un mayor nivel de fármaco (tóxico) libre. El filtrado glomerular disminuye un 50% entre los 40-80 años de edad.

1b) Niños: En lactantes, durante las primeras semanas de vida, la aclorhidria, las alteraciones del vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal irregular van a dar lugar a una disminución en la absorción de algunas sustancias, como fármacos ácidos (penicilina, sulfonamida, barbitúricos, acetaminofén).

La filtración glomerular incompleta en el recién nacido (10 ml/min/m<sup>2</sup>) alcanza valores del 35-50% en comparación con niños mayores y adultos.

El pH urinario del recién nacido es ácido, lo cual permite la reabsorción de fármacos débilmente ácidos, como penicilina, furosemida, fenobarbital, fenitoína, etc.

2. Sexo. Sustancialmente, el hombre difiere de la mujer en que pesa más, es más alto y tiene una mayor superficie corporal. El agua corporal total es un 40% mayor en el hombre que en la mujer no gestante; sin embargo, durante el embarazo el agua corporal total aumenta un 29-33%. El volumen de agua extra e intracelular es menor en mujeres no gestantes, aumenta con la gravidez, pero se mantiene inferior al volumen que tiene el hombre.

La biodisponibilidad del etanol es mayor en mujeres que en hombres debido, entre otras razones, a una menor actividad de la alcohol-deshidrogenasa gástrica, lo que implica una disminución de la oxidación del etanol y, por tanto, mayor predisposición a las complicaciones agudas o crónicas derivadas de la ingesta etílica.

En relación con las sustancias absorbidas por vía im, tanto los niveles hemáticos como tisulares más bajos se van a presentar en sujetos con mayor masa muscular (generalmente hombres que, además, tienen un mayor volumen sanguíneo).

3. Efectos farmacogenéticos o toxicogenéticos (idiosincrasia del sujeto): acetiladores rápidos, p. ej., mediados por la N-acetiltransferasa.

4. Peso corporal. Sustancias lipófilas se comportan de forma más tóxica en sujetos con una mayor proporción de grasa corporal en relación con su peso.

5. Embarazo. El aumento de progesterona inhibe *in vitro* las enzimas glucuroniltransferasa y sulfoquinasa, así como los procesos de hidroxilación aromática y N-dealquilación. Los anticonceptivos orales, por este mecanismo, aumentan la sensibilidad a los xenobióticos.

La función pulmonar de la embarazada presenta un mayor volumen minuto, intercambiando en ocho horas un mayor volumen de aire, factor de gran importancia a la hora de valorar una serie de parámetros para proteger a las trabajadoras de riesgos potenciales en su medio laboral.

6. Estado de nutrición. Algunos alimentos pueden antagonizar el efecto de ciertos fármacos/tóxicos. Alimentos ricos en piridoxina disminuyen la acción de la levodopa. Grasas, proteínas y calcio favorecen la absorción de plomo. Dietas hipoproteicas mantenidas favorecen la toxicofilia al disminuir los niveles de albúmina y, al mismo tiempo, dan lugar a disminución de las enzimas microsomaes hepáticas que se traducen por disminución de la capacidad metabolizadora.

7. Estado de salud. Los hipertensos responden con más intensidad a los simpaticomiméticos. Enfermedades hepáticas o renales afectan de forma importante la farmacocinética, especialmente lo referente a la eliminación de un



tóxico. La acidosis metabólica potencia la acción de tubocurarina, pero disminuye la actividad de la insulina.

8. Interacciones con otras sustancias (medicamentos o no).

9. Nivel o dosis de sustancia administrada-recibida.

Los procesos de biotransformación pueden, simplificándolos, resumirse en dos grandes fases:

La primera fase —fase transformadora— se caracteriza por la catabolización de la sustancia tóxica por medio de varios procesos transformadores, entre los que destacan: oxidación, reducción e hidrólisis. Estos procesos intentan romper la molécula, abrir los anillos o introducir radicales que modifiquen las características físico-químicas de la sustancia tóxica.

La segunda fase -fase conjugadora o de síntesis- intentará introducir en la molécula distintos grupos que hagan más hidrosoluble la molécula, o bien la hagan más polar, de modo que su eliminación urinaria sea más sencilla. Para ello se le unen diversos grupos, tales como ácido glucurónico, mercaptopurina, grupos SH<sup>-</sup>, grupos metílicos, ácido acético, etc.

Algunas sustancias estimulan a las enzimas que metabolizarán a otras sustancias o a ellas mismas; a estas sustancias se les llama inductores enzimáticos (barbitúricos, meprobamato, etanol, clorpromazina, rifampicina o haloperidol). Por el contrario, existen otras sustancias que inhiben la función de estas enzimas (metilfenidato, cloranfenicol, alopurinol, disulfirán o cimetidina). La inducción enzimática requiere la administración repetida del agente inductor durante varios días o semanas y, una vez iniciada, se mantiene durante 2-3 semanas.

El metabolismo de algunas sustancias puede verse afectado por la cantidad de la misma existente en sangre. En efecto, las enzimas tienen una velocidad máxima, superada la cual no son capaces de metabolizar más sustancia (se mide en mg/hora). Otras sustancias cambian por ello su vida media de manera radical ya que el hígado no es capaz de metabolizar el total del producto existente en sangre y sus enzimas se ven desbordadas.

## **Eliminación de los tóxicos**

Tras haber sido metabolizada una sustancia liposoluble, o sin necesidad de ello las hidrosolubles, y casi desde el mismo momento de su entrada en el organismo, comenzará su eliminación. El organismo se vale de varios mecanismos, destacando uno sobre todos ellos: la eliminación urinaria. Al ser el principal método de excreción, la biotransformación tenderá en todos los casos a facilitar la excreción de las sustancias tóxicas por esta vía, haciéndolas más solubles en agua.

El organismo se vale también de otras vías de eliminación, además de la orina, como son el aire espirado, bilis, secreción gastrointestinal, leche, sudor, saliva, e incluso las lágrimas.

La eliminación urinaria se realiza fundamentalmente a través de la filtración en el glomérulo. Éste permite el paso de sustancias de hasta un peso molecular de 70.000 daltons. Aunque principalmente se filtran sustancias hidrosolubles, también lo hacen las liposolubles; no obstante, éstas se reabsorberán en su mayor parte. Las sustancias unidas a proteínas se eliminan muy poco o nada, ya que el tamaño del compuesto puede superar los 70.000 daltons de peso molecular. Aquellas sustancias cuya unión no es estable se eliminarán mejor, pero no en la cuantía de sustancias que, en sus mismas condiciones, no se unan en forma alguna a proteínas plasmáticas.

A nivel de los túbulos y asa de Henle de la nefrona los tóxicos se comportan de una manera similar a la del resto de los componentes de la orina. Así, algunos tóxicos serán de nuevo reabsorbidos o excretados a tales niveles. Existe un transporte tubular pasivo, ya que se trata de una membrana, que permitirá el paso de sustancias polares o hidrosolubles. También existe transporte tubular activo, dependiente de energía, que permitirá el paso de sustancias que no lo hicieron de otra manera; puede actuar contra gradiente y no dependen del pH de la orina ni de la sangre. El resto del epitelio urinario es prácticamente impermeable al paso de sustancias, por lo que, tras la salida del riñón, la orina no sufrirá variaciones notables en su composición, aunque sí en su concentración.

El pH urinario juega un importante papel a la hora de reabsorber-excretar diferentes sustancias. Así, los ácidos débiles (ácido acetilsalicílico, fenobarbital) se reabsorben mejor en un medio ácido y ven aumentada su eliminación cuando se alcaliniza la orina. Las bases débiles (fenciclidina, anfetamina), por el contrario, se reabsorben mejor en un medio alcalino y consiguen aumentar su eliminación en un medio ácido. Sin embargo, la acidificación de la orina no debe mantenerse durante largos periodos de tiempo ya que conduce a la precipitación de mioglobina en los túbulos renales de pacientes con rabdomiólisis. Se trata, por tanto, de una técnica que debe evitarse en la medida de lo posible y su indicación debe ser muy precisa.

Por vía respiratoria o, dicho de otro modo, por el aire espirado se eliminarán fundamentalmente gases y líquidos muy volátiles.

Por bilis, generalmente tras una metabolización previa, se eliminarán sustancias hidrosolubles (polares) por medio de un mecanismo activo o liposolubles, en cuyo caso sufrirán un proceso de circulación enterohepática.

Por la leche se eliminarán sustancias muy liposolubles, gracias a la riqueza en grasas de este fluido. Por el contrario, por la saliva, lágrimas y sudor se eliminarán sustancias hidrosolubles, aunque por la saliva lo hagan también ciertos metales (Pb, Hg).

Por las secreciones gástricas pueden eliminarse distintas bases débiles, mientras que las secreciones básicas del intestino motivarán la excreción de ácidos débiles.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ansari GA, Kaphalia BS, Khan MF. Fatty acid conjugates of xenobiotics. *Toxicol Lett* 1995; 75(1-3):1-17.
- Ballantyne B, Marrs T, Turner P. *General and applied toxicology*. Abridged edition. Wimbledon, The MacMillan Press, 1995.
- Base de Datos del Servicio de Información Toxicológica. BRS Software Products, Info-pro Technologies Inc. Instituto Nacional de Toxicología. Madrid, 1997.
- Baselt RC, Cravey RH. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. 3.<sup>rd</sup> ed. Chicago, IL, Year Book Medical Publishers, Inc, 1989.
- Bozza Marrubini ML, Ghezzi Laurenzi R, Ucelli R. *Intossicazioni acute. Mecanismi, diagnosi e terapia*. 2.<sup>a</sup> edizione. Milano, Organizzazione editoriale Medico Farmacéutica, 1987.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 3.<sup>rd</sup> ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.
- Budavavi S. *The Merck Index*. 11.<sup>th</sup> ed. Rahway, NJ, Merck & Co, Inc, 1989.
- Cabrera Bonet R, Mencías Rodríguez E, Cabrera Forneiro J. *Toxicología de los psicofármacos*. Madrid, Mosby (División Times Mirror España), 1993.
- Cabrera Bonet R, Mencías Rodríguez E, Mayero Franco L. Toxicocinética y toxicodinámica. *SEMER*, 1991; (140): 15-23.
- Cabrera Forneiro J, Cabrera Bonet. R. *Efectos secundarios y tóxicos de los psicofármacos. Su tratamiento*. Madrid, Roche Ed., 1990.
- Caldwell J. Problems and opportunities in toxicity testing arising from species differences in xenobiotic metabolism. *Toxicol Lett* 1992; 651(9):64-65.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, Elsevier, 1988.
- Ferguson B, Wilson DJ, Schaffner W. Determination of nicotine concentrations in breast milk. *Am J Dis Child*, 1976; 130:837-839.
- Fitton A, Goa KL. Lamotrigine. An update of it's pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995; 50(4):691-713.
- Gilman AG, Goodman LS, Rail TW *et al*. *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 7.<sup>th</sup> ed. New York, MacMillan Publishing Company, 1985.
- Gibaldi M, Perder D. *Pharmacokinetics*. New York, Marcel Dekker Inc, 1975.
- Gilman AG, Rail TW, Nies AS *et al*. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8.<sup>th</sup> ed. New York, Pergamon Press, 1990.
- Goldfrank LR, Flomembaun NE, Lewin NAE *et al*. (eds.). *Goldfrank's Toxicologic emergencies*, 5.<sup>th</sup> ed, Connecticut, Appleton & Lange, 1994.

- González Monclús E. *Psicofarmacología aplicada* 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona, Organon Española, S. A., 1993.
- Gossel T, Douglas Bricker J. *Principles of clinical toxicology*. 3.<sup>rd</sup> ed. New York, Raven Press, 1994.
- Graham MA, Kaye SB. New approaches in preclinical and clinical pharmacokinetics. *Cáncer Suru* 1993; 17:27-49.
- Grandjean P. Individual susceptibility to toxicity. *Toxico! Lett* 1992; 43-51; 64-65.
- Haddad LM, Winchester JF (eds.). *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 2.<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Saunders Company, 1990.
- Harrison TR. *Principles of internal medicine*. 9.<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill PublishingCo., 1980.
- Martindale. *The Extra Pharmacopeia*. 29.<sup>th</sup> ed. London, The Pharmaceutical, 1989.
- Martindale. *The Extra Pharmacopeia*. 31.<sup>th</sup> ed. London, The Pharmaceutical, 1996.
- Mencías Rodríguez E, Cano Sanz A, Cabrera Bonet R. Intoxicación por paraquat. *JANO*, 1993; (1029):61-72.
- Morgan DG, Kelvin AS, Kinter LB *et al*. The application of toxicokinetic data to dosage selection in toxicology studies. *ToxicoJ Pathol* 1994; 22(2):112-123.
- Nilsson R, Tasheva M, Jaeger B. Why different regulatory decisions when the scientific information base is similar?: Human risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 1993;17(3):292-332.
- Puozzo C, Leonard BE. Pharmacokinetics of milnacipram in comparison with other antidepressants. *Intern Clin Psychopharm* 1996; 11(4):15-27.
- Repetto M. *Toxicología fundamental*. 3.<sup>a</sup> ed. Madrid, Díaz de Santos Ed., 1997.
- Ritschel WA. Identification of populations at risk in drug testing and therapy: application to elderly patients. *EurJ Drug Metab Pharmacokinet* 1993; 1S(1):101-111.
- Sax NI, Lewis RJ. *Dangerous properties of industrial materials*. 7.<sup>th</sup> ed. New York, Van Nostrand Reinhold Company, 1989.
- Schardein JL. *Chemically induced birth defects*. New York, Marcel Dekker, Inc, 1985.
- Schuitener B, Coninck B (eds.). *Medicaments et allaitement*. Belgium, Centre Anti-poison, 1992.
- Silvaggio T, Mattison DR. Setting occupational health standards: toxicokinetic differences among and between men and women. *J Occup Med* 1994; 36(8):849-854.
- Sue SJ, Shannon M. Pharmacokinetics of drugs in overdose. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23(2):93-105.
- Viccellio P. *Handbook of medical toxicology*. Boston, Little, Brown & Co., 1993.
- Villanueva Cañadas E. Toxicocinética. En: Gisbert Calabuig JA (ed.). *Medicina legal y toxicología*. 4.<sup>a</sup> ed. Barcelona, Salvat, 1991, 542-556.



## ***Clínica y tratamiento general del intoxicado***

MAYERO LM, BALLESTEROS S, MENCÍAS E

Históricamente se ha venido planteando que el tratamiento de un cuadro tóxico está íntimamente relacionado con su diagnóstico. No obstante, en ocasiones se deben instaurar medidas desconociendo la etiología del mismo. De hecho, en las intoxicaciones hay que tratar al paciente y no al tóxico; las medidas de descontaminación digestiva (a excepción de la aspiración gástrica dentro de la primera hora de la ingesta) no forman parte del protocolo escandinavo, basado en un tratamiento de soporte intensivo.

Dado el aumento progresivo del número de sustancias tóxicas en la sociedad actual, el diagnóstico etiológico de la intoxicación suele ser difícil. A esto se añade la variedad de síntomas con los que se puede manifestar, así como la idiosincrasia del intoxicado (edad, patología previa, predisposición individual, etc.).

No obstante, intentaremos bosquejar una serie de puntos clave:

El primer problema ante un paciente que se presenta en un servicio de urgencias con un cuadro agudo plurisintomático es saber si corresponde a una etiología tóxica.

Pedro Mata consideraba poco útil intentar explicar el diagnóstico de la intoxicación de forma global. Incluso, criticaba a Orfila cuando hacía sus descripciones enumerando las listas de síntomas posibles, lo que complicaba tanto la comprensión teórica como la aplicación práctica. Tardieu, en su momento, quiso trazar una secuencia artificial para diagnosticar un cuadro tóxico; describía la aparición inicial de sintomatología digestiva (tras la ingestión de la sustancia) que se seguía por la afectación, más o menos profunda, de la respiración y del aparato circulatorio y, por último, sintomatología neurológica. Es evidente que pueden existir otras vías de entrada y ser otros los órganos diana del tóxico o, simplemente, los mismos pero en distinto orden cronológico.

Coincidimos con Mata en que hay que *sospechar* una intoxicación cuando un sujeto, estando sano o en estado conocido de salud, se ve de repente y sin causa aparente invadido de malestar, dolores abdominales, movimientos convulsivos, vértigos, delirio, deterioro del estado general, etc., agravándose rápidamente. Evidentemente, toda esta descripción está referida a las intoxicacio-

nes agudas y sigue siendo válida como esqueleto al que se añadirán una serie de matizaciones.

Sospecharemos una intoxicación:

- Siempre, en caso de coma, convulsiones, fracaso hepático o renal agudo, aplasia medular, patología aguda gastrointestinal o insuficiencia respiratoria de aparición brusca.
- Siempre que no haya causa evidente de alteración neurológica o psiquiátrica de cualquier tipo, fiebre, hemorragias, hipotensión, dolor abdominal, erupción cutánea o edema pulmonar.

Una vez orientado el diagnóstico, el siguiente paso será la identificación del tóxico. Ello requerirá una anamnesis al paciente o, si no es posible, a los familiares o acompañantes, insistiendo en los siguientes puntos: tratamientos que sigue, ocupación laboral, circunstancia de la intoxicación (suicida, accidental, etc.), ingesta reciente (alimentos, bebidas, etc.), contactos con insecticidas, humos, gases, productos de limpieza, etc. El perímetro o perimundo en que se encuentra el intoxicado puede aportar datos de gran interés. Los primeros tóxicos a descartar son los que tienen un mecanismo de acción más rápido.

A continuación debemos realizar una completa exploración física a dos niveles:

A) Signos vitales: respiración, pulso, presión sanguínea, temperatura.

B) Por órganos más frecuentemente incriminados en un cuadro tóxico (Tabla 3.1):

- a) *Piel.* Temperatura, color (ictericia, cianosis, eritema), sequedad, diaforesis, púrpura, prurito, piloerección, caída del vello, quemaduras, vesículas, edema, rash, fotosensibilidad, descamación, etc.
- b) *Cabeza y cuello.*
  - *Pelo.* Alopecia.
  - *Ojos.* Ptosis, conjuntivitis, lagrimeo, fotofobia, midriasis, miosis, nistagmus, hemorragia retiniana, papiledema, etc.
  - *Oídos.* Tinnitus, alteraciones del equilibrio, hiperacusia, sordera, etc.
  - *Olfato.* Disosmia, perforación del septo, feto, etc.
  - *Boca.* Salivación, sequedad, alteraciones dentales y gingivales, alteraciones del gusto, olor del aliento, etc.
  - *Cuello.* Rigidez, movimientos anormales, etc.
- c) *Aparato respiratorio.* Coriza, broncoespasmo, laringoespasmo, estridor, disnea, taquipnea, hiperpnea, depresión respiratoria, respiración de Kussmaul, dolor torácico, etc.
- d) *Sistema cardiovascular.* Dolor anginoso, palpitaciones, arritmias, alteraciones tensionales, etc.

**Tabla 3.1.** Orientación diagnóstica del tóxico por la clínica.

<b>Paciente</b>	<b>Tóxico probable</b>
— Niños.	— Aspirina, fluoruro sódico, paracetamol, productos de limpieza.
— Alcohólicos.	— Etanol, glicoles, limpiacristales, metanol.
— Epilépticos.	— Anticonvulsivantes.
— Intento suicida en la ciudad.	— Benzodiazepinas, paracetamol.
— Intento suicida en el campo.	— Herbicidas, insecticidas, raticidas.
— Trabajadores de la limpieza o pintores.	— Disolventes derivados del petróleo, hidrocarburos clorados.
— Agricultores.	— Inhibidores de la colinesterasa, insecticidas clorados, herbicidas.
<b>Olor del aliento</b>	
— Alcohol.	— Alcoholes, fenoles, hidrato de cloral.
— Almondas amargas.	— Cianuro.
— Acetona.	— Alcohol, laca, quitasmaltes.
<b>Piel</b>	
— Seca.	— Atropina.
— Sudoración profusa.	— Ácido acetilsalicílico, <i>Amonita muscaria</i> , organofosforados.
— Hipertermia.	— Alcohol, cianuro, dinitrofenol, síndrome neuroléptico maligno.
— Hipotermia.	— Barbitúricos, benzodiazepinas, etanol, fenotiazinas, nitratos.
— Color rojo cereza.	— Monóxido de carbono.
— Cianosis (sin depresión respiratoria).	— Anilinas, nitratos, nitrobenzeno.
— Ictericia.	— <i>Amonita phalloides</i> , fenotiazinas, paracetamol, tetracloruro de carbono.
<b>Pupilas</b>	
— Midriasis arreactiva.	— Atropina.
— Midriasis reactiva.	— IMAO, monóxido de carbono, simpaticomiméticos.
— Midriasis tardía.	— Botulismo, metanol.
— Miosis.	— Clonidina, fenciclidina, fenotiazinas, nicotina, opiáceos, organofosforados.
— Nistagmus.	— Anticonvulsivantes, etanol, fenciclidina, opioides.



**Tabla 3.1.** Orientación diagnóstica del tóxico por la clínica (*cont.*).**Tensión arterial**

- |                            |   |
|----------------------------|---|
| — Elevada con taquicardia. | — Anticolinérgicos, IMAO, simpaticomiméticos.                                 |
| — Elevada con bradicardia. | — Hipertensión intracraneal (corticoides, ácido nalidíxico).                  |
| — Baja con taquicardia.    | — Antihipertensivos, arsénico, cianuro, nitratos, opioides, organofosforados. |
| — Baja con bradicardia.    | — $\beta$ -bloqueantes, clonidina.  |

**Apáralo respiratorio**

- |                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| — Taquipnea.                      | — Estimulantes del SNC (anfetaminas), gases irritantes o asfixiantes, neumonitis por aspiración. |
| — Respiración tipo Kussmaul.      | — Salicilatos.   |
| — Respiración lenta.              | — Depresores del SNC (barbitúricos, benzodiacepinas, etanol, opiáceos).                          |
| — Broncoespasmo.                  | — Sustancias colinérgicas, irritantes, hipersensibilidad.  |
| — Edema pulmonar cardiogénico.    | — Antiarrítmicos, antidepresivos,  |
| — Edema pulmonar no cardiogénico. | — Cocaína, humos, irritantes, keroseno, morfina, insecticidas organofosforados.                  |

**Sistema nervioso**

- |                    |   |
|--------------------|---|
| — Coma.            | — Cianuro, depresores del SNC (alcoholes, glicoles, psicotropos, opioides), metales pesados, salicilatos, sustancias hipoxemiantes. |
| — Convulsiones.    | — Estricnina, isoniazida.   |
| — Rigidez de nuca. | — Cocaína, estricnina.  |

**Aparato digestivo**

- |   |  |
|---|--|
| — Ausencia de peristaltismo intestinal. | — Anticolinérgicos, perforación por cáusticos, |
|---|--|

*e) Aparato gastrointestinal.* Alteraciones esofágicas (disfagia y odinofagia), náuseas, vómitos, hematemesis, melena, dolor abdominal, diarrea, constipación, ictericia, etc.

*f) Aparato genitourinario.* Insuficiencia renal, hematuria, retención urinaria, alteraciones sexuales, etc.

*g) Sistema nervioso.* Nivel de conciencia (criterios de Glasgow), reflejos,

cefalea, ataxia, fasciculaciones, alteraciones de la conducta (agresividad, agitación, delirio, desorientación, hiperexcitabilidad, paranoia, etc.), parálisis muscular, mialgias, tembor, anestesia, parestesia, etc.

En un tercer escalón se estudiarán las características del agente nosológico: grado de toxicidad, clínica, pronóstico, tratamiento, posibilidad de secuelas, etc. En esta última fase la labor de un servicio de toxicología o la consulta al Servicio de Información Toxicológica resulta básica.

Rasgos clínicos en la intoxicación por algunos productos comunes:

- *Anfetaminas*. Psicosis tóxica, hipertermia, midriasis, hipertensión, agitación, ansiedad, arritmias.
- *Antidepresivos tricíclicos*. Midriasis arreactiva, íleo, taquiarritmias, convulsiones, agitación o depresión neurológica.
- *Digitálicos*. ECG típico (cazoleta digitálica), alteraciones visuales, náuseas, vómitos, delirio.
- *Etilenglicol*. Hipocalcemia, cristales de oxalato calcico en orina, acidosis metabólica, insuficiencia renal.
- *Monóxido de carbono*. Cefalea, náuseas, vómitos, convulsiones, coma, posible afectación de varias personas.
- *Organofosforados/carbámicos*. Sintomatología muscarínica y nicotínica dependiendo de la cantidad absorbida: miosis, fasciculaciones musculares, sialorrea, broncorrea, lagrimeo.
- *Salicilatos*. Fiebre, sudoración, tinnitus, hiperventilación, hipoglucemia, vómitos, agitación, hemorragia, alcalosis respiratoria y acidosis metabólica.

Como exámenes complementarios es interesante determinar: niveles sanguíneos de glucosa, BUN, creatinina, iones ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ), osmolaridad sérica; gasometría arterial, cetonas, anión GAP, actividad de protrombina, metahemoglobinemia, carboxihemoglobinemia, pseudocolinesterasa y colinesterasa (Tabla 3.2).

La determinación del tóxico en sangre únicamente es posible en determinados centros. A esto hay que añadir que las técnicas analíticas están montadas sólo para ciertas sustancias y suelen ser lentas, lo que las hace menos eficaces de cara a enfocar el tratamiento. Para ciertas sustancias es necesario contar con un análisis cuantitativo, incluso a nivel de hospital comarcal: antiarrítmicos, antiepilépticos, antidepresivos, barbitúricos, digoxina, etanol, etilenglicol, litio, metales pesados, neurolépticos, paracetamol, salicilatos y teofilina.

Respecto al *protocolo de seguimiento* del intoxicado, se realizará el ingreso hospitalario del paciente si presenta:

**Tabla 3.2.** Orientación diagnóstica del tóxico mediante diferentes técnicas auxiliares.

### ECG

- |   |   |
|---|---|
| — Taquicardia supraventricular con QRS ancho. | — Antidepresivos tricíclicos.   |
| — QRS estrecho.                               | — Etilenglicol.   |
| — QT largo.                                   | — Fenotiazinas, quinidina.  |
| — Arritmias.                                  | — Anfetaminas, anticolinérgicos, litio, nicotina, teofilina.                          |
| — <i>Torsades de pointes</i> .                | — Amantadina, antiarrítmicos, arsénico, fenotiazinas, flúor, organofosforados, talio. |

### Radiografía simple

- |                          |  |
|--------------------------|--|
| — Sustancias radiopacas. | — Bismuto, carbonato cálcico, cloruro potásico, comprimidos entéricos (algunos), solventes con cloro, sulfato ferroso y otros metales pesados, yodo. |
|--------------------------|--|

### Laboratorio

- |  |   |
|--|---|
| — Acidosis metabólica con aumento del anión GAP.     | — Etilenglicol, hierro, isoniazida, metanol, salicilatos.             |
| — Acidosis metabólica con disminución del anión GAP. | — Bromo, calcio, litio,   |
| — No anión GAP.                                      | — Acidosis tubular renal (metales pesados, tolueno), cloruro amónico. |
| — Acetonemia.  | — Acetona, isopropanol.   |
| — Hipomagnesemia.                                    | — Etanol.   |
| — Hipocalcemia.                                      | — Etilenglicol, flúor.  |
| — Hiperkalemia.                                      | — $\beta$ -bloqueantes, digital.                                      |
| — Hipokalemia.                                       | — Corticoides, diuréticos, salicilatos, teofilina.                    |
| — Hiperglucemia.                                     | — Fenitoina, glucagón, hierro, organofosforados, salicilatos.         |
| — Hipoglucemia.                                      | — ( $\beta$ -bloqueantes, etanol, salicilatos.                        |
| — Aumento CPK.                                       | — Anfetaminas, cocaína, etanol, fenciclidina.                         |

- 
- Coma.
  - Hipotensión arterial (tensión sistólica  $\leq 80$  mm Hg).
  - Hipertensión arterial.
  - Depresión respiratoria ( $PCO_2 > 45$  mmHg o intubado).
  - Ritmo cardíaco no sinusal (incluyendo bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado).

- Alteraciones térmicas.
- Agitación intensa.
- Alucinaciones.
- Convulsiones.
- Alteraciones metabólicas.
- Requerimiento de antidotos o terapia para forzar la eliminación.
- Exposición a sustancias cáusticas o corrosivas, sustancias que produzcan sintomatología diferida o intentos autolíticos.

## TRATAMIENTO

### Medidas generales

#### *Mantenimiento de la respiración*

- *Buena ventilación y vías aéreas libres.* Valorar, si es preciso, la necesidad de intubación profiláctica o terapéutica y oxigenoterapia. Oxígeno hiperbárico: intoxicación por monóxido de carbono con trastornos neurológicos importantes; se ha ensayado también en intoxicaciones por *Amonita phalloides*, cianuro, ergotamina, etanol, quinina, ácido sulfhídrico, tetracloruro de carbono.
- En la *depresión respiratoria* secundaria a una intoxicación se contraindican los analépticos (estimulantes respiratorios centrales tipo anfetaminas, cafeína, picrotoxina) ya que, además de ser ineficaces, se asocian a un aumento de la morbi-mortalidad.
- La *hiperventilación* no suele precisar tratamiento al compensarse por la acidosis metabólica.
- Para prevenir la *broncoaspiración* se coloca al paciente en decúbito lateral izquierdo. No parecen útiles los corticoides, mientras que podría recomendarse el uso de antibióticos.
- En pacientes con *hipersecreción bronquial* resulta eficaz la atropina.
- En *broncoespasmos*: prednisona y/o broncodilatadores.
- Prevenir el *edema agudo de pulmón* evitando la sobrecarga hídrica y vigilando la diuresis.
- Si existe *metahemoglobinemia*: azul de metileno y oxigenoterapia al 100%. La intoxicación por cianuro requerirá EDTA dicálcico-hidroxibalamina (lo único que revierte el bloqueo de la respiración celular).

### ***Mantenimiento de la circulación***

- Coger una vía venosa.
- Evaluación de ECG (monitorización continua en caso de coma y sobredosis por fenotiazinas o antidepresivos tricíclicos) y presión venosa central.
- La *hipotensión* suele ser transitoria y se debe a pérdida del tono vascular periférico. Se tratará con solución salina o Ringer-lactato, 250-500 ml en adultos o 15-20 ml/kg en niños durante 30 min, evitando una sobrecarga hídrica que conllevaría edema pulmonar yatrogénico.

En caso de no obtener respuesta se usan agentes inotrópicos positivos tipo noradrenalina (0,1-1 ( $\mu\text{g/kg/min}$ ), de elección en la intoxicación por  $\alpha$ -bloqueantes (como fentolamina o antidepresivos tricíclicos), o dopamina (10-20 ( $\mu\text{g/kg/min}$ ), ya que muchos tóxicos actúan al deplecionar los depósitos de catecolaminas, bloquear sus receptores u originar depresión miocárdica de forma directa. No excederse en las dosis recomendadas para evitar la necrosis tubular renal yatrogénica por vasoconstricción de arteriolas renales.

- En casos de *hipertensión* manifiesta o sintomática, debido a que los  $\beta$ -bloqueantes pueden producir estimulación  $\alpha$  con aumento paradójico de la presión arterial, se empleará un simpaticolítico no selectivo como labetalol, o bien un  $\beta$ -bloqueante más un vasodilatador: propranolol y nitroprusiato sódico (0,3-2  $\mu\text{g/kg/min}$ ).
  - 1) Si se acompaña de bradicardia refleja o pulso normal: administrar sólo el vasodilatador o un  $\alpha$ -bloqueante selectivo (fentolamina).
  - 2) La fisostigmina, rara vez necesaria, se usa en caso de hipertensión grave por agentes anticolinérgicos.
  - 3) Si la hipertensión es secundaria a un aumento de presión intracraneal se emplearán diuréticos y manitol.
- *Shock cardiogénico* con QRS ancho: solución bicarbonatada y dobutamina.
- *Shock vasopléjico* con gasto cardíaco alto:  $\alpha$ -adrenérgico puro, como epinefrina (no administrar dopamina).
- *Taquicardia sinusal*. Si es leve y debida a agentes simpaticomiméticos: observar o aplicar una sedación inespecífica. Si coexisten síntomas de isquemia miocárdica:  $\beta$ -bloqueantes con o sin un vasodilatador (en función de que exista o no hipertensión), o un bloqueante del calcio. Si la taquicardia es producida por sustancias anticolinérgicas: fisostigmina; cuando es secundaria a hipotensión: fluidoterapia.

— *Taquiarritmias ventriculares*. Corregir los trastornos electrolíticos. En general, serán útiles lidocaína (1-3 mg/kg iv) y fenitoína (5-15 mg/kg iv).

1) Si han sido causadas por antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos (riesgo con absorción > 1,5-2 g o concentraciones plasmáticas > 1 mg/ml) u otros agentes que actúan sobre la membrana: bicarbonato sódico (1-2 mEq/kg en 3 h), lactato sódico o solución salina hipertónica endovenosa. Se contraindica la fisostigmina, ya que la arritmia no es de origen anticolinérgico y podría, además, precipitar una asistolia.

2) Para pacientes con *torsades de pointes* o alargamiento del intervalo QT: sulfato magnésico (2 g iv de forma lenta, en solución al 20% y a pasar en un minuto, seguido de una infusión de 1 mg/min), isoproterenol (1-10 µg/min iv) o marcapasos.

Para 1) y 2): contraindicados los antiarrítmicos clase Ia (quinidina, procainamida, disopiramida) ya que empeorarían el trastorno y ocasionarían anomalías de la conducción al prolongar la duración del potencial de acción y, por tanto, el periodo refractario efectivo.

3) Si la arritmia es causada por digitálicos: anticuerpos específicos (fragmentos Fab) y magnesio.

4) Si se debe a simpaticomiméticos: (β-bloqueantes).

5) Si la arritmia es producida por (β-bloqueantes: glucagón.

6) Si está causada por bloqueantes del calcio: sales de calcio.

— *Bradycardia* con compromiso hemodinámico: atropina (0,01-0,03 mg/kg iv), isoproterenol (1-10 µg/min iv) o marcapasos. Si estos ante una intoxicación por antagonistas del calcio o (β-bloqueantes: sales de calcio y glucagón.

### **Manifestaciones del sistema nervioso central**

— *Depresión del nivel de conciencia*. Antes de conocer los resultados de la glucemia se instaurará tratamiento inmediato con dextrosa o glucosa (niños: al 25%, 2 ml/kg; adultos: al 50%, 1 ml/kg iv). Si el paciente parece malnutrido o alcohólico crónico se administrará previamente tiamina (100 mg). Si no hay respuesta a la glucosa se pautará naloxona (0,01 mg/kg iv, repetible cuantas veces sean necesarias hasta 10 mg) y/o flumazenil (0,1-0,4 mg/h) como procedimientos diagnósticos y terapéuticos. En pacientes comatosos no se emplearán analépticos respiratorios.

- *Excitación neurológica*. Se preferirán las benzodiacepinas a los neurolépticos, ya que no producen hipotensión ni disminuyen el umbral convulsivante.
  - 1) Únicamente en la intoxicación por fenciclidina será útil el haloperidol por ser un antagonista central dopaminérgico.
  - 2) En intoxicaciones por alucinógenos: clopromazina.
  - 3) En intoxicaciones por sustancias anticolinérgicas: fisostigmina.
- *Psicosis tóxica*. Tratar la causa específica (hipoglucemia, hipoxia, etc.). El tratamiento sintomático consiste en administrar haloperidol (0,1-0,2 mg/kg iv en 5 min) o diazepam (0,1-0,2 mg/kg iv en 5 min).
- *Convulsiones*. Diazepam: 0,3 mg/kg iv lenta o 5-10 mg en adultos. Se asociará a fenitoína (20 mg/kg iv lento durante 20 min, hasta un total de 1 g) en intoxicaciones por agentes desestabilizantes de membrana (evidenciable en el ECG porque prolongan el QRS o el QT). También es útil la fenitoína ya que la acción anticonvulsivante del diazepam tarda en producirse 30-60 min. Si no remite la sintomatología: fenobarbital.
  - 1) Las convulsiones por cianuro requieren antidotos específicos.
  - 2) En la intoxicación por isoniazida se empleará piridoxina (tanta cantidad como dosis ingerida o hasta un máximo de 5 g iv en 30 min si aquélla se desconoce) junto con benzodiacepinas.
  - 3) En convulsiones incontrolables que provocan acidosis, rabdomiólisis e hipertermia: agentes curarizantes tipo pancuronium, controlando el EEG; se prefiere este fármaco a la succinilcolina, peligrosa en caso de existir rabdomiólisis.
- *Edema cerebral* originado por anoxia o por toxicidad directa, como en el caso del monóxido de carbono: facilitar hiperventilación, agentes hiperosmolares (manitol al 20%: 0,25-1 g/kg en 30-60 min) y diuréticos (furosemida: 1 mg/kg, hasta 80 mg, con la primera dosis del manitol para evitar el efecto rebote inicial de éste). Los esteroides podrían ser útiles para prevenir el efecto rebote, aunque su eficacia primaria es controvertida. Restringir los líquidos. Evitar la hiperglucemia.

### **Trastornos hidroelectrolíticos**

- *Acidosis metabólica* (pH sérico < 7,25): bicarbonato sódico lentamente.
- *Hiperkaliemia*: alcalinizar la orina con bicarbonato sódico (20 mEq), hasta que el pH sea > 6,5. Además: glucosa e insulina.
- Para la *rabdomiólisis* ha de mantenerse la volemia con diuresis elevada (empleando incluso manitol o furosemida) y alcalina (pH urinario > 7).

### Trastornos de la temperatura

- *Hipertermia*. Se emplearán medidas físicas de enfriamiento, evitando las farmacológicas que son ineficaces y peligrosas si la intoxicación se debió a un agente antipirético. Pueden precisarse fármacos anticonvulsivantes, sedantes o paralizantes tipo benzodiacepinas, evitando las fenotiazinas y butirofenonas que interfieren con la disipación del calor y disminuyen el umbral convulsivante.
- *Hipotermia*. Contribuye al *shock*, acidosis metabólica e hipoxemia. Se emplearán medidas físicas de calentamiento. Con frecuencia se asocia a hipoglucemia, que precisaría administración de glucosa; monitorizar función cardíaca.

### Medidas específicas

Didácticamente se pueden dividir en dos grupos:

#### A) Medidas para que el tóxico salga del organismo

##### A. 1. EVACUACIÓN DEL TÓXICO NO ABSORBIDO

##### A. 1.1. Ingestión

Estadísticamente, la vía de entrada más frecuente es la digestiva (Tabla 3.3).

Antes de evacuar la sustancia tóxica hemos de tener en cuenta: sus características físico-químicas (causticidad, capacidad espumógena, viscosidad, etc.),

**Tabla 3.3.** Distribución de las intoxicaciones según la vía de entrada.

VÍA	Porcentaje de casos (%)	
	Año 1995	Año 1996
Oral	76,1	76,19
Respiratoria	7,31	8,15
Ocular	6,34	5,79
Cutánea	1,9	1,85
Rectal	0,09	0,08
Otras mucosas (bucal, ótica, etc.)	5,68	5,36
Parenteral	1,1	1,22
Desconocido	0,19	0,25
Varias vías	1,28	1,1

Fuente: Servicio de Información Toxicológica (INT).



cantidad ingerida y tiempo transcurrido desde la ingesta. Se averiguará si el intoxicado tomó alimentos, que dificultan la absorción, si lo ingerido es en forma de líquidos (de absorción más rápida), tabletas, preparados entéricos o formulaciones de absorción retardada.

Prescindiremos de estas medidas, únicamente, ante un paciente asintomático, con identidad del tóxico conocida, exposición a una cantidad inferior a la dosis tóxica y transcurrido un intervalo libre de síntomas mayor que el más largo descrito entre la exposición y el pico de toxicidad máxima.

En un estudio reciente se analizaron el tipo de medidas específicas de urgencia instauradas. Así, se determina que, por orden decreciente de frecuencia, fueron: dilución (45,3%), lavado/irrigación (25,4%), carbón activado (9%), purgante salino (7,4%), jarabe de ipecacuana (6,6%) y lavado gástrico (4,1%). Otras técnicas que aumentan la eliminación (forzar diuresis, hemodiálisis, etc.) se aplicaron únicamente en el 0,6%, y los antidotos en el 0,3% de las intoxicaciones. Observamos que técnicas útiles y de escasos efectos secundarios, como el carbón activado y el jarabe de ipecacuana, se emplearon en escasas ocasiones, mientras que sorprende la amplia aplicación de la dilución, que está en muchos casos contraindicada.

## EMESIS

El vómito, si bien no siempre beneficioso, podría ser una medida útil y preparatoria al lavado gástrico.

### Técnicas

- Administración de *agua salada templada* (una cucharada de sal en un litro de agua). La cantidad no debe superar los 5 ml/kg de peso. Hay que tener en cuenta que dosis de cloruro sódico mayores de 2 g/kg en el adulto y de 1 g/kg en niño son tóxicas, causando hipernatremia, convulsiones y lesión intestinal. Por tanto, es un procedimiento que no recomendamos a pesar de estar disponible fácilmente en el hogar.
- *Titilación* del dorso de la lengua y/o faringe. Resulta eficaz únicamente en el 10% de los casos y puede ser peligroso.
- *Jarabe de ipecacuana*. El preparado contiene los alcaloides cefalina y emetina que estimulan el quimiorreceptor medular y, a la vez, producen irritación gástrica directa.

Dosis, según edad:

- > 6 años: 30 ml
- > 1-6 años: 15 ml
- > 9 meses-1 año: 10 ml
- > 6-9 meses: 5 ml

< 6 meses: no indicado

Posteriormente se ingerirá entre medio y dos vasos de agua, en función de la edad, para favorecer la cantidad del vómito. Si con una dosis no se consigue el vómito, se puede repetir a los 15-30 min, que es el tiempo que tarda la ipecacuana en producir efecto.

La emesis se desencadena en el 80-98% de los casos, aunque no tan frecuentemente elimina la sustancia tóxica ya que en el 38% de los pacientes quedan residuos sólidos en estómago. La ipecacuana es más eficaz cuanto más precozmente se administre: disminuye un 67% la absorción de paracetamol cuando se da a los 5 min de la ingesta, y un 21% si es a la hora. En general, recupera el 30% del tóxico-fármaco ingerido.

Sería recomendable que todos los domicilios con niños dispusieran —en el botiquín— de jarabe de ipecacuana.

La ipecacuana no es útil cuando se ingieren sustancias antieméticas. No se indica la administración de leche, porque inactiva los alcaloides del jarabe, ni bebidas carbonatadas que favorecen la distensión gástrica.

Efectos secundarios: diarreas, somnolencia o irritabilidad, diaforesis, fiebre, eritema, hemorragias, aspiración.

Intoxicación: la dosis tóxica del jarabe de ipecacuana es de 105 ml en los niños. Se producen discretos cambios en el ECG, tremor, edema, convulsiones, ligera taquicardia, hipotensión, disnea y dolor precordial. Los casos de rotura esofágica, rotura gástrica o herniación gástrica son raros y se han visto incluso a dosis terapéuticas. Por intoxicación crónica, en pacientes con trastornos de la alimentación, se han descrito arritmias ventriculares, cardiomiopatía reversible (a dosis de 300 ml/semana durante 6 meses), insuficiencia cardíaca congestiva y miopatía periférica.

- Administración de *apomorfina*. 0,07-0,1 mg/kg, vía subcutánea, en dosis única para evitar el efecto depresor acumulativo. Su acción es más rápida que la ipecacuana (en 5 min se suele producir el vómito), más eficaz (95%), pero más potente (vómitos persistentes) y peligrosa (riesgo por su acción depresora opiode central, que se controlaría con naloxona; la acción de la apomorfina dura más tiempo que la naloxona, y ésta no contrarresta el efecto emético prolongado). Sólo se indicará en pacientes adultos no colaboradores, en los que se deba actuar con rapidez. En general, se emplea poco.

### *Indicaciones*

- Ingestas recientes de sustancias sólidas e insolubles o poco solubles en agua.
- Partículas o sustancias que no pasen por la sonda gástrica.

- Dificultad para realizar lavado gástrico (domicilio particular, medio laboral, etc.).
- Adultos, a nivel hospitalario, con intoxicaciones por grandes dosis de sustancias frente a las cuales el carbón activado no es eficaz o que presentan toxicidad diferida.

### *Contraindicaciones*

- Relativas a la situación del paciente:
  - Depresión neurológica, del reflejo faríngeo o laríngeo, por la posibilidad de que ocurra una aspiración.
  - Convulsiones: por el riesgo de aspiración y porque el vómito puede agravar las convulsiones.
  - Ausencia de peristaltismo intestinal: se preferirá el lavado gástrico.
  - Menores de 6 meses: tienen poco desarrollado el reflejo de deglución, por lo que se podría originar una aspiración. Se recomienda el lavado gástrico.
  - Presencia de enfermedad cardiovascular grave, aneurismas, enfisema y otras patologías en las que exista riesgo de hemorragia por rotura vascular (contraindicación relativa).
  - Embarazo: valorar riesgo/beneficio; el jarabe de ipecacuana está incluido en la categoría C de la FDA.
- Relativas a la naturaleza de la sustancia:
  - Ingesta de sustancias que produzcan coma de forma rápida: antidepresivos tricíclicos, barbitúricos de acción rápida, etanol, hipnóticos no barbitúricos.
  - Intoxicación por tóxicos que produzcan convulsiones: alcanfor, antidepresivos tricíclicos, (3-bloqueantes, antagonistas del calcio, cloroquina, codeína, estricnina, fenciclidina, isoniazida, ácido mefenámico, nicotina, organofosforados, propoxifeno. Valorar si la toxicidad de estas sustancias es superior al riesgo de las convulsiones.
  - Ingesta de cáusticos o corrosivos; el retorno del material agravaría las lesiones.
  - Ingesta de derivados del petróleo y disolventes; comporta grave riesgo aspirativo al poseer una viscosidad y tensión superficial bajas.
  - Ingesta de tensoactivos espumógenos; el paso de espuma a vías aéreas puede provocar un síndrome asfíctico.
  - Ingesta de sustancias en las que un retraso en la eliminación causaría toxicidad importante: antidepresivos tricíclicos, cianuro, cocaína, estricnina, isoniazida, opioides (dosis altas).

- Presencia de cuerpos extraños; además de ser ineficaz, la emesis podría ocasionar una obstrucción o aspiración.

#### LAVADO GÁSTRICO

Muy útil al eliminar parte del tóxico, con lo que disminuye la cantidad absorbida. No obstante, sólo elimina cantidades significativas en un pequeño porcentaje de pacientes (p. ej., en el 18% de las intoxicaciones por etanol). En endoscopias posteriores al lavado gástrico se observa que quedan residuos sólidos en el estómago del 55% de los intoxicados. En general recupera un 30% de sustancia; la eficacia mejora si se precede y sigue de una dosis suficiente de carbón activado.

El intervalo para realizar el lavado gástrico no debe sobrepasar las 4 h desde la ingesta: la absorción del tóxico disminuye un 52% cuando el lavado se realiza a los 5 min de la ingesta y un 16% si se realiza al cabo de una hora. Se debe proceder con mayor rapidez si el estómago estaba previamente vacío. En cambio, se dispone de más margen de acción si se han ingerido sustancias sólidas, poco solubles, comidas copiosas o en casos de *shock*, hipotensión y/o coma (Tabla 3.4).

Como norma, es mejor realizar un lavado gástrico inútil que correr el riesgo de dejar en el estómago una sustancia tóxica. Nunca debe realizarse con ánimo de «castigo».

#### *Instrumental y técnica*

Material necesario:

- Sonda nasogástrica (diámetro externo 0,5 cm en adultos, salvo la utilizada para material sólido). Los comprimidos, tabletas, cápsulas o grageas normalmente están diseñadas para que se desintegren rápidamente en el estómago, por lo que el tamaño de la sonda será irrelevante.
- Lubricante.
- Gotas nasales con vasoconstrictor.
- Jeringa de 50 ml (niños) o 100 ml (adultos).
- Recipiente graduado: 1-2 l.
- Líquido de lavado: agua, solución fisiológica (niños), solución de bicarbonato sódico (1,5-2%) o solución específica para el tóxico (azul de Prusia, permanganato potásico, etc.) a temperatura de 25-30 °C. Cantidad: 5-10 l en niños; 10-20 l (en total) en adolescentes y adultos.
- Aditivos neutralizantes: carbón activado, albúmina, leche, aceite vegetal, aceite de vaselina.
- Tela blanca.

**Tabla 3.4.** Intoxicaciones en las que el factor tiempo es fundamental para su valoración y tratamiento.

Factor	Sustancias
1. AUMENTO DEL INTERVALO PARA REALIZAR LAVADO GÁSTRICO	
a) Fármacos que se encuentran en estómago después de 10-12 horas:	Antidepresivos tricíclicos. Quinina. Salicilatos.
b) Fármacos que provocan piloroespasmo:	Morfina, Talio.
c) Fármacos que deprimen la motilidad intestinal:	Anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, atropina, difenoxilato, fenotiazinas). Barbitúricos. Espasmolíticos.
d) Fármacos que forman concreciones:	Barbitúricos. Bromuros. Fenotiazinas. Glutetimida. Hierro. Meprobamato. Salicilatos. Teofilina.
2. ABSORCIÓN RÁPIDA	Formulados <i>rapidis</i> y de absorción sublingual. Furosemida. Isoniazida.
3. ÚTIL LAS DOSIS MÚLTIPLES DE CARBÓN ACTIVADO	
a) Fármacos que actúan en sistema cardiovascular:	Amiodarona. Digtoxina y digoxina*. Diltiazem. Disopiramida. Nadolol. Sotalol.

**Tabla 3.4.** Intoxicaciones en las que el factor tiempo es fundamental para su valoración y tratamiento (*cont.*).

Factor	Sustancias
3. ÚTIL LAS DOSIS MÚLTIPLES DE CARBÓN ACTIVADO ( <i>cont.</i> )	
b) Antimicrobianos:	Cloroquina. Dapsona. Gentamicina. Isoniazida. Metrotexate*. Quinina. Quinidina. Vancomicina.
c) Fármacos que actúan sobre sistema nervioso:	Amitriptilina. Benzodiacepinas (diazepam). Carbamazepina. Clorpropamida. Dextropropoxifeno/Propoxifeno. Doxepina. Fenciclidina. Fenitoína/dilantina. Fenobarbital*. Glutetimida. Imipramina. Meprobamato. Nortriptilina. Paroxetina. Valproico.
d) Antiinflamatorios:	Fenilbutazona. Paracetamol. Piroxicam. Salicilatos*.
e) Otros:	Atrazina. Ciclosporina. Colchicina. Compuestos orgánicos conteniendo metales. Dioxina. Isotretinoína. Pesticidas organoclorados (clordecona). Teofilina*.

**Tabla 3.4.** Intoxicaciones en las que el factor tiempo es fundamental para su valoración y tratamiento (*cont.*).

Factor	Sustancias
4. DISTRIBUCIÓN LENTA (SE INDICA LAVADO INTESTINAL)	Hierro. Litio. Salicilatos. Sulfato de zinc.
5. TOXICIDAD DIFERIDA	
a) Porque se activan metabólicamente:	Cloranfenicol. Etilenglicol. Hidrocarburos clorados. Metanol. Paracetamol. Paraquat. Sustancias metahemoglobinizantes.
b) Porque actúan inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos:	<i>Amonita phalloides</i> y otras setas hepatotóxicas. Determinados antiviricos, antitumorales e inmunosupresores. Podofilina.
c) Porque inhiben ciertos pasos metabólicos:	Antitiroideos, Disulfiram. IMAO. Salicilatos.

\* Sustancias para las cuales el carbón activado es eficaz incluso si fueron administradas endovenosamente.

— Recipientes con *cierre* hermético para enviar el material al laboratorio toxicológico. A estos efectos, puede seguirse la normativa de la OM de 8 de noviembre de 1996 por la que se aprueban las normas para la preparación y remisión de muestras objeto de análisis por el Instituto de Toxicología.

— Aspirador eléctrico con sondas para aspiración laringotraqueal.

— Laringoscopio.

— Fármacos: diazepam, succinilcolina, xilocaína al 1-2%, catárticos.

El paciente estará en decúbito lateral izquierdo y en posición de Trendelenburg, que retardaría la absorción del tóxico. La posición de Trendelenburg se

contraindica tras la ingesta de ciertas sustancias, p. ej.: cáusticos, destilados de petróleo, aceites esenciales. Es preferible que la sonda se introduzca por vía orogástrica en ciertos casos. Se aspira el contenido gástrico para, posteriormente, instilar y aspirar repetidamente el líquido de lavado hasta que salga claro; el hallazgo de fragmentos de comprimidos no da idea de la cantidad eliminada, ya que la mayoría de lo que se ve son los excipientes insolubles; por otra parte, la salida de un líquido claro no garantiza que no queden concreciones o bezoares de determinados fármacos (Tabla 3.4). Parece útil la aplicación de un masaje a nivel epigástrico para facilitar la salida de todo el contenido del estómago. Se mantendrá una aspiración continua en ingesta de sustancias con circulación enterohepática.

El lavado gástrico se debe realizar con intubación en caso de insuficiencia respiratoria, disminución del nivel de conciencia con riesgo de aspiración y sustancias que puedan provocar un deterioro clínico rápido (antidepresivos tricíclicos, antagonistas del calcio, clonidina). Asimismo, la aspiración se dificulta empleando una sonda estrecha.

### *Contraindicaciones*

- *Contraindicación absoluta.* Ingesta de sustancias corrosivas o cáusticas. Sin embargo, algunos autores lo realizan en casos de ingestas importantes de ácidos cáusticos en la primera hora.
- *Ingesta de sustancias cuya aspiración pueda provocar bronconeumonía química,* como derivados del petróleo, disolventes y aceites esenciales. Ésta es una contraindicación relativa, dependiente de la dosis; en caso de ingestas inferiores a 1 ml/kg no sería necesario realizar lavado gástrico. Si la dosis es mayor o es una sustancia muy tóxica (alcanfor, hidrocarburos aromáticos, halogenados o que contengan metales pesados o pesticidas) se debe realizar el lavado gástrico con intubación y manguito endotraqueal ajustado.
- *Ingesta de sustancias espumógenas.* Generalmente son sustancias poco tóxicas y en el caso raro de que sea necesario el lavado, se administrará previamente un antiespumante y se tomarán las medidas de prevención de la aspiración comentadas.
- *Insuficiencia cerebral y síndromes convulsivos.* Si la evacuación gástrica es necesaria se preferirá el lavado gástrico a la emesis, realizado con intubación endotraqueal y protección de vías aéreas.

### *Complicaciones*

Aspiración pulmonar (25% con los antidepresivos tricíclicos), introducción del tubo en tráquea con neumotorax y neumonía, empiema por el carbón activado, neumoperitoneo, espasmo laríngeo, hipoxia, hemorragia digestiva (ero-



siones esófago-gástricas cuando se emplea una sonda de gran diámetro), impactación del tubo en esófago, perforación esofágica o gástrica, aceleración del vaciamiento gástrico hacia intestino, descenso de la temperatura corporal por infusión de una solución del lavado muy rápida y fría, cambios del ECG y arritmias (precisan control antes de iniciar el lavado gástrico, ya que la inserción de la sonda puede desencadenar una respuesta vagal que ocasione una arritmia grave o parada cardíaca).

### CARBÓN ACTIVADO

El carbón activado es una preparación de carbón animal o vegetal activado por pirólisis con posterior aplicación de gas o vapor a alta temperatura, con lo que se consigue una fina red de poros y canales que permiten una mayor superficie de adsorción. Se considera que adsorbe bien una sustancia cuando la unión es superior a 300-500 mg/g. Un preparado de carbón activado es de buena calidad cuando llega a tener una superficie total de 2.000 m<sup>2</sup>/g.

La adsorción del xenobiótico al carbón activado *in vitro* es muy rápida, uniéndose al 90% en un minuto.

Su administración disminuye la morbi-mortalidad, así como el tiempo de estancia en UCI de los pacientes intoxicados y el esfuerzo terapéutico que supone su tratamiento.

En la primera hora postingesta reduce la absorción del tóxico en un 90%, aunque sigue siendo muy eficaz hasta 24 h después en la ingesta de fármacos con liberación sostenida (Tabla 3.4). Si bien la adsorción del carbón con el fármaco es reversible, la cantidad que se desune es pequeña. El gradiente del pH en el tracto gastrointestinal favorece la desorción de los fármacos ácidos, mientras que aumenta la unión de las sustancias básicas. Así, el ácido acetilsalicílico puede adsorberse después de su desorción por el aumento de ionización cuando pasa al medio alcalino del intestino delgado.

### Posología

El carbón activado se toma por vía oral o a través de la sonda nasogástrica u orogástrica, especialmente si existen náuseas o vómitos. Se administrará preferentemente en forma de polvo o comprimidos, para evitar la pérdida de tiempo que supone desintegrar las cápsulas, aunque éstas son también razonablemente eficaces. La capacidad adsorbente del carbón disminuye ligeramente con el consumo de etanol, leche o helados. La acción se dificulta con la comida, aunque ésta retrasa el vaciamiento gástrico de la sustancia, lo que permite un mayor margen de actuación.

Se recomienda una dosis de carga de 1-2 g/kg de peso o la máxima tolerada (25-50 g en niños, 50-100 g en adultos). Cuando se conoce la cantidad de

tóxico ingerida, un cociente carbón: sustancia de 10:1 adsorbe más del 90% de la mayoría de los productos químicos.

Debido a su poder astringente, el carbón activado debe seguirse de la administración de un catártico que potencia su efecto inhibitor de la absorción del tóxico. Hay que tener en cuenta que el carbón activado adsorbe a la mayoría de los laxantes (p. ej., senósidos), impidiendo su acción.

### *Indicaciones*

- Ingestión de una dosis tóxica de cualquier sustancia sobre la que sea eficaz, con algunas advertencias:
  - Se une mejor si el tóxico está disperso en solución que si se presenta en forma sólida.
  - Más útil con sustancias no ionizadas, de tamaño molecular grande (hasta el límite del tamaño de poro del preparado concreto de carbón) y más liposolubles.
  - En la intoxicación por paracetamol se indica administrar carbón activado si no se conoce la dosis ingerida. En caso de que los niveles séricos a las 4 h o posteriores estén en un rango tóxico, se extraerá por sonda nasogástrica antes de administrar N-acetilcisteína oralmente (si se utiliza la vía intravenosa esta medida es innecesaria).
  - Aparentemente útil para malatión y tolbutamina *in vivo*, aunque no lo sea *in vitro*. En la intoxicación por cianuro, cuya unión al carbón es tan sólo de 35 mg/g, al presentar una dosis tóxica muy baja podría ser eficaz a condición de que se administre rápidamente.

### *No utilidad*

- Ingestas de productos corrosivos, sean ácidos o álcalis; además de ser ineficaz como adsorbente, puede inducir el vómito o una perforación y dificultar la visibilidad durante la endoscopia.
- Intoxicaciones por ácido bórico, bromo, DDT, etilenglicol, fluoruro, litio, metanol, metasilicato de sodio, N-metil carbamato, plomo, potasio, sulfato ferroso, tobramicina, yodo.
- Se une poco a los cationes, excepto si están en forma de sales no disociadas como el cloruro mercurioso o unidos a quelantes.
- No es útil en sobredosificaciones de purgantes salinos ni de sustancias insolubles en agua.
- Parece inútil *in vivo* en intoxicaciones por etanol e ipecacuana, aunque *in vitro* sí se adsorbe a estas sustancias.

### *Contraindicaciones*

- Íleo adinámico, signos de obstrucción intestinal, perforación o peritonitis.
- Pacientes comatosos (peligro de broncoaspiración).
- Dificulta la acción de otros fármacos necesarios para el tratamiento del intoxicado.

### *Complicaciones*

Náuseas, vómitos repetidos (especialmente si se ingiere agua después y sobre todo en los niños), diarreas o constipación, aspiración a pulmón con inflamación o fibrosis mínima (se recomienda utilizar formas estériles). Obstrucción o pseudo-obstrucción intestinal e incluso infarto intestinal en pacientes con motilidad disminuida que recibieron dosis múltiples.

Por contacto ocular: abrasiones corneales.

## CATÁRTICOS

Su objetivo es acelerar el tránsito digestivo reduciendo, así, el tiempo de permanencia del tóxico y evitando la posibilidad de absorción de la sustancia no extraída por la emesis o el lavado. Este tratamiento está indicado sobre todo para sustancias sólidas y de absorción lenta, en particular las que bloquean la peristalsis o causan piloroespasma (Tabla 3.4), en asociación con el carbón activado. La administración de forma aislada no aporta beneficios significativos.

### *Posología*

- Purgantes salinos: *Sulfato sódico o magnésico*. Dosis: adulto, 15-20 g en 150-200 ml de agua; en niños, 250 mg/kg. Actúan a las 0,5-3 h de la administración, tanto a nivel de intestino delgado como grueso.
- Purgantes hiperosmolares (son los más recomendados en estudios recientes): 1 ml/kg de *manitol* al 20% o *sorbitol*: adultos, al 70%, 2,8-4,3 ml/kg (máximo de 214 ml), niños, al 35%, 1,4-2,1 ml/kg (máximo 143 ml) en dosis única. Actúan a los 30 min de la administración a nivel de colon y apenas se absorben. El manitol se recomienda en ingestas de sustancias con presencia prolongada en tracto digestivo (metales pesados, talio).
- Otros purgantes: *aceite de castor* para el fenol; *aceite mineral* para las vitaminas liposolubles: dosis de 2-3 ml/kg; pueden asociarse a los anteriores.

### *Contraindicaciones*

- Diarrea importante.
- Obstrucción intestinal, íleo adinámico.
- Perforación, peritonitis, hemorragia gastrointestinal.
- Del sulfato magnésico: insuficiencia renal. Del sulfato sódico: insuficiencia cardíaca. De las formas con fosfatos: ingestas de etilenglicol. Del sorbitol: menores de 1 año; precaución en menores de 3 años.
- Ingesta de sustancias fuertemente irritantes o corrosivas por aumentar el riesgo de lesión o perforación.
- Intoxicación por sustancias que alteran el equilibrio hidroelectrolítico (diuréticos, etc.).

### *Efectos secundarios*

Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea excesiva. El magnesio y el fósforo pueden absorberse incrementando sus respectivos niveles hemáticos y disminuyendo la calcemia. Atención a las dosis múltiples que podrían originar una deshidratación hipernatrémica.

### LAVADO INTESTINAL

Se basa en la administración de grandes volúmenes de una solución electrolítica de polietilenglicol para acelerar el vaciado intestinal. El polietilenglicol es un agente osmótico no absorbible, con escasa degradación y absorción intestinal y rápida eliminación urinaria.

Disminuye un 30-67% la biodisponibilidad de fármacos con formulaciones de liberación sostenida o cubiertas entéricas cuando se administra a las 1-4 h de la ingesta.

Al igual que el carbón activado, es capaz de aumentar la eliminación de las sustancias ya absorbidas.

### *Técnica*

Se administra metoclopramida (2-10 mg) vía oral o iv 30 min antes de la administración de una solución electrolítica de polietilenglicol (solución de Bohm®), por vía oral o bien a través de sonda nasogástrica o nasoduodenal. La mayor eficacia se obtiene posicionando la sonda en duodeno. El ritmo de administración es de 1,5 l/h en el adulto o 20 ml/kg/hora (0,5 l/h) en niños, hasta que el efluente rectal sea claro (4-6 h). En ocasiones debe disminuirse la velocidad de administración del líquido. Como trazador puede darse previamente carbón activado (0,10-0,25 g/kg), lo que permite seguir el ritmo de la evacuación intestinal. Sin embargo, no debe contarse con la eficacia añadida del carbón, ya que la solución desplaza a la sustancia adsorbida por él.

### *Indicaciones*

- Productos químicos o farmacéuticos con liberación sostenida o retardada, sustancias con cubierta entérica.
- Sustancias que no se adsorben al carbón activado (hierro, litio, plomo u otros metales pesados).
- *Body packers* con envolturas íntegras (cocaína o heroína).
- Bezoares o concreciones de fármacos.
- Pilas de botón.
- Ingestas cuantiosas de tóxicos en las que el tratamiento se inicia tardíamente.
- Plantas y setas tóxicas.

### *Contraindicaciones*

Obstrucción o perforación gastrointestinal, íleo, megacolon, hemorragias digestivas.

### *Efectos secundarios*

Calambres abdominales, regurgitación o aspiración, distensión abdominal, vómitos, diarrea, irritación anal, hipercloremia.

## OTRAS MEDIDAS EVACUANTES

### ENDOSCOPIA GÁSTRICA

#### *Indicaciones*

- Eliminación de cuerpos extraños tóxicos, como las pilas de botón que se abren o no atraviesan el píloro.
- Extracción de concreciones de comprimidos.
- Evacuación de grandes cantidades de metales pesados en estómago, visualizados mediante radiografía, en intoxicaciones graves o potencialmente letales.

#### *Contraindicación relativa*

Extracción de paquetes de drogas de abuso (puede ocasionar su ruptura accidental).

### CIRUGÍA

Se realizará gastrostomía, enterotomía o la técnica quirúrgica que corresponda.

### Indicaciones

- Síntomas de toxicidad tras la ingesta y apertura de paquetes de cocaína o heroína.
- Situaciones en las que la endoscopia no tiene éxito o no se localiza la sustancia tóxica.

Para finalizar la exposición de las distintas técnicas de evacuación gastrointestinal, resumiremos algunas comparaciones de tipo práctico.

- El *jarabe de ipecacuana* tiene un papel inmediato:
  - En el hogar, en intoxicaciones asintomáticas, con ingestas accidentales y de toxicidad potencial leve.
  - En niños que tomaron sustancias sólidas o semisólidas (por la dificultad de introducir una sonda grande).
  - En ingestas de sustancias no adsorbibles por el carbón (excepto ácidos o álcalis cáusticos), comprimidos entéricos o de liberación lenta y en aquellos casos en los que el material tóxico no entra por la sonda (trozos de plantas o de setas).
- El *carbón activado* presenta una eficacia superior al jarabe de ipecacuana y al lavado gástrico. Se ha comprobado que tanto el lavado como la inducción de la emesis pueden forzar el vaciado gástrico en intestino. Por ello, estas técnicas serían aplicables con prioridad, únicamente, en caso de sustancias no adsorbibles por el carbón. En la primera hora, la eficacia del carbón es superior a la de la ipecacuana y algo inferior a la del lavado; pasada esta primera hora, la eficacia del carbón activado supera a la del lavado gástrico.
- El *lavado gástrico* se indicará en el paciente comatoso o consciente que se deteriora tras una dosis de carbón activado. Presenta como ventaja sobre la emesis el que no interfiere con los adsorbentes o con antidotos empleados por vía oral. En los adultos, el lavado gástrico con carbón activado es más eficaz que el carbón solo, especialmente en comatosos que se presentan en la primera hora postingesta.

### A. 1.2. Inhalación

La gravedad de un cuadro tóxico por vía respiratoria depende del tóxico en sí, así como de la concentración, temperatura y tiempo de exposición.

Lo inmediato es retirar al sujeto de la fuente de intoxicación, conducirlo a respirar aire puro y aplicarle oxigenoterapia si precisara. La respiración boca a

boca sin protección puede ocasionar la intoxicación del auxiliar, por lo que se debe evitar.

El tratamiento se instaurará antes de obtener los resultados de los métodos diagnósticos: radiografía de tórax, gases arteriales, técnicas analíticas específicas (carboxihemoglobina, metahemoglobina, cianuro, etc.).

Si fuera necesario se adoptarán las medidas terapéuticas generales de un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda. Una forma de eliminar el tóxico son las propias vías aéreas, por lo que resulta doblemente efectivo que exista una buena función respiratoria.

En los cuadros graves con hipoxia importante y subsiguiente afectación del SNC u otros parénquimas, se instaurará el tratamiento correspondiente (ver epígrafe de «Medidas generales»).

Los gases o vapores pueden provocar trastornos irritativos locales en todo el aparato respiratorio que se tratarán sintomáticamente. Hay que tener en cuenta que cuando el agente es soluble en líquidos orgánicos se absorbe y puede acumularse en el organismo, originando clínica sistémica tras un periodo de latencia.

Cuando la intoxicación haya sido producida por sustancias que disminuyen el umbral arritmogénico se evitará el uso de broncodilatadores como epinefrina.

### A. 1.3. Exposición cutánea u ocular

Tras la exposición cutánea u ocular se pueden provocar dos tipos de efectos:

- Lesión directa por acción irritante, cáustica o corrosiva.
- Efectos sistémicos tras la absorción.

#### CONTAMINACIÓN CUTÁNEA

La vía *percutánea* es importante para las sustancias liposolubles; grave en caso de tóxicos de gran potencia (cianuro, anilina, organofosforados, etc.). La absorción se facilita por la secreción grasa y aumenta si la piel está escoriada, desepitelizada o inflamada. En estas situaciones, sustancias de otro modo inocuas pueden comportarse como tóxicas (sulfuro de selenio, compuestos mercuriales y compuestos orgánicos).

#### *Metodología*

- Como primera medida, lavar la zona contaminada con agua durante 10-15 min. Si son sustancias insolubles en agua y vehiculables en solventes oleosos o derivados del petróleo, se empleará agua con jabón repetida-

mente. Algunos autores recomiendan alcohol isopropílico en un triple lavado: agua con jabón/alcohol/agua con jabón.

- Si la piel está irritada o quedan residuos insolubles adheridos se pasará por la zona un algodón empapado con sustancias emulsionantes o aceites cosméticos (leche, detergente, aceites infantiles, etc.), además de realizar el lavado.
- Sustancias que reaccionan violentamente con el agua, como ácido cloro-sulfónico, óxido de calcio, tetracloruro de titanio, etc., se eliminarán mediante cepillado suave.
- Ciertos tóxicos pueden adsorberse al carbón activado, por lo que debe valorarse la conveniencia de realizar su lavado cutáneo por arrastre con una suspensión de carbón activado.
- Tratamiento específico: gluconato cálcico o sulfato magnésico para el contacto con ácido fluorhídrico; gluconato cálcico para el ácido oxálico, aceite mineral para el fenol y sulfato de cobre para el fósforo blanco (es insoluble en agua).

### *Precauciones*

- Prevenir la intoxicación cruzada usando guantes si el tóxico es un pesticida o un cáustico.
- Deshacerse de las ropas contaminadas, especialmente si lo están con insecticidas organofosforados, carbámicos u organoclorados o gases de guerra (introducir en bolsas de plástico y cerrar herméticamente).

### *Contraindicación*

No emplear antidotos químicos ya que pueden producirse nuevas agresiones locales; p. ej., por reacción exotérmica.

## CONTAMINACIÓN OCULAR

### *Metodología*

- Lavado prolongado con agua o con solución fisiológica estéril, con un chorro continuo a baja presión y con los párpados abiertos, durante al menos 10 min si es un ácido cáustico o un hidrocarburo, y 20 min si es un álcali cáustico o sustancia de naturaleza desconocida. Los álcalis cáusticos precisan un relavado periódico horas después del contacto lesivo.
- En el intervalo hasta la consulta médica es conveniente proteger la mucosa dañada con un apósito estéril, siempre y cuando se haya lavado previamente el ojo.
- Si aparece blefaroespasmó después de la irritación ocular, instilar 1-2 gotas de solución diluida de anestésico local (lidocaína al 0,5%).



- Se puede medir el pH en la lágrima (fondo de saco palpebral) tras el lavado y confirmar que oscila entre 5 y 8; en caso contrario debe continuarse con el lavado ocular.
- La lesión conjuntival y corneal se pone en evidencia instilando 1-2 gotas de fluoresceína; sería indicación de consulta oftalmológica.

### *Contraindicación*

Evitar del modo más absoluto los antidotos químicos.

## **A. 1.4. Intoxicación por vía rectal**

La causa más frecuente de intoxicación por esta vía es el error cualitativo o cuantitativo en el uso de supositorios, sobre todo en niños. La actitud inmediata es provocar su expulsión de la ampolla rectal, bien introduciendo un supositorio de glicerina, una canuleta de Micralax® o un enema evacuante de 50-100 ml de agua; eventualmente se puede añadir un catártico salino.

También puede existir un error accidental o posológico en la administración de enemas. En este caso el tratamiento dependerá del agente causal: si se trata de una solución que provoca gases (agua oxigenada) es necesario colocar una sonda rectal alta; en cambio, si son soluciones irritantes se han de diluir a baja presión con agua o con una solución neutralizante.

Evidentemente, si se produce una absorción del tóxico habrá que tratar los trastornos sistémicos que aparezcan.

## **A. 1.5. Intoxicación por vía parenteral o transcutánea**

Habitualmente se produce en los niños por error en la dosis. En los adultos no son raros los accidentes por esta vía con fármacos de uso veterinario o motivados por un cambio de medicación. Otra causa es la equivocación en la vía de administración (un aerosol en vía intramuscular o intravenosa, p. ej.).

El caso más frecuente de inoculación transcutánea es el de la picadura o mordedura de animales. Para su tratamiento ver capítulo «Animales ponzoñosos de la fauna española» de este Manual.

## **A.2. ELIMINACIÓN DEL TÓXICO YA ABSORBIDO**

### **A.2.1. Vía renal**

Una vez absorbido el tóxico puede potenciarse su eliminación por vía renal mediante técnicas que extraigan una fracción significativa, de más del 25% de la dosis, a una velocidad un 25% superior a la detoxificación fisiológica del organismo.

Los métodos empleados son:

#### FORZAR DIURESIS NEUTRA

Teóricamente útil para sustancias que se eliminan primariamente por riñón, con reabsorción tubular importante y con bajos volúmenes de distribución y de unión a proteínas plasmáticas.

En general, la eficacia es mínima y no exenta de riesgo. Se aplicaría para el mismo tipo de sustancias que la hemodiálisis pero, al ser menos eficaz que ésta, no debe sustituirla nunca en las intoxicaciones graves.

#### *Metodología*

Se tratará de mantener un flujo urinario de 3-6 ml/kg/h, vigilando la presión venosa central para evitar una sobrecarga hídrica. La pauta a seguir es: suero salino al 0,9%, 1 l a pasar en 3 h, más 40 mg iv de furosemda.

#### *Indicaciones principales*

- Intoxicación por fenobarbital con:
  - coma y concentración hemática > 750 mg/l
  - concentración hemática > 500 mg/l y acidosis metabólica.
- Para algunos autores su aplicación real, únicamente, sería la intoxicación por bromo o litio, este último bastante controvertido.
- Otros: alcoholes, carbamatos, fenotiazinas, flúor, isoniazida, meprobamato.

#### *Contraindicaciones*

- *Shock*, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial grave, edema pulmonar.
- Alteraciones del equilibrio hídrico o electrolítico (hipokaliemia).
- Edema cerebral, síndrome de secreción inadecuada de ADH.
- Insuficiencia renal orgánica previa o secundaria al cuadro de intoxicación (*A phalloides*, paraquat).
- Intoxicaciones con peligro de desarrollar rabdomiólisis (anfetaminas, anfetaminoides, fenciclidina).

#### ALCALINIZACIÓN URINARIA

Es posible aumentar la excreción a nivel del túbulo renal o bloquear a ese nivel la reabsorción. Se trata de inhibir la reabsorción tubular pasiva modificando el pH urinario. Esto haría a las moléculas más polares, con lo que se impide que atraviesen las membranas, reabsorbiéndose. Son técnicas que aceleran la eliminación urinaria, pero no varían la eliminación total.

En el caso de la alcalinización urinaria, la idea es mantener un pH urinario entre 7,5 y 9.

### *Metodología*

- En bolus: 1-2 mEq/kg de peso de bicarbonato sódico mezclado en dextrosa al 5% (15 ml/kg), a pasar en 3-4 h. Puede darse otro bolus de 0,5 mEq/kg.
- De forma continua: 44-88 mEq de bicarbonato sódico en 1 l de solución salina al 0,45%, a pasar a una velocidad de 250-500 ml/h.

### *Indicaciones*

- Intoxicaciones por ácidos débiles: barbitúricos y salicilatos.
- Intoxicación por ciertos herbicidas, como el 2,4-diclorofenoxiacético.
- Intoxicación por antidepresivos tricíclicos: la alcalinización del suero disminuye los efectos cardiotóxicos.

No obstante, en los casos graves será más eficaz la hemodiálisis; así, se evita el peligro de desencadenar un edema pulmonar y/o cerebral.

### ACIDIFICACIÓN URINARIA

Se basa en mantener un pH urinario de 4,5-5,5. Esto se consigue con 0,2 g/4 h de ácido ascórbico, iv u oral; también se puede utilizar cloruro amónico.

### *Indicaciones teóricas*

Intoxicación por bases débiles: anfetaminas, fenciclidina.

### *Contraindicaciones*

- Rabdomiólisis (incrementa la nefrotoxicidad).
- Mioglobinuria.
- Insuficiencia hepática, en el caso del cloruro amónico.

Actualmente, es una técnica en desuso; no se recomienda en ninguna ocasión.

### **A.2.2. Vía rectal**

La eliminación del tóxico ya absorbido se consigue con dosis repetidas de carbón activado suministrado por vía oral. Así, se disminuye la disponibilidad de fármacos administrados tanto por vía endovenosa (en un 30% cuando tienen circulación enterohepática o enteroentérica), como por vía intraperitoneal u oral.

El carbón activado administrado de esta forma actúa como una diálisis peritoneal al atraer y fijar los fármacos libres circulantes en plasma. La eficacia depende de la cantidad del tóxico que pasa a la luz gastrointestinal, la importancia

del aclaramiento intestinal respecto al total, la capacidad adsorbtiva del carbón, la dosis y la pauta.

Es muy eficaz cuando se trata de sustancias con bajo volumen de distribución y de unión a proteínas plasmáticas y larga vida media de eliminación.

### *Metodología*

- El carbón activado se administra a dosis de 0,25-0,5 g/kg de peso a las 2, 4, 8 y 12 h postingesta.
- No todas las tomas de carbón se seguirán de un catártico, sino únicamente la primera dosis o cada 12-24 h para evitar el peligro de deshidratación, hipernatremia o distensión abdominal.
- Es más segura la administración del carbón activado de forma continua, mediante sonda, que en bolos grandes.

### *Indicaciones*

- Sustancias que presentan circulación enterohepática (véase Tabla 3.4, punto 3).
- Para algunos autores, la eficacia en las intoxicaciones por fenitoína, fenobarbital y teofilina no está probada. El tratamiento de soporte en los dos primeros casos y la hemoperfusión en el tercero serían las pautas de elección.

## **A. 2.3. Medidas extrarrenales**

Aparte de las indicaciones específicas de cada técnica, este tipo de medidas deben considerarse cuando la dosis del tóxico sea muy elevada y/o en las edades extremas de la vida para reducir el riesgo de complicaciones. En cambio, no se aplicarán si existe un antídoto eficaz (p. ej., opiáceos), toxicidad potencial escasa, irreversible o inmediata, o cuando se trata de citotóxicos de acción rápida (p. ej., cianuro).

### **HEMODIÁLISIS**

Para que la hemodiálisis sea útil, la sustancia tóxica debe caracterizarse por tener un bajo peso molecular (< 600 daltons), escasa unión a proteínas plasmáticas (< 50%), baja liposolubilidad (alta hidrosolubilidad), escaso volumen de distribución (< 1 l/kg) y posibilidad de atravesar la membrana dializadora.

Es una técnica más rápida y eficaz que la diálisis peritoneal, aunque más difícil de realizar y requiere personal más especializado.

### *No recomendada*

- Cuadro tóxico provocado por anfetaminas, antidepresivos tricíclicos, benzodiacepinas, cocaína, cianuro, digoxina, glutetimida, fenotiazinas, procaína, quinina.
- Controvertido: etclorovinol e hidrato de doral.

### *Contraindicaciones*

- *Shock* (por la inestabilidad hemodinámica).
- Coagulopatías.

### *Complicaciones*

Infección, trombosis venosa, leucopenia, hipoxemia, hipotensión, desequilibrio electrolítico, embolia gaseosa y hemorragia.

## HEMOPERFUSIÓN

Es potencialmente superior a la hemodiálisis debido a que su efectividad no se limita tanto por la permeabilidad del tóxico, su liposolubilidad, peso molecular o unión a proteínas plasmáticas. En cambio, sí queda limitada por el volumen de distribución. La eficacia de la hemoperfusión dependerá, asimismo, de la afinidad de la sustancia por el adsorbente.

### *Metodología*

La sangre se filtra a alta velocidad desde un catéter arterial, a través de carbón activado microencapsulado (depura sustancias con peso molecular de hasta 5.000 daltons) o de resinas intercambiadoras de iones, y retorna por un catéter venoso. Actualmente, las resinas son no amónicas; el tipo Amberlite XAD-4 posee mayor superficie y menor diámetro de poros, gran atracción por las sustancias liposolubles y depura sustancias con peso molecular de hasta 2.000 daltons.

### *Contraindicaciones*

Similares a la hemodiálisis:

- Coagulopatías.
- Contraindicaciones para la heparinización.
- *Shock* cardiogénico.

### *Complicaciones*

Trombocitopenia, hemorragias, hemolisis, infección, hipotensión, hipoglucemia, hipocalcemia.

*Indicaciones de la hemodiálisis y hemoperfusión*

- Relativas al paciente:
  - Intoxicaciones graves con signos vitales anormales, especialmente: depresión neurológica con hipoventilación, hipotermia y/o hipotensión.
  - Intoxicaciones con insuficiencia renal, inestabilidad cardiopulmonar o térmica.
  - Insuficiencia hepática si la sustancia se metaboliza en el hígado.
  - Deterioro clínico progresivo a pesar de un tratamiento de soporte intenso.
  - Coma prolongado complicado por neumonía por aspiración, neuropatía periférica o enfermedad de base importante.
- Relativas a la sustancia:
  - Indicación clínica: *Amonita phalloides*, digitoxina, disopiramida, quinidina, L-tiroxina.
  - Niveles sanguíneos o ingestas potencialmente letales.
  - Intoxicación por sustancias con toxicidad retardada como paraquat o paracetamol.
  - Sustancias que no se adsorben al carbón activado o que se metabolizan a un compuesto más tóxico, como metanol (niveles > 500 mg/l) o etilenglicol (> 500 mg/l).
  - Intoxicación por metales pesados tratados con quelantes, en presencia de insuficiencia renal.
  - En general, se recomienda para intoxicaciones que provoquen complicaciones que requieran un importante y no totalmente eficaz tratamiento de soporte:
    - Ácido bórico.
    - Fenobarbital: niveles plasmáticos > 100 mg/l.
    - Teofilina: niveles > 60 µg/ml a las 4 h postingesta; o 30-60 µg/ml cuando existan criterios clínicos de gravedad.
  - Intoxicaciones en las que se prefiere la hemoperfusión: colchicina, diazepam, digital, etclorvinol (niveles > 150 mg/l), fenitoína, glutetimida (40 mg/l), hidrato de cloral, imipramina, meprobamato (100 mg/l), metacualona (40 mg/l), nortriptilina, organofosforados, intoxicación paralítica por moluscos, tetracloruro de carbono, tricloroetanol (50 mg/l).
  - La hemodiálisis es preferible en intoxicación por: bromuros (12 mEq/l), etanol (4 g/l), alcohol isopropílico (0,4 g/l), procainamida (0,02 g/l), salicilatos (0,9 g/l), talio (0,5 mg/l) (Tabla 3.5).

**Tabla 3.5.** Elección entre hemodiálisis o hemoperfusión en determinadas intoxicaciones.

Hemodiálisis	Hemoperfusión
Bromo	Antidepresivos ?
Etanol	Barbitúricos
Etilenglicol	Etclorovinol
Litio	Fenitoína
Metanol	Glucósidos digitálicos ?
Salicilatos	Glutetimida
	Hipnóticos no barbitúricos
	Meprobamato
	Metacualona
	Paraquat
	Teofilina
	Tricloroetanol

Tomado de Haddad LM, Winchester JF, 1990.

## DIÁLISIS PERITONEAL

### *Indicaciones*

- Presenta las mismas indicaciones que la hemodiálisis, pero es un 80-90% menos eficaz que las dos técnicas descritas anteriormente.
- Se prefiere en:
  - Niños pequeños.
  - *Shock*.
  - Diátesis hemorrágica.
  - Si no se dispone del material y personal para realizar la hemodiálisis.

### *Contraindicaciones*

- Cirugía abdominal reciente.
- Peritonitis local o adherencias extensas.

### *Complicaciones*

Infección, lesión de órganos intra-abdominales, peritonitis, hipoventilación, hipotermia, hiperglucemia, pérdida de proteínas.

## EXANGUINO TRANSFUSIÓN

Consiste en extraer un volumen de sangre y reemplazar el plasma por una solución proteica. Es menos eficaz que la hemodiálisis o la hemoperfusión.

### Indicaciones

- Lesión hepática grave (*Amanita phalloides*, fósforo o hierro).
- Presencia de gran destrucción globular:
  - Hemolisis aguda tóxica importante (arsenamina, plomo).
  - Metahemoglobinemia > 40% que no responde al azul de metileno (anilina, bromatos, nitratos, nitritos, nitrobenzeno, sulfanilamida, etc.) o por cloratos.
- Niños: intoxicaciones por difenhidramina a concentraciones masivas o sustancias no dializables.
- Eficaz en intoxicaciones por benceno, cianhídrico y cianuros, fósforo.
- Intoxicaciones por teofilina en neonatos: disminuye rápidamente los niveles hemáticos, aunque en escasa cuantía. En estos casos, no se indica el carbón activado puesto que podría ocasionar una enterocolitis necrotizante, aunque se ha empleado sin problemas bajo control estricto del peristaltismo intestinal. La exanguinotransfusión debe hacerse de forma repetida para que sea eficaz.

### Complicaciones

Reacciones debidas a la transfusión, hipotermia y trauma por la canulación del vaso sanguíneo.

### PLASMAFÉRESIS

La plasmaféresis se basa en extraer la sangre y reemplazar el plasma con cristaloides. Es útil para sustancias con alta unión a proteínas plasmáticas, pero su eficacia se condiciona por el volumen de distribución y el recambio intercompartimental.

### Indicaciones

- Hemolisis tóxica masiva; elimina la hemoglobina libre, la sustancia tóxica y los catabolitos. No obstante, aclara volúmenes plasmáticos menores.
- Sustancias que no pueden eliminarse por vía renal o diálisis, como en el caso de la intoxicación por digitoxina, aunque sólo extrae el 10% de la misma.
- Intoxicaciones por aluminio, *Amanita phalloides*, clorato de sodio, paraquat, paratión, L-tiroxina.



### *Complicaciones*

Infección, reacción alérgica, hipotermia, hemorragias, hepatitis, neumotorax, síndrome de distrés respiratorio del adulto, arritmias, convulsiones, hipocalcemia y alteraciones de la volemia.

### **DIALISIS LIPÍDICA**

Se realiza empleando aceite de soja en el lado del dializado. Se emplea para extraer sustancias liposolubles como el alcanfor o la glutetimida.

## **B) Inhabilitación de la acción tóxica**

### **B.1. NEUTRALIZANTES**

La neutralización del tóxico se puede realizar cuando éste se encuentra en el tracto digestivo, fundamentalmente en estómago, sobre superficies cutáneas o sobre mucosas. Esta actitud terapéutica tiene carácter preventivo de la intoxicación. No obstante, está condicionada por el conocimiento de la naturaleza del tóxico, ya que las sustancias a utilizar deben ser específicas para el mismo. No existe un neutralizante universal. La fórmula con carbón activado, magnesias calcinada y tanino no sería recomendable ni siquiera en casos de urgencia. El tanino es tóxico e interfiere con el carbón activado. El óxido de magnesio neutraliza los ácidos con extrema rapidez, pudiendo originar daño térmico.

### **DILUCIÓN**

Es una variante de la neutralización que disminuye la acción local del tóxico.

### *Metodología*

La administración de líquidos no debe ser excesiva: nunca más de 5 ml/kg (30 ml) en niños o de 250 ml en los adultos, ya que se favorecería la evacuación del contenido del estómago. Se puede conseguir con agua o soluciones amiláceas o albuminosas.

### *Indicaciones*

- Ingesta de tóxicos irritantes digestivos.
- Favorecer la eliminación de otras sustancias mediante emesis o lavado gástrico posterior.

### *Contraindicaciones*

Resto de intoxicaciones, ya que aumenta el vaciado gástrico y la superficie de absorción. Asimismo, facilita la disolución de las formas medicamentosas incrementando su absorción.

Se ha comprobado que disminuye la  $DL_{50}$  de pentobarbital, cianuro potásico y fluoruro sódico en animales de experimentación.

#### NEUTRALIZACIÓN QUÍMICA

El ejemplo más demostrativo es la acción de los ácidos anulando el efecto cáustico de los álcalis y viceversa. Su empleo es totalmente discutible por la reacción exotérmica que producen y que agravaría las lesiones, por lo que se contraindica formalmente.

#### DESCOMPOSICIÓN OXIDATIVA

Ciertos tóxicos se descomponen y pierden sus propiedades tóxicas por oxidación. Como oxidante se emplea el permanganato potásico al 1/5.000. Es útil en intoxicaciones por cianuro y estricnina.

#### PRECIPITACIÓN

Mediante este mecanismo actúan gran número de neutralizantes que dan lugar a la insolubilización del tóxico, impidiendo su absorción. Como ejemplo práctico figuran: hexacianoferrato férrico potásico o azul de Prusia con el talio y cobre; sulfato magnésico al 5% con el bario; gluconato calcico con el flúor y los oxalatos; bicarbonato sódico al 1% con el hierro; almidón al 10% con el yodo.

#### ADSORCIÓN

Adsorción física del tóxico en la superficie del neutralizante.

El más usado es el carbón activado, ya descrito. En los casos de intoxicaciones por paraquat y diquat se puede sustituir por *tierra de Fuller o de diatomeas*, siempre que se administren de forma precoz tras la ingesta (ver capítulo de «Plaguicidas»).

Las *arcillas intercambiadoras de cationes* se unen sólo a las moléculas en forma de catión, con las que compiten, evitando su acción lesiva. Entre ellas figura el sulfonato de poliestireno sódico, útil para las hiperkaliemias y la intoxicación por litio. Existen resinas *intercambiadoras amónicas*, algunas de las cuales, como la colestiramina y el colestipol, se unen también a las formas neutras. Disminuyen la absorción de digitoxina, digoxina y derivados y se unen, además, a amiodarona, cloroquina, ácido flufenámico, glipizida, hidroclorotiazida, hidrocortisona, ácido mefenámico, paracetamol, piroxicam, propranolol y warfarina. La colestiramina se une a varios hidrocarburos, pero únicamente si se administran a la vez.

## RETRASO DE LA ABSORCIÓN

La parafina líquida es efectiva en la intoxicación por hidrocarburos y aguarás; actúa como emoliente y suaviza la irritación gástrica. Al mezclarse con el tóxico aumentan su viscosidad, con lo que disminuye la absorción. Por su acción catártica leve favorece, asimismo, la eliminación fecal de la sustancia.

## B.2. ANTÍDOTOS

Los antídotos tienen como objeto contrarrestar la acción del tóxico ya absorbido, tanto en el torrente sanguíneo como en los tejidos. De acuerdo con su mecanismo de acción, se clasifican en:

### Químicos

La combinación con el tóxico da lugar a un compuesto atóxico. P. ej., azul de metileno y nitritos con la metahemoglobina.

### Quelantes

Compuestos que se unen a los metales y metaloides formando complejos solubles, no iónicos y, en general, de toxicidad disminuida o nula (ver capítulo «Farmacología Toxicológica»).

- BAL: útil en intoxicaciones por antimonio, arsénico, bismuto, cromo, mercurio, níquel, oro y plomo.
- Deferroxamina: se une al hierro, con lo que evita que éste penetre en los tejidos.
- EDTA calcico disódico: en sangre intercambia su calcio por iones metálicos para formar un compuesto más estable, virtualmente no iónico y soluble en agua que se elimina fácilmente por orina. Está indicado en intoxicaciones por metales pesados como plomo, zinc, cromo y sustancias radiactivas.
- EDTA dicobalto: forma complejos con los cianuros.
- N-acetil-d-penicilamina: útil en intoxicaciones por hierro y mercurio.
- Penicilamina: en intoxicaciones por cobre y plomo. Su eliminación requiere control exhaustivo ya que puede provocar un síndrome nefrótico.

### Sustitutivos

Por intermedio de reacciones diversas, estos antídotos, corrigen los trastornos metabólicos producidos por el tóxico. P. ej., ácido folínico para los antifólicos; alcohol etílico para metanol y etilenglicol; glucosa para la insulina; vita-

mina K para los anticoagulantes tipo dicumarol; sulfato de protamina para la heparina, etc.

## Biológicos

Algunas toxinas tienen carácter antigénico (toxina botulínica, toxinas de serpiente, principios activos de hongos, etc.), por lo que se puede obtener un antisuero específico para neutralizar biológicamente sus efectos. Acción similar tienen los anticuerpos antidigital y anticolchicina.

## Fisiológicos

Estos antidotos se denominan antagonistas ya que, sin destruir el tóxico, anulan sus efectos nocivos. Ejemplos de antidoto-tóxico específico: atropina-inhibidores de la colinesterasa; fisostigmina-anticolinérgicos; flumazenil-benzodiazepinas; isoproterenol- $\beta$ -bloqueantes; naloxona-opiáceos (ver capítulo de «Farmacología Toxicológica»).

## BIBLIOGRAFÍA

- Aji DY. Haemoperfusion in *Amonita phalloides* poisoning. *J Trop Pediatr* 1995; 41: 371-374.
- Andersen JB, Sorensen BU, Andersen LI. Digoxin poisoning treated with Digibind. *UgeskrLaeger* 1996; 158: 2262-2264.
- Aldrighetti L. Intestinal occlusion in cocaine-packet ingestión. *Minerva Chir* 1993; 48: 1233-1237.
- Aposhian HV. Mobilization of heavy metáis by newer, therapeutically useful chelating agents. *Toxicology* 1995, 97: 23-38.
- Balzan MV, Agius G, Galea Debono A. Carbón monoxide poisoning: easy to treat but difficult to recognise. *Postgrad Med J* 1996; 72: 470-473.
- Baud F, Bariot P, Riov B. *Les Antidotes*. Paris, Ed. Masson, 1992.
- Bhattacharya R, Pant SC, Kumar D *et al*. Toxicity evaluation of two treatment regimens for cyanide poisoning. *J Appl Toxicol* 1995; 15: 439-441.
- Bironneau E. Hemodiafiltration in pentobarbital poisoning. *Ren Fail* 1996; 18: 299-303.
- Bozza Marrubini ML, Ghezzi Laurenzi R, Ucelli P. *Intossicazioni acute. Meccanismi, diagnosi e terapie*. 2.<sup>a</sup> ed. Milano. Organizzazione Editoriale Farmacéutica, 1987.
- Cabrera Bonet R, Mencías Rodríguez E, Cabrera Forneiro J. *Toxicología de los psicofármacos*. Madrid, MOSBY, 1993.
- Camacho JA. Intoxicación por organofosforados y paraquat: a propósito de catorce casos. *Rev Clin Esp* 1995; 295: 623-626.

- Christiansson LK, Kaspersson KE, Kulling PE *et al.* Treatment of severe ethylene glycol intoxication with continuous arteriovenous hemofiltration dialysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33: 267-270.
- De Groôte J, Van Steenberghe W. Paracetamol intoxication and N-acetylcysteine treatment. *Acta Gastroenterol Belg* 1995; 58: 326-334.
- Dretchen KL, Henderson TR, Raines, A. Calcium channel blocking agents in the management of acute anticholinesterase poisoning. En: Ballantyne B, Marrs TT (eds.). *Clinical and experimental toxicology of organophosphates and carbamates*. Londres, Butterworth-Heinemann Ltd, 1992.
- Ellenhorn M, Barceloux D. *Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, Elsevier, 1988.
- Farrar HC, Herold DA, Reed MD. Acute valproic acid intoxication: enhanced drug clearance with oral activated charcoal. *Crit Care Med* 1993; 21: 299-301.
- Flora SJ, Bhattacharya R, Vijayaraghavan R. Combined therapeutic potential of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid and calcium disodium edetate on the mobilization and distribution of lead in experimental lead intoxication in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 25: 233-240.
- Gehrke JC, Watling SM, Gehrke CW *et al.* *In vivo* binding of lithium using the cation exchange resin sodium polystyrene sulfonate. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 37-38.
- Goldfrank LR, Flomembaun NE, Lewin NA *et al.* (eds.). *Goldfrank's toxicologic emergencies*, 5.<sup>th</sup> ed. Norwalk, Connecticut, Appleton & Lange, 1994.
- Gossel TA, Bricker JD. *Principles of clinical toxicology*. 3.<sup>th</sup> ed. New York, Raven Press, 1994.
- Gueye PN. Empiric use of flumazenil in comatose patients: limited applicability of criteria to define low risk. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 730-735.
- Haddad LM, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Philadelphia, Saunders Company, 1990.
- Hassig SR. Effects of PEG-electrolyte (Colyte) lavage on serum acetaminophen concentrations. A model for treatment of acetaminophen overdose. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1395-1401.
- Khoury S, Odeh M, Oettinger M. Deferoxamine treatment for acute iron intoxication in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 756-757.
- Koppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicol* 1993; 31: 1513-1540.
- Leblanc M. Lithium poisoning treated by high-performance continuous arteriovenous and venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 365-372.
- Lin JL, Lim PS, Lai BC *et al.* Continuous arteriovenous hemoperfusion in meprobamate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31: 645-652.
- LitovitzT, HolmKC, BaileyKM *et al.* 1991 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collecting System. *Am J Emerg Med* 1992; 10:452-469.
- Malbrain ML. A massive, near-fatal cocaine intoxication in a body-stuffer. Case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 1994; 49: 12-18.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. *Toxicología clínica*. Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, 1993.

- Mata P. *Medicina legal y toxicología* Madrid, Ed. Carlos Bailly-Bailliere, 1874.
- Meier J, White J. *Handbook of clinical toxicology of animal venoms and poisons*. Boca Ratón CRC Press, 1995.
- Mencías Rodríguez E, Cano Sanz A, Cabrera Bonet R. Intoxicación por paraquat. *JANO* 1993; 1029:61-72.
- Minden SL, Bassuk EL, Nadler SP. Lithium intoxication: a coordinated treatment approach. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 33-40.
- Mydkik M. Hemoperfusion with Amberlite XAD-4 in acute theophylline poisoning. *Cas Lek Cesk* 1995; 134: 145-146.
- Noji EK, Kelen GD. *Manual of toxicologic emergencies*. NY, Year Book Medical Publishers, 1989.
- O'Cooney D. *Activated charcoal in medical applications*. New York, Ed Marcel Dekker, Inc., 1995.
- Orfila M. *Tratado completo de toxicología*. Madrid, 1845.
- Repetto M. *Toxicología fundamental*. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona, Ed Científico-Médica, 1988.
- Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB. *Intensive care medicine*. 3.<sup>a</sup> ed. New York, Little, Brown and Company, 1996.
- Sabeel AI, Kurkus J, Lindholm T. Intensified dialysis treatment of ethylene glycol intoxication. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 125-129.
- Safadi R, Levy I, Amitai Y et al. Beneficial effect of digoxin-specific Fab antibody fragments in oleander intoxication. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2121-2125.
- Sanz P. Intoxicación aguda por sulfuro de hidrógeno: aspectos clínicos en tres casos. *An Med Intern* 1994; 11: 392-394.
- Serne EH. *Amonita phalloides*, a potentially lethal mushroom: its clinical presentation and therapeutic options. *Neth J Med* 1996; 49: 19-23.
- Soylemezoglu O, Bakkaloglu A, Yigit Set al. Haemodialysis treatment in phenobarbital intoxication in infancy. *Int Urol Nephrol* 1993; 25: 111-113.
- Stahl MM, Saldeen P, Vinge E. Reversal of fetal benzodiazepine intoxication using flumazenil. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:185-188.
- Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning, rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31: 247-260.
- Turk J, Aks S, Ampuero F et al. Successful therapy of iron intoxication in pregnancy with intravenous deferoxamine and whole bowel irrigation. *Vet Hum Toxicol* 1993; 35: 441-444.
- Utecht MJ, Stone AF, McCarron MM. Heroin body packers. *J Emerg Med* 1993; 11: 33-40.
- Viccellio P. *Handbook of medical toxicology*. NY, Little, Brown Company, 1993.
- Viertel A, Sachunsky I, Wolf G et al. Treatment of diphenhydramine intoxication with haemoperfusion. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1336-1338.
- Webb D. Charcoal haemoperfusion in drug intoxication. *Br J Hosp Med* 1993; 49: 493-496.
- Weinbroum A. Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study in 110 patients. *Crit Care Med* 1996; 24: 199-206.
- Yen D. The clinical experience of acute cyanide poisoning. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 524-528.



## ***Intoxicaciones medicamentosas (primera parte)***

MAYERO LM, SÁNCHEZ JD, BALLESTEROS S

### **ANTAGONISTAS DEL CALCIO**

Bloquean los canales de calcio voltaje-dependientes del subtipo L, especialmente de aquellos L que regulan la contractilidad de corazón y vasos (los canales L se encuentran también en neuronas, en músculo esquelético, en glándulas endocrinas y en músculo liso no vascular).

#### **Farmacocinética**

La absorción oral y biodisponibilidad es variable. Son metabolizados casi totalmente. La unión a proteínas plasmáticas es alta. Son productos lipofílicos, con un volumen de distribución elevado. Muy poco fármaco es excretado por la orina sin modificar; se eliminan casi exclusivamente por el hígado. Vida media: diltiazem, 3,5-6 h; nicardipina, 2-4 h; nifedipina, 2-5 h; nimodipina, 1-2 h; verapamilo, 3-7 h.

#### **Clínica**

Generalmente, los síntomas comienzan a las 1-5 h postingesta, más tardíamente en las preparaciones retard, y pueden ser súbitos e intensos, así como con recaídas pese al tratamiento. Los síntomas son: bradiarritmias, bloqueo AV, depresión miocárdica y vasodilatación periférica con hipotensión hasta *shock* cardiogénico. Otras manifestaciones: náuseas y vómitos; letargia, coma y convulsiones; acidosis metabólica, hipokaliemia e hiperglucemia; edema pulmonar; íleo paralítico; oliguria.



## Dosis tóxica

*Diltiazem*. Dosis tóxica probable: 420-480 mg. Muerte con 0,7-2,88 g, aunque se ha descrito supervivencia tras la ingesta de 12 g.

*Nicardípina*. Supervivencia tras la ingesta de 600 mg y de 2.160 mg del producto retard. Un niño que tomó 15 mg permaneció asintomático.

*Nifedipina*. Adultos: supervivencias postingesta de 900 mg, muertes tras ingesta de 200-300 mg, dosis tóxica probable 50 mg. Niños: asintomáticos tras 10 mg (2 y 2,5 años), muertes tras la misma dosis (lactante de 14 meses), supervivencia con secuelas cerebrales tras 70 mg/kg.

*Verapamilo*. Adultos: supervivencias tras ingesta de 16 g de producto normal y 9,6 g del producto retard, muertes tras 7,2-9,6 g del producto retard, y tras ingerir 1,4 g en tres días por parte de un paciente con enfermedad hepática preexistente. Niños: asintomáticos tras ingesta de 80-120 mg (de 10 meses a 4 años), supervivencia postingesta de 400 mg (11 meses), muerte tras ingesta de 1,4 g de producto retard (25 meses).

## Tratamiento

La emesis está contraindicada ya que puede empeorar las arritmias. Lavado gástrico, carbón activado (dosis sucesivas) y laxante salino. En ingestas de preparaciones retard se puede emplear la técnica del lavado intestinal. Si hay convulsiones diazepam o fenitoína.

*Arritmias*. Bradicardia sinusal o nodal: si es asintomática, tomar las medidas habituales de soporte; si es sintomática, atropina, isoproterenol, marcapasos. En caso de ritmo idioventricular se utilizará isoproterenol y/o marcapasos.

*Hipotensión*. Tratar la bradiarritmia con cloruro de calcio, 1 g, o gluconato de calcio, 2-3 g, iv en 5 min. Fluidoterapia: 200 ml cada 10 min, hasta 1.000-2.000 ml o indicios de edema pulmonar. Si no se remonta la hipotensión: control de las presiones por cateterismo; si hay baja resistencia vascular periférica, dopamina o noradrenalina; si hay un gasto cardíaco bajo, amrinona, isoproterenol, dobutamina.

## ANTICONCEPTIVOS

Estrógenos y progestágenos de síntesis.

## **Clínica**

Con ocasión de ingestas prolongadas se puede observar rinitis alérgicas, ictericia mixta, hipercoagulabilidad, hipertensión arterial, candidiasis vaginales, feminización del niño alimentado al pecho, virilización del feto intraútero. También, trastornos en la glucohomeostasis e hiperlipidemia.

La ingesta única aguda en niños puede provocar trastornos gastrointestinales; en niñas, además, una pequeña secreción vaginal sin importancia.

## **Dosis tóxica**

La peligrosidad de estos fármacos es muy baja y generalmente no se consideran nocivos en el caso de ingestas infantiles.

## **Tratamiento**

Emesis o carbón activado en el caso de ingestas muy elevadas. Observación y tratamiento sintomático.

## **ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS**

Son sustancias muy utilizadas en el tratamiento de los estados depresivos, habiendo relegado a otros antidepresivos, como IMAO, trazodona, zimeldina, nomifensina, etc.

Su núcleo químico base es un triple anillo bencénico, parecido al de las fenotiazinas. El compuesto más antiguo (1958) y mejor estudiado es la imipramina. Por modificaciones en el núcleo químico base surgen varios compuestos pertenecientes a este grupo de fármacos que tienen una acción terapéutica similar.

Actúan bloqueando el transporte de noradrenalina, dopamina y serotonina.

## **Farmacocinética**

Se absorben bien por vía oral. Por su efecto anticolinérgico pueden disminuir el tiempo de vaciado gástrico, lo cual motiva una absorción más lenta. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan a las 2-8 h después de su ingesta, aunque pueden llegar a más de 12 h. Sus propiedades farmacocinéticas son semejantes a las de las fenotiazinas: difunden rápidamente, unidas a proteínas

plasmáticas en un 80-90% y tienen un amplio volumen de distribución (10-50 l/kg). Se metabolizan en el hígado y son excretados por la bilis en forma de metabolitos activos que van a tener una recirculación enterohepática; estos metabolitos pueden acumularse en concentraciones cercanas e incluso superiores a las de las sustancias precursoras. Su inactivación y eliminación dura varios días, oscilando desde 16 h para amitriptilina y 80 h para protriptilina (en general, metabolizan con mayor lentitud los pacientes de mayor edad). En una proporción inferior al 5% se excretan por la orina en forma inactiva.

Los niveles terapéuticos y tóxicos en plasma de varios antidepresivos se presentan en la Tabla 4.1. Estas cifras son útiles, pero no siempre se correlacionan los niveles tisulares de fármacos con la cantidad ingerida.

## Clínica

La sobredosificación tiene como órganos diana el SNC y el cardiovascular. Las manifestaciones clínicas neurológicas incluyen confusión, alucinaciones y alteración de conciencia tras una fase de agitación e inquietud, con posible presentación de mioclonias y crisis convulsivas; también puede evidenciarse depresión respiratoria y alteración de la termorregulación (hipotermia).

La asociación a otras sustancias como alcohol o hipnosedantes potencia su acción sobre el SNC. No son hepato ni nefrotóxicos.

Los antidepresivos tricíclicos tienen importantes efectos sobre el aparato cardiovascular, dando lugar a hipotensión, trastornos de la repolarización y de la conducción intracardiaca, insuficiencia cardiaca, *shock* y asistolia refractaria por acción depresora directa sobre el miocardio. También pueden producirse arritmias, como extrasistolia, taquicardia y fibrilación ventriculares. Se ha relacionado un ensanchamiento del QRS con niveles superiores a 1.000 ng/ml, hallazgo que puede ser útil en caso de no disponer de determinaciones analíticas.

Los efectos anticolinérgicos de estos fármacos se traducen por la presencia de midriasis, boca seca, taquicardia, íleo paralítico y retención urinaria.

**Tabla 4.1.**

	Nivel terapéutico	Nivel tóxico
Amitriptilina	180 µg/l	1.000 µg/l
Nortriptilina	150 µg/l	1.000 µg/l
Imipramina	0,15 µg/l	0,7 µg/l
Desipramina	1,4 µg/l	—

## Tratamiento

Como en todos los intoxicados, se aplicarán medidas de soporte general, con especial atención a las arritmias y al estado hemodinámico.

Para disminuir la absorción pueden utilizarse eméticos si el paciente está consciente; en caso contrario, y previa protección de la vía aérea, se realizará un lavado gástrico prolongado hasta 12 h postingesta, dada la parálisis del tubo digestivo producida por el efecto anticolinérgico de estos fármacos. Tras una dosis inicial de 1 g/kg de peso, deberá administrarse carbón activado durante las primeras 24 h (0,25 g/kg/4 h) para facilitar la eliminación del fármaco no absorbido y, también, para interrumpir la circulación enterohepática; se complementará esta medida con la administración de catárticos salinos.

La diuresis forzada y los métodos de depuración extrarrenal no son eficaces para eliminar los antidepresivos a causa de su amplio volumen de distribución y unión a proteínas plasmáticas.

Diferentes autores han reseñado buenos resultados con la hemoperfusión utilizando columnas de carbón activado, pero no se ha demostrado su eficacia en el aclaramiento plasmático con este procedimiento; por tanto, su uso es discutible.

Dados los efectos anticolinérgicos de este grupo de medicamentos puede ser utilizada como antídoto la fisostigmina. Este inhibidor de la colinesterasa se administra por vía endovenosa a dosis de 1-2 mg. Se metaboliza con rapidez y sus efectos no duran más de 30 min, por lo que pueden ser necesarios bolus repetidos. Revierte la sintomatología neurológica y puede ser eficaz en el tratamiento de las arritmias. Hay que tener en cuenta que no está exenta de efectos secundarios, ya que puede ocasionar convulsiones, bradiarritmias, hipotensión y aumento de secreciones bronquiales, por lo que no se recomienda su uso de manera sistemática.

Las arritmias y la toxicidad cardiaca pueden combatirse con la administración de bicarbonato sódico iv, manteniendo el pH plasmático por encima de 7,45. El uso de agentes antiarrítmicos no sólo no es eficaz, sino que puede potenciar el efecto depresor miocárdico; en cualquier caso, pueden utilizarse (3-bloqueantes (propranolol) para contrarrestar los efectos simpaticomiméticos, aunque pueden dar lugar a hipotensión e insuficiencia cardiaca congestiva. Puede ser necesario colocar un electrocatéter ante bradicardias que no respondan al tratamiento médico.

## ANTIISTAMÍNICOS

Antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> de la histamina.

## Farmacocinética

En general, se absorben fácilmente por vía oral. Se metabolizan en hígado, convirtiéndose en metabolitos menos activos o inactivos que se excretan por orina. La duración de la acción varía entre 4-6 h.

## Clínica

Su toxicidad es baja en adultos, mayor en niños.

*Adultos.* Depresión del SNC que, a veces, se sigue de hiperexcitabilidad neurológica central. Las convulsiones son raras y pueden preceder a una depresión respiratoria.

*Niños.* Estimulación del SNC: excitación primero, luego alucinaciones, temblores, ansiedad, insomnio, psicosis tóxica y convulsiones (muy mal pronóstico). Hipertermia maligna.

*Ambos.* Molestias gastrointestinales. En fase terminal, grave depresión del SNC, con insuficiencia respiratoria o *shock*.

El astemizol puede producir arritmias tipo *torsades de pointes*, prolongación del intervalo QT y bloqueo Mobitz tipo II.

## Dosis tóxica

Para niños pequeños uno o dos comprimidos pueden ser peligrosos. Se han descrito fallecimientos tras la ingestión de dos a cinco comprimidos.

Para adultos, salvo en edad avanzada o con enfermedad hepática o renal, la toxicidad es baja.

- *Astemizol:*  
Adultos: 200 mg.
- *Ciproheptadina:*  
Niños: 1 mg/kg.  
Adultos: 30 mg.  
Dosis letal: 25-250 mg/kg.
- *Difenhidramina:*  
Niños: 150 mg. Muerte con 500 mg.  
Adultos: muerte con 25 mg/kg.
- *Dimenhidrinato:*  
Adultos: 500 mg/kg.  
Niños: 5 mg/kg.

- *Doxilamina:*  
Niños: 1,8 mg/kg.

## Tratamiento

Ingestas masivas en adultos y todas las intoxicaciones en niños requieren:

- Lavado gástrico, carbón activado y laxante salino.
- No intentar emesis si han transcurrido más de 30 min; la mayoría presentan propiedades antieméticas.
- Control ECG. Hay que tener en cuenta que las arritmias ventriculares pueden presentarse de forma tardía (hasta 7 h después de la ingesta).
- En pacientes hemodinámicamente inestables puede ser necesario realizar cardioversión eléctrica y colocar marcapasos.
- Monitorizar alteraciones electrolíticas, con especial atención al calcio, magnesio y potasio que se encontrarán disminuidos.
- Cuidado con el tratamiento anticonvulsivante: puede aumentar la depresión respiratoria postconvulsional. Se recomienda diazepam o fenitoína.
- Evitar adrenalina: paradójicamente, aumenta la hipotensión.
- Hipertermia: preferibles las medidas físicas.
- La hemodiálisis no parece útil, salvo rabdomiólisis y fallo renal.

## ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Incluyen una serie de grupos ampliamente utilizados como medicamentos antirreumáticos por sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Aunque tienen algunas características específicas, presentan cuadros tóxicos afines, por lo que se tratarán conjuntamente.

Se distinguen los siguientes grupos:

- *Pirazolonas y pirazolidindionas.* Dipirona, aminopirina, propifenazona, fenilbutazona, oxifenbutazona y sulfinpirazona.
- *Derivados del ácido fenilalcanoico y fenilacético.* Ibuprofen, naproxen, fenoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, benoxaprofen, butibufen, aclofenac, diclofenac y bufexamac.
- *Derivados indólicos.* Indometacina, sulindac, tolmetín y bencidamida.
- *Derivados del ácido antranílico.* Ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico y glafenina.
- *Grupo de los oxicams.* Piroxicam (inhibe selectivamente la COX-1), droxicam, meloxicam (inhibe selectivamente la COX-2).

- La colchicina se considera aparte de estos grupos por las características de su cuadro tóxico.

## Farmacocinética

En general, tienen una buena absorción digestiva, presentando un pico plasmático a las 1-2 h. Circulan unidos a proteínas plasmáticas en un 90-99%, con un volumen de distribución tisular que oscila, según los productos, entre 0,1 y 1,6 l/kg. El grado de metabolización hepática es variable y en general alto. En algunos casos los metabolitos son activos.

La eliminación se produce por vía renal, pudiéndose excretar metabolitos junto a una cierta proporción del producto sin metabolizar. La vida media está comprendida entre 2 h y cinco días ( $t_{1/2}$  de eliminación de piroxicam: 53 h; 65-70 h para tenoxicam).

## Toxicodinámica

Algunos de sus efectos tóxicos parecen estar relacionados con su actividad como inhibidores de las prostaglandinas que, en exceso, pueden dar lugar a lesión de la mucosa digestiva y a disminución de la perfusión renal. No obstante, su mecanismo de acción tóxica es poco conocido.

## Clínica

Las dosis tóxicas son muy variables, según el producto; se han descrito *exitus* en intoxicación aguda con 5-40 g. Con excepción de fenilbutazona y ácido mefenámico, no suelen producir cuadros graves.

Aparecen inicialmente síntomas digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal), acompañados de alteraciones neurosensoriales, entre las que destacan cefaleas, nistagmus, tinnitus y diplopia, que pueden preceder a una alteración del nivel de conciencia con somnolencia, ataxia y coma.

Se han descrito alteraciones renales y hepáticas que no son graves, salvo en casos concretos; la intoxicación por glafenina puede producir nefropatía túbulo-intersticial y fenilbutazona dar lugar a necrosis tubular aguda.

Puede objetivarse hipotensión o hipertensión arterial, tendencia a la hiperventilación y parada respiratoria. Se han referido arritmias y *shock* cardiogénico en sobredosis graves por pirazonas. En el 10-20% de los pacientes in-

toxicados con ácido mefenámico y pirazonas se producen mioclonias y convulsiones.

Los síntomas más relevantes por sobredosis son: hipotensión e insuficiencia renal, convulsiones, irritación gastrointestinal, ulceración hemorrágica, hipoprotobinemia, depresión respiratoria y alteración del equilibrio ácido-base y electrolítico.

Más estudiados son sus efectos secundarios a dosis terapéuticas, entre los que destacan cuadros alérgicos, hepatitis citolítica, nefropatía, hipertensión arterial y alteraciones hematológicas.

## Tratamiento

Basado en medidas de tipo evacuante y sintomático. El lavado gástrico está indicado, en las primeras 4 h, tras la ingestión de una dosis superior a diez veces la terapéutica en adultos y a cinco veces en niños, seguido por la administración de carbón activado y purgante salino. Las lesiones digestivas se tratan con protectores de mucosa gástrica y antagonistas de los receptores  $H_2$  o inhibidores de la bomba de protones. No existen medidas antidóticas y son ineficaces los intentos de forzar su eliminación por vía renal o extrarrenal. La administración de dosis múltiples de colestiramina acelera la eliminación.

## BARBITÚRICOS

Sustancias, químicamente, derivadas del ácido barbitúrico. Los cambios que se introducen en la molécula, y que aumentan su liposolubilidad, provocan una disminución en la duración de su acción, un rápido inicio de su actividad, aceleración de la degradación metabólica e incremento de la potencia hipnótica. Estos cambios permiten su clasificación en barbitúricos de acción corta (pentobarbital, secobarbital), acción intermedia (amobarbital, butobarbital, butalbital, secobarbital) y acción prolongada (barbital, fenobarbital). Los de acción corta se emplean fundamentalmente como anestésicos, mientras que los demás se utilizan como hipnóticos y sedantes. Su mecanismo de acción se ejerce fundamentalmente sobre el SNC. Como hipnóticos se suelen administrar por vía oral; los alimentos en el estómago disminuyen la velocidad de absorción. La vía endovenosa se utiliza para tratar crisis convulsivas o en anestesia, y la vía rectal en lactantes.



## Farmacocinética

Los barbitúricos se fijan en grado variable a las proteínas según su liposolubilidad, desde un 80% los de acción corta hasta un 5% los de acción prolongada. La concentración del fármaco en LCR es igual a la del barbitúrico libre en plasma. Atraviesan la barrera placentaria.

Todos se metabolizan en el hígado. Los metabolitos inactivos son conjugados con ácido glucurónico y excretados por orina en diferente proporción, aunque un 25-50% del fenobarbital es eliminado sin cambios por vía renal.

Sus efectos se potencian con la ingesta simultánea de etanol u otros depresores del SNC. Los consumidores habituales de barbitúricos pueden presentar pocos síntomas a pesar de tener concentraciones plasmáticas elevadas.

En la Tabla 4.2 se indican algunas propiedades farmacocinéticas de interés de distintos grupos de barbitúricos.

## Clínica

Los síntomas derivados de la afectación del SNC son los más llamativos, presentando alteración de la conciencia con depresión respiratoria e hipotermia; debe descartarse la presencia de otros tóxicos que pueden potenciar la clínica neurológica.

Se pueden evidenciar lesiones vesiculares en piel, similares a las que se presentan en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos. La depresión de la contractilidad cardiaca puede determinar taquicardia, hipotensión y *shock*. La rab-

**Tabla 4.2.**

Fármaco (duración de acción)	Vida media	Inicio de efectos	Duración de acción	Unión a proteínas plasmáticas	Volumen distribución (l/kg)	Pico plasmático
<b>Acción prolongada</b>						
Fenobarbital	53-118 h	2-3 h	>6 h	40-51%	0,88±0,33	10-12 h
Barbital	48 h	>1 h	6-12 h	25%	0,4-0,6	10-12 h
<b>Acción media</b>						
Amobarbital	16-40 h	45-60 min	3-6 h	40-60%	0,9-1,4	6-8 h
Secobarbital	15-40 h	30-60 min	3-6 h	46-70%	1,6-1,9	6-8 h
<b>Acción corta</b>						
Pentobarbital	15-50 h	10-15 min	30 min	65%	0,5-1 h	3-4 h
Tiopental	1-2 h	—	3 h	73%	—	1,1 h

domiólisis puede evidenciarse en diferentes tipos de intoxicación que mantienen al intoxicado en coma durante un tiempo prolongado, pudiendo conducir a insuficiencia renal aguda.

La diferente vida media de los barbitúricos determina la duración del coma, así como la mortalidad, que es superior para los de acción corta. Pueden existir complicaciones pulmonares derivadas de la alteración prolongada del estado de conciencia (broncoaspiración, atelectasia).

Las concentraciones reflejadas en la Tabla 4.3 dan una idea de la gravedad potencial de la intoxicación; se consideran letales ingestas a partir de 5 g (acción prolongada) y de 3 g (acción corta).

Tras la ingesta de barbitúricos se pueden poner de manifiesto tres situaciones clínicas:

### 1. *Efectos secundarios*

- *SNC*. Somnolencia, letargía, cefalea, depresión; en algunos casos: confusión, trastornos psiquiátricos.
- *Cardiorrespiratorios*. Depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia.
- *Gastrointestinales*. Náuseas, vómitos, diarreas.
- *Inmunológicos*. Rash cutáneo, urticaria, asma.
- *Hematológicos*. Anemia megaloblástica; más raro, discrasias.
- *Endocrinológicos*. Osteomalacia, impotencia, disminución de la libido.
- *Teratogénicos*.

### 2. *Reacciones paradójicas*

Irritabilidad, trastornos del sueño, hiperactividad (sobre todo en niños).

### 3. *Toxicidad crónica*

Tolerancia, dependencia física y psíquica con aparición de síndrome de abstinencia más o menos grave.

**Tabla 4.3.**

	Niveles terapéuticos	Niveles tóxicos
Acción prolongada	15-30 mg/l	100 mg/l
Acción intermedia	1-5 mg/l	10 mg/l
Acción corta	3 mg/l	10 mg/l

## Tratamiento

No existe dosis letal de barbitúrico si se mantienen las constantes vitales y se evita el fracaso de los grandes sistemas orgánicos; hay que tener en cuenta que la situación clínica del paciente tiene más importancia que los niveles hemáticos del barbitúrico.

Las medidas de soporte general, cardiocirculatorio y respiratorio permiten restablecer favorablemente la inmensa mayoría de los casos.

Para intentar disminuir la absorción del tóxico se efectuará lavado gástrico o se provocará el vómito, protegiendo adecuadamente la vía aérea. Esta medida debe complementarse con la administración de carbón activado (dosis repetidas), que adsorberá el fármaco que persista en el tubo digestivo, y de catárticos. Las dosis repetidas de carbón activado permiten disminuir la vida media de eliminación de los barbitúricos de acción prolongada; así, el fenobarbital ve disminuida su vida media de 110 a 20 horas y la duración del coma se ve acortada cuando se compara con casos en que sólo se utilizan medidas de soporte.

En caso de ingesta de fenobarbital debe intentarse una gastroscopia evaluadora o realizar el lavado gástrico con apoyo de la visión endoscópica, debido a la formación de masas aglomeradas o bezoar.

La diuresis forzada alcalina es inútil en el caso de intoxicaciones por barbitúricos de acción ultracorta. Debe mantenerse una diuresis eficaz para asegurar la eliminación del tóxico y para prevenir el daño renal secundario al *shock*. La diuresis alcalina está especialmente indicada en intoxicaciones por fenobarbital.

La diálisis peritoneal sólo consigue aclaramientos de 10 ml/minuto. La hemodiálisis o hemoperfusión sólo se indican en caso de intoxicaciones sobreaagudas, anuria, *shock*, barbitúricos de larga duración o pacientes con niveles sanguíneos próximos a los letales; pacientes con alteraciones sobreañadidas, como pueden ser edema pulmonar, neumonitis por broncoaspiración, síndrome de distrés respiratorio del adulto, insuficiencia hepática o renal.

Conviene recordar que en esta intoxicación no es sinónimo electroencefalograma plano de muerte cerebral, por lo que deben utilizarse todas las medidas de tratamiento que sean necesarias.

Los problemas que pueden presentarse por administración parenteral de barbitúricos (dolor, arterioespasmo) se tratarán mediante la administración de 5-10 ml de procaína al 1%, junto a hialuronidasa. El espasmo arterial isquemiante, por error de técnica en la administración intra-arterial, que cursa con dolor agudo, palidez del brazo afectado y desaparición del pulso, se trata con alfa-bloqueantes y bloqueo regional de los nervios simpáticos (plexo braquial o ganglio estrellado). La heparina puede inhibir la tromboflebitis.

El tratamiento en los casos de intoxicación crónica consiste en la disminución cautelosa y gradual de la dosis ingerida habitualmente.

## **BENZODIACEPINAS**

Grupo amplio pero homogéneo; son los psicofármacos más usados. Tienen un triple efecto farmacológico: ansiolíticos, hipnótico-sedantes y anticonvulsivantes, cumpliendo algunos las tres funciones a la vez; además, algunos pueden actuar como miorrelajantes e inductores anestésicos.

Constituyen el primer grupo de psicofármacos en cuanto a uso clínico, debido a su variedad de acciones farmacológicas, escasa frecuencia de reacciones adversas y relativa baja toxicidad.

### **Farmacocinética**

Tienen todas un núcleo químico común: el anillo benzodiacepínico. Mediante la introducción de diversas modificaciones en su estructura química se han obtenido nuevas sustancias que condicionan un distinto espectro farmacológico, diferente potencia para ejercer algunos efectos y cambios farmacocinéticos que influyen en la distribución del producto y en la duración de su acción.

En general, se considera que poseen un amplio margen de seguridad que, unido a la eficacia de sus acciones farmacológicas, justifica que hayan sustituido a los barbitúricos en muchas de sus indicaciones.

Todas se absorben bien por vía oral; el etanol aumenta notablemente su absorción. Después de su ingesta, la concentración en plasma se alcanza entre 30 min y 8 h según las distintas benzodiacepinas; cloracepato, diazepam y flurazepam son los que se absorben con mayor rapidez. Por vía intramuscular tienen una absorción irregular. Se fijan a proteínas plasmáticas de forma importante; el grado de fijación oscila desde un 70% para alprazolam hasta un 90% para diazepam. La concentración en líquido cefalorraquídeo es la misma que en el plasma.

Atraviesan la barrera placentaria y se segregan por la leche materna. Se metabolizan en el hígado, generándose metabolitos activos que se eliminan a diferente velocidad, lo que condiciona la duración de acción de las distintas benzodiacepinas. En consecuencia, los pacientes portadores de hepatopatía serán más sensibles a su acción, lo que sucede también en personas de mayor edad, ya que los sistemas enzimáticos son menos activos y la proporción de tejido gra-

Tabla 4.4.

	Volumen distribución (l/kg)	Nivel terapéutico	Nivel tóxico
Diazepam	0,7-2,6	1 mg/l	5 mg/l
Nitrazepam	2,1	0,2 mg/l	2 mg/l
Clordiazepam	0,3-0,5	1 mg/l	5 mg/l
Clonazepam	3,2	5-70 ng/ml	70 ng/ml

so aumenta con la edad, con el incremento consiguiente del volumen de distribución de fármacos liposolubles como las benzodiacepinas.

## Clínica

Las manifestaciones más frecuentes en caso de sobredosis son consecuencia de la afectación del SNC: sedación, somnolencia, disartria, ataxia y alteración de la conciencia; estas manifestaciones estarán en relación con la dosis ingerida y la existencia de otros tóxicos asociados, como alcohol, barbitúricos o antidepresivos tricíclicos. También pueden producir depresión respiratoria, hipotensión e hipertermia.

En ocasiones se evidencian lesiones cutáneas vesiculosas con nitrazepam y rash cutáneo con alprazolam. El diazepam puede ser responsable de conjuntivitis alérgica.

En general, son causantes de intoxicaciones poco graves que evolucionan favorablemente dentro de las primeras 24 h, excepto si se presentan complicaciones propias de los pacientes con alteraciones de conciencia (broncoaspiración, atelectasias).

Dos tipos de reacciones que pueden ocurrir tras la ingesta de benzodiacepinas son las reacciones adversas y las paradójicas:

### Reacciones adversas

- *SNC*. Somnolencia, incoordinación motora, ataxia; otras menos frecuentes: depresión, fatiga, astenia, cefalea, confusión, vértigo, nistagmus, amnesia anterógrada, etc.
- *Digestivas*. Sequedad de boca, sialorrea, náuseas, vómitos, etc.
- *Genitourinarias*. Disminución de la libido, retención urinaria, etc.
- *Cardiovasculares*. Hipotensión, bradicardia, palpitaciones, etc.
- *Piel y faneras*. Rash cutáneo, reacciones urticariformes, etc.
- *Sangre*. Leucopenia, agranulocitosis, anemia, etc.

- *Otras.* Ginecomastia, diplopia, insuficiencia respiratoria, fiebre, etc.

### ***Reacciones paradójicas***

Sobre todo en pacientes psiquiátricos: irritabilidad, locuacidad, euforia, ansiedad, hiperreflexia.

Hay que tener en cuenta el concepto de toxicidad crónica, en cuanto al abuso crónico de estas sustancias, y el síndrome de abstinencia.

### **Tratamiento**

Se debe dirigir a proporcionar las medidas de apoyo necesarias ante todo paciente con alteración de la conciencia.

Se efectuará inducción del vómito o lavado gástrico, con protección de vías aéreas si procede, para intentar reducir al máximo la absorción; esta medida debe complementarse con la administración de carbón activado y catárticos estimulantes.

Dada su metabolización hepática, su amplio volumen de distribución y su unión a proteínas plasmáticas, el valor de la diuresis forzada y la hemodíalisis para aumentar su eliminación es muy limitado, por no decir que casi nulo.

*Tratamiento antidótico.* Se cuenta con un antagonista específico de las benzodiacepinas: flumazenil (Anéxate®). Se comporta como un potente antagonista competitivo de los receptores benzodiacepínicos del SNC; su acción es selectiva y carece de este efecto frente a otros fármacos como los barbitúricos o el meprobamato.

Con la administración de flumazenil revierten con rapidez los estados de coma inducidos por cualquier benzodiacepina. Puede ser útil, también, para determinar la participación de este grupo de fármacos en una intoxicación y orientar el diagnóstico diferencial del coma.

La duración del efecto antagonista es muy breve. Se administra por vía intravenosa en dosis de 0,3 mg; si a los 60 segundos no se ha obtenido una buena respuesta clínica, pueden repetirse nuevas dosis de 0,1 mg, pero sin sobrepasar un total de 1 mg (incluso un máximo de 3 mg). También es posible administrarlo en perfusión continua de 0,1-0,4 mg/hora.

El tratamiento de los casos que implican toxicidad crónica se basa en: reducción paulatina y progresivamente decreciente de la benzodiacepina, sustitución por otro ansiolítico con distinto mecanismo de acción. Si se usaban benzodiacepinas de vida media corta pasar a las de acción prolongada, y empleo de sustancias psicótropas no adictivas a dosis bajas, p. ej., propranolol.

El tratamiento de las reacciones paradójicas precisa hacer una buena terapia profiláctico-preventiva. Las crisis de hiperactividad se tratan con neurolépticos sedantes e incluso barbitúricos de vida corta; asimismo queda abierta la posibilidad de usar flumazenil en estos casos.

## BETABLOQUEANTES

Antiarrítmicos clase II. Antihipertensivos.

### Farmacocinética

La absorción oral es rápida, con una biodisponibilidad variable entre 30-90%. La mayoría, salvo atenolol, tienen volúmenes de distribución mayores de 1 l/kg. El propranolol es muy lipofílico y presenta una alta unión a proteínas, mientras que en el caso de atenolol, metoprolol y timolol la unión es baja. Los betabloqueantes hidrofílicos (atenolol, nadolol, practolol) se excretan por riñón; los lipofílicos (alprenolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, penbutolol, propranolol) se metabolizan en hígado. Su vida media oscila entre 2-24 h, con variaciones individuales y con una prolongación significativa en el caso de sobredosis (p. ej., propranolol pasa de una vida media de 3,5-6 ha 16 h).

### Clínica

Las manifestaciones principales de la sobredosis son cardiovasculares y neurológicas.

*Cardiovasculares.* Principalmente bradicardia e hipotensión; también, bloqueo AV grado I. En sobredosis masivas: ensanchamiento del QRS, bloqueo AV refractario, arritmias ventriculares y asistolia. *Shock* cardiogénico.

En las sobredosis por pindolol y otros agonistas parciales aparecen hipertensión y taquicardia.

La intoxicación por sotalol se asocia a prolongación del QT y taquicardia ventricular (*torsades de pointes*). El riesgo de fibrilación y taquicardia ventricular es mayor 4-20 h postingesta.

*Neurológicas.* Son más frecuentes con los compuestos lipofílicos. Sobredosis leves o moderadas: letargia. Sobredosis masivas: delirium, coma, convulsiones. El coma debido a betabloqueantes siempre es precedido por signos cardiovasculares. Puede aparecer sin previo aviso un cuadro de depresión respiratoria y apnea, junto con compromiso hemodinámico.

*Otros:*

- Broncoespasmo (generalmente, en pacientes con enfermedad pulmonar previa).
- Edema pulmonar (generalmente, enfermedad cardiovascular previa).
- Hiperkaliemia.
- Hipoglucemia (sobre todo en niños).
- Espasmo esofágico que obstruye la inserción o retirada del tubo de lavado.

**Dosis tóxica**

*Acebutolol.* Muerte con 8,8 g. Supervivencia con 7,6 y 9,6 g.

*Alprenolol.* Muerte con 12,8 g.

*Atenolol.* Adultos: 1-1,2 g: pocos efectos clínicos, salvo leve bradicardia e hipotensión.

*Metoprolol.* Muerte con 7,5 g. Supervivencia con 50 g.

*Oxprenolol.* Supervivencias con 3 y 6 g; 4,48 g produjeron la muerte, así como ingestas de 300 mg con un alto consumo de alcohol.

*Pindolol.* Ingestión de 250 mg: coma sin hipotensión. 500 mg: hipertensión sin otros síntomas.

*Practolol.* Ingestión de 5 g: taquicardia sinusal y bloqueo de rama izquierda. 9 g: supervivencia.

*Propranolol.* Variable en adultos. 1 g coma y retrasos en la conducción. Casos de intoxicación con 2 g: sin síntomas. Supervivencias en adultos tras la ingesta de 5 y 8 g.

*Sotalol.* Muerte de un adulto con 3,2 g. Supervivencias con 2,4 y 8 g.

**Tratamiento****General**

Mantener función respiratoria.

Emesis o lavado gástrico (este último, obligado en intoxicaciones masivas por el riesgo de apnea o convulsiones secundarias a las maniobras de emesis), carbón activado, laxante salino.

Control de la glucemia, especialmente en niños.

Corregir hiperkaliemia.

Tratar las convulsiones con diazepam; adultos: 5-10 mg, niños: 0,1-0,3 mg/kg iv. Si es necesario, añadir fenobarbital o fenitoína.



## Arritmias

- *Bradycardia sinusal*. Si el paciente está hemodinámicamente estable, no hacer nada. Si presenta hipotensión: 1) Atropina: 0,5 mg iv; si no hay respuesta adecuada, repetir cada 3 min hasta un total de 2-3 mg. 2) Isoproterenol: comenzar con 4 fyg/min; pueden ser necesarias dosis totales muy elevadas, limitadas por la vasodilatación periférica y el empeoramiento de la hipotensión. 3) Glucagón: 5-10 mg iv en un minuto, luego 1-5 mg/h en infusión. 4) Si no responde: marcapasos.
- *Bloqueo aurículo-ventricular con bradicardia nodal o ventricular*. Marcapasos. Atropina, isoproterenol y glucagón (5-10 mg iv en un minuto, luego 1-5 mg/h en infusión).
- *Extrasístoles ventriculares prematuros o taquicardia ventricular*. Si están relacionados con bradiarritmias (esto es, ritmos de escape): tratamiento con marcapasos, atropina, isoproterenol y glucagón. Lidocaína (con precaución), fenitoína, bretilio. Potasio (si hay hipokaliemia), particularmente en la intoxicación con sotalol. Electroestimulación cardíaca. Evitar antiarrítmicos de la clase Ia y Ic.

## Hipotensión

Solución salina normal: 200 ml cada 10 min hasta 1-2 l o evidencia de edema agudo de pulmón. Si no responde: añadir dopamina o noradrenalina. Si aun así no hay respuesta: glucagón (5-10 mg iv en un minuto, luego 1-5 mg/hora en infusión). Si fracasan estas medidas: monitorización hemodinámica y medición de la presión venosa central. Si ésta es normal: isoproterenol o dobutamina. Si PVC es baja: adrenalina, dopamina, noradrenalina. A menudo es necesario combinar isoproterenol, para aumentar frecuencia y contractilidad cardíacas, y dopamina o noradrenalina para mantener la resistencia vascular.

Si hay *shock* cardiogénico intratable: balón de contrapulsación intra-aórtico y *by pass* cardiovascular.

## Eliminación extracorpórea

Considerar la posibilidad de hemodiálisis o hemoperfusión para acebutolol, atenolol, nadolol o sotalol, particularmente si hay evidencia de insuficiencia renal.

## BROMOCRIPTINA (bromoergocriptina)

Potente agonista dopaminérgico D2 derivado del cornezuelo de centeno. Antiparkinsoniano. Inhibidor de la secreción de prolactina.

## Farmacocinética

Tan sólo el 28-30% de la dosis administrada se absorbe. Presenta una unión a proteínas plasmáticas del 90-96%. Tras una dosis oral de 3 mg se obtienen concentraciones pico plasmáticas en 1,4 h. Tiene una vida media de 6-8 h, siendo la vida media de eliminación de 50 h. Sufre amplia metabolización hepática. La eliminación principal es por heces: 85% en 120 h; por orina se elimina el 2-5,5%.

## Clínica

Náuseas y vómitos secundarios a la estimulación del centro del vómito y a un efecto local sobre el aparato gastrointestinal. Somnolencia, cefalea, congestión nasal, sequedad de boca, diaforesis, vértigos, alucinaciones, taquicardia, midriasis (efecto simpaticomimético), taquipnea e hipotensión (por estimulación de receptores dopaminérgicos periféricos).

## Dosis tóxica

Dosis de 32,5 mg en niños causaron vómitos y somnolencia.

En adultos parkinsonianos se han llegado a administrar 300 mg/día sin alteraciones.

## Tratamiento

El lavado gástrico parece innecesario debido a los efectos emetizantes de la bromocriptina, excepto en caso de ingestas elevadas y siempre y cuando no hayan transcurrido más de 2 h. Puede ser conveniente administrar un antiemético (no por vía oral) y una vez controlados los vómitos administrar una dosis de carbón activo. La hipotensión se trata con medidas posturales y fluidoterapia.

## CAFEÍNA

Metilteobromina. Alcaloide obtenido de *Camellia sinensis* o preparado sintéticamente.

## Farmacocinética

Se absorbe rápidamente por vía oral. El pico plasmático se obtiene en 45 min-2 h. Volumen de distribución: 1 l/kg. Vida media: 3-7,5 h. Pasa a leche materna. Se metaboliza en el hígado y se excreta por orina sólo un 1% sin modificar.

## Clínica

Náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, hematemesis en ocasiones. Agitación psicomotriz, irritabilidad, delirium, hiper o hipotonicidad muscular, fasciculaciones; en casos graves, convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Taquicardia sinusal. Hipokaliemia. Hiperglucemia. Acidosis metabólica.

## Dosis tóxica

*Niños.* 10-15 mg/kg. Síntomas graves con 80-100 mg/kg.

*Adultos.* Los síntomas se inician con 0,5-1 g (10 tazas de café). La dosis letal es de 5-10 g por cualquier vía; puede haber supervivencias con dosis mayores.

## Tratamiento

Se contraindica provocar el vómito por la posibilidad de desencadenar convulsiones, por lo que debe realizarse lavado gástrico dentro de las 4 h de la ingesta, seguido por carbón activado y laxante salino. Administrar protectores de mucosa gástrica. Control hidroelectrolítico, especialmente del potasio. La hiperglucemia no suele ser grave.

Los betabloqueantes pueden resultar útiles en el manejo de la taquiarritmia, pero pueden desenmascarar una hipertensión mediada por alfa-receptores.

En caso de ingesta elevada puede precisarse monitorización ECG. Diazepam o fenobarbital si hay convulsiones.

La hemoperfusión y la exanguinotransfusión consiguen aumentar la eliminación de cafeína.

## CARBAMAZEPINA

Anticonvulsivante.

## Farmacocinética

Absorción oral lenta y errática. El pico sérico se produce a las 4-8 h, pero puede retrasarse hasta 24 h; en sobredosis, puede aparecer a las 72 h, debido al retraso del vaciamiento gástrico que la misma sustancia produce y a la formación de conglomerados gástricos del producto. Volumen de distribución: 0,79-1,0 l/kg. La vida media tras una dosis única es mucho mayor (18-54 h), que en la terapia continua (10-20 h); en los niños tiene una vida media menor. Sufre circulación enterohepática. Se metaboliza en hígado a un metabolito activo. Tras otras transformaciones se eliminan los metabolitos inactivos por orina; el 24% se elimina por heces.

## Clínica

La intoxicación produce resultados imprevisibles. El paciente puede estar excitado y agresivo, aunque lo normal es la obnubilación con depresión respiratoria en grado variable y midriasis con reacción lenta a la luz. Otros síntomas: vértigo, nistagmo, estrabismo divergente, midriasis arreactiva.

*Cardiovascular.* Bradicardia, hipotensión o hipertensión, bloqueo AV grado I, ensanchamiento del QRS, aplanamiento de la onda P, extrasístoles ventriculares. No es infrecuente encontrar al sujeto asintomático.

*Respiratorio.* Depresión respiratoria, respiración irregular, apnea dentro de las primeras 24 h.

*Neurológico.* Desorientación, confusión, inquietud, agitación, agresividad; ataxia, postura distónica, movimientos atetoides. Somnolencia y estupor que pueden llegar al coma que, a su vez, puede ser cíclico y tardío. Otros signos: reflejos anormales, tremor, encefalopatía.

*Gastrointestinal.* Náuseas, vómitos, disminución de la motilidad intestinal.

*Otros.* Hipotermia, reacciones de hipersensibilidad cutánea, normalmente sin cambios hematológicos. Opacidades lenticulares en el cristalino.

*Muerte.* Debida a alteraciones cardiovasculares, neumonitis aspirativa, hepatitis o anemia aplásica.

## Dosis tóxica

Se han producido *exitus* con 20 g.

Dosis tóxica en niños: 20 mg/kg en dosis única.

## Laboratorio

Normalmente, los niveles plasmáticos tóxicos son superiores a 20  $\mu$ /ml y la depresión respiratoria ocurre con niveles superiores a 35  $\mu$  /ml, pero no son buenos indicadores pronósticos de la intoxicación.

## Tratamiento

Estabilizar al enfermo. Los pacientes que han ingerido varios gramos o que tienen niveles ascendentes en plasma deben ser controlados intensivamente. Puede resultar necesaria la intubación y la respiración artificial.

Inducir el vómito si está consciente; en caso contrario, realizar un lavado gástrico, que puede no ser eficaz por la formación de una masa aglomerada de producto. Valorar la conveniencia de realizar gastroscopia. Dar carbón activado cada 2 h, junto con laxante salino. Puede ser útil la metoclopramida para aumentar la motilidad intestinal.

La hipotensión se tratará con fluidos, posición de Trendelenburg, dopamina o noradrenalina.

No tiene utilidad forzar la diuresis. La hemodiálisis y diálisis peritoneal no son útiles. La hemoperfusión podría resultar eficaz.

La fisostigmina sólo es útil en el tratamiento de las posturas distónicas.

Control de constantes al menos durante 24 h: analítica completa, ECG, tensión arterial, etc.

## CLORHEXIDINA

Antiséptico.

## Farmacocinética

Se absorbe poco por vía oral. Tras ingerir 300 mg el pico plasmático se alcanza a los 30 min. Se elimina completamente en 12 h. La excreción es primordialmente fecal.

## Clínica

Hipersensibilidad cutánea. Efectos secundarios del uso de enjuagues orales: descamación lingual, manchas en lengua, dientes o restauraciones dentales,

parotiditis. A altas concentraciones es irritante de la conjuntiva y otras mucosas.

En caso de sobredosis oral produce irritación gastrointestinal. Se ha descrito un caso de ingesta masiva (30 g) de una solución concentrada (al 20%) que produjo necrosis esofágica y alteraciones hepáticas reversibles.

El contacto ocular prolongado puede dar lugar a lesión corneal si no se realiza un lavado descontaminante adecuado.

### **Dosis tóxica**

*Adultos:* Hepatotoxicidad con 400 mg/kg.

*Niños:* Formulaciones que contienen alcohol: 30-60 ml.

*DL<sub>50</sub> oral rata:* 2 g/kg.

### **Tratamiento**

En pequeñas ingestas dar líquidos.

Lavado gástrico en caso de ingesta elevada. Valorar el contenido en etanol. Endoscopia si la concentración del producto es alta. Tratamiento sintomático.

## **COLCHICINA**

Tratamiento restringido a la artritis gotosa; intoxicaciones agudas poco frecuentes pero graves.

### **Farmacocinética**

Absorción oral rápida, con pico plasmático a las 0,5-2 h, unión a proteínas plasmáticas: 30%; Vd: 21 l/kg. Se metaboliza por oxidación con producción de metabolitos activos y se elimina en su mayor parte con las heces, pasando a orina un 10-20%. Sufre circulación enterohepática.

### **Toxicodinámica**

Se une a proteínas microtubulares provocando detención de las mitosis en metafase, patente sobre todo en las células de reproducción rápida. Igualmente, altera la motilidad celular, especialmente manifiesta en células migratorias como los granulocitos.

## Clínica

Dosis superiores a 40 mg pueden ser letales. La clínica comienza pocas horas después de la ingesta con síntomas digestivos graves: náuseas, vómitos, diarrea que puede ser coleriforme, gastralgia y reducción de la motilidad intestinal asociada a deshidratación que conduce a hipovolemia acentuada y alteraciones hidroelectrolíticas. Posteriormente se producen arritmias y síndrome de distrés respiratorio del adulto. Este cuadro puede complicarse con la aparición de CID por consumo de factores de la coagulación. Pueden llegar a producirse convulsiones y coma.

Con dosis superiores a 0,8 mg/kg puede aparecer un cuadro de aplasia medular entre el tercer y cuarto día. Asimismo, puede aparecer insuficiencia hepática y/o renal. Como secuela tardía puede producirse una polineuropatía periférica.

## Tratamiento

Se iniciará el tratamiento administrando eméticos, con posterior realización de lavado gástrico con carbón activado para asegurar la eliminación del producto. Carbón activado cada 2-6 h durante los próximos días en función de la clínica que presente el paciente (puede tardar en eliminarse el tóxico hasta 10 días), asociado a un laxante salino según ritmo intestinal y clínica inicial.

Tratar las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y la posible aparición de *shock* cardiogénico; corregir la acidosis metabólica. La hipotensión se trata con fluidoterapia y posición de Trendelenburg; en caso de ser la respuesta insuficiente se administrará dopamina.

Existe un tratamiento antidótico basado en la administración de anticuerpos específicos anticolchicina (no disponible en la actualidad).

Control del dolor, pudiendo ser necesario el uso de opiáceos.

Forzar diuresis tiene utilidad, únicamente, en fases iniciales. Las medidas de eliminación extrarrenal no son útiles por presentar la colchicina un volumen de distribución de 21 l/kg.

## DESINFECTANTES YODADOS

*Tintura de iodo.* Solución alcohólica de iodo al 2% y yoduro potásico al 2,5%.

*Povidona yodada (iodóforo).* Complejo polivinil pirrolidona-iodo. Se emplea al 10% (1% de iodo disponible).

## Farmacocinética

La comida presente en el tracto gastrointestinal inactiva rápidamente el iodo y lo convierte en yoduro; muy poco tóxico.

## Clínica

La toxicidad del iodo liberado se debe a una acción directa sobre las células, al precipitar las proteínas; los efectos son similares a los de los ácidos cáusticos.

La ingestión produce irritación digestiva, vómitos (de color azulado si hay féculas en estómago) y necrosis a varios niveles. Quemaduras en boca y esófago. Pueden producirse edema de glotis, aspiración o edema agudo de pulmón. Necrosis glomerular y tubular. Nefritis hemorrágica en 1-3 días. Signos de *shock* tras ingesta de grandes dosis.

En ingestas cuantiosas de povidona yodada puede aparecer un aumento en el volumen de las heces, flatulencia e impactación fecal por la polivinil pirrolidona.

## Dosis tóxica

*Tintura de iodo.* Dosis letal: 30-150 ml.

*Povidona yodada.*

- Dosis tóxica, vía dérmica: 3.400 mg/kg/24 h.
- Dosis tóxica oral. Niños: 15 ml. Adultos: 80 ml.
- DL<sub>50</sub> oral rata: > 8 g/kg.
- DL<sub>50</sub> subcutánea rata: 3.450 mg/kg.
- DL<sub>50</sub> intravenosa rata: 640 mg/kg.

## Tratamiento

La ingestión de cantidades pequeñas se trata convirtiendo el iodo en yoduro mediante una suspensión de fécula, almidón o harina al 1-5%, o bien con leche. También puede usarse tiosulfato sódico al 1-2%. El lavado gástrico o la emesis están contraindicados ante la sospecha de lesión esofágica. Si tras dar la suspensión de harina se hiciera lavado gástrico o indujera la emesis, el color azul confirmaría la intoxicación.

La ingesta de grandes dosis puede cursar con *shock* por corrosión del tracto digestivo. Es prioritario en estos casos mantener la ventilación pulmonar y el



equilibrio hemodinámico. Es necesaria la endoscopia para valorar la lesión cáustica.

## **DISOPIRAMIDA**

Antiarrítmico tipo Ia. Posee acción anticolinérgica y anestésica local.

### **Farmacocinética**

Absorción oral: 80-90%. El pico plasmático se produce en 1-1,5 h postingesta, aunque puede retrasarse por la acción anticolinérgica hasta las 2-2,5 h de la ingesta. Las formulaciones con liberación prolongada dan lugar a un pico plasmático a las 4,7-5,5 h. Cruza placenta y accede a la leche materna. La fracción unida a proteínas plasmáticas depende de la concentración (5-65%). Volumen de distribución: 0,5-1,3 l/kg. La eliminación es renal (40-60%); el resto se metaboliza en hígado. Vida media: 6-10 h en sujetos sanos; hasta 20 o más horas en insuficiencia renal.

### **Clínica**

La ingestión por adultos sanos de menos de 2,5 g, únicamente, cursa con cambios menores en la conducción cardiaca (ensanchamiento del QRS y prolongación del intervalo QT). Pueden aparecer efectos secundarios anticolinérgicos, de escasa entidad: retención urinaria, visión borrosa, sequedad bucal.

Las ingestas masivas pueden dar lugar a un cuadro de insuficiencia cardiaca y apnea en cuestión de horas; teóricamente, el retraso en la absorción puede retrasar la aparición de los síntomas. Asimismo pueden aparecer bloqueos en la conducción y trastornos del ritmo ventriculares y supraventriculares. La fibrilación ventricular es un cuadro terminal.

Se han descrito varios casos caracterizados por una resucitación inicial tras fallo cardiaco, seguido por deterioro progresivo en 6-12 h y *exitus*.

### **Dosis tóxica**

La toxicidad, normalmente, se presenta con niveles plasmáticos mayores de 5-9 µ/ml. Adultos: 1,5 g.

## Tratamiento

Las medidas generales (lavado gástrico, carbón activado, laxante salino) son útiles en las primeras 4 h; posiblemente pueden serlo durante más tiempo.

Debe mantenerse un control cardiorrespiratorio intensivo por la posibilidad de apnea e insuficiencia cardíaca.

No existe suficiente experiencia clínica sobre el uso de hemodiálisis y hemoperfusión. Considerar su uso si el tratamiento de sostén es insuficiente.

Utilizar antiarrítmicos clase Ib para el tratamiento de las arritmias ventriculares. Evitar fármacos antiarrítmicos de la clase Ia y la mayoría de la clase III.

## DONEPEZIL

Inhibidor reversible y selectivo de la enzima acetilcolinesterasa localizada a nivel cerebral, con pequeña acción sobre la existente en intestino delgado.

## Farmacocinética

La absorción es independiente de la presencia de alimentos en estómago, siendo la biodisponibilidad del 100%. Su unión a proteínas plasmáticas es del 96%. El pico plasmático se produce en  $3,0 \pm 1,4$  h. Vd: 800-1000 l. La vida media es de 70 h en jóvenes, 104 h en ancianos. Tiene un metabolito activo: 6-0-desmetildonepezilo (11%). Tanto el fármaco original como su metabolito activo pueden persistir durante 10 días en el organismo. No hay evidencias de que tenga circulación enterohepática. La eliminación renal es del 57%, como fármaco intacto; por heces se elimina un 10%.

En animales de experimentación (rata, coneja) dosis 50-80 veces mayores que la dosis terapéutica utilizada en humanos no demostraron potencial teratogénico. Sin embargo, se observaron mayor número de fetos nacidos muertos y descenso en la supervivencia de las crías en el cuarto día del postparto. Se contraindica su uso en mujeres embarazadas.

## Clínica

Tras la ingesta de grandes cantidades cabe esperar la aparición de sintomatología de estimulación colinérgica que puede llegar a una crisis colinérgica (dosis-dependiente): lagrimeo, rinorrea, sialorrea, náuseas, vómitos, diarrea,

bradicardia, hipotensión, miosis, fasciculaciones musculares, convulsiones clónicas, hipotermia, insuficiencia respiratoria.

### **Dosis tóxica**

Dosis letal oral: ratón: 45 mg/kg; rata: 32 mg/kg.

### **Tratamiento**

Evitar inducir la emesis por el potencial riesgo de depresión del SNC y convulsiones. Carbón activado y purgante salino. Carbón activado y lavado gástrico con posterior administración de carbón activado y laxante.

Monitorizar niveles de colinesterasa plasmática (pseudocolinesterasa) y eritrocitaria.

En caso de grandes ingestas debe controlarse el ritmo y frecuencia cardíaca.

Antídoto: atropina (dosis: según respuesta, hasta controlar la clínica muscarínica).

Las medidas de diálisis no son de utilidad.

## **FENACETINA**

El primer producto de la familia comercializado con fines analgésicos fue la fenacetina, progresivamente abandonada debido a sus efectos nefrotóxicos. En la actualidad puede formar parte de fórmulas magistrales, pero ha sido sustituida en la mayor parte de los preparados comerciales por su principal metabolito, el paracetamol.

### **Farmacocinética**

Tiene una buena absorción digestiva que da lugar a un pico plasmático a las 1-2 h. Unión a proteínas plasmáticas del 30%. El 75-80% se metaboliza a paracetamol. Por N-desacetilación e hidroxilación da lugar a metabolitos metahemoglobinizantes y hemolizantes; en individuos con déficit genético para la metabolización a paracetamol existe un aumento en la producción de metabolitos tóxicos. Se produce la eliminación renal de metabolitos en su mayor parte, ya que sólo se excreta un 0,2% del producto sin metabolizar.

## **Clínica**

El cuadro clínico es totalmente distinto al del paracetamol, sin que exista riesgo de hepatopatía y siendo aquí protagonistas otro tipo de metabolitos, de naturaleza oxidante, causantes de metahemoglobinemia y hemolisis, especialmente graves en sujetos con déficit genético de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; también puede producirse necrosis tubular renal.

Las manifestaciones clínicas más importantes consisten en cianosis, con pérdida de conciencia por hipoxia tisular, junto a signos biológicos de hemolisis e insuficiencia renal. Tras la ingesta de grandes cantidades pueden aparecer convulsiones y coma. La muerte puede presentarse por depresión respiratoria y parada cardíaca.

## **Tratamiento**

Para valorar el tratamiento a instaurar hay que tener en cuenta que los niveles plasmáticos de fenacetina no tienen utilidad clínica.

Debe evitarse el vómito y realizar lavado gástrico con carbón activado, seguido por la administración de carbón activado (1 g/kg de peso) y un purgante salino.

Hay que prevenir y tratar las convulsiones que pueden presentarse.

Por ser un producto metahemoglobinizante deben monitorizarse los niveles de metahemoglobina, especialmente en pacientes disnéicos o cianóticos; igualmente hay que valorar las pruebas de función hepática y renal. En metahemoglobinemias importantes (más del 40%) o hemolisis (hematócrito inferior al 25%) puede realizarse exanguinotransfusión. La metahemoglobinemia leve o moderada se trata con azul de metileno en dosis de 0,2 ml/kg de una solución al 1%, o 1-2 mg/kg, administrado por vía venosa de forma lenta (a pasar en cinco minutos). En caso de persistir la hipoxia puede administrarse una nueva dosis a la hora.

Si aparece insuficiencia renal puede utilizarse manitol para mantener la diuresis; si fracasa, está indicada la realización de depuración extrarrenal.

## **FLUORURO SÓDICO**

Se utiliza en la prevención de las caries dentales. Incorpora iones fluoruro a los dientes, donde transforma parte de la hidroxipatita en fluoroapatita. Facilita la remineralización del esmalte dental al potenciar el depósito de fosfato y calcio.

El preparado que presenta una mayor incidencia toxicológica (por volumen de ventas) es Flúor Kin®, con una formulación de 0,55 mg de fluoruro sódico por comprimido, equivalente a 0,25 mg de ion flúor, aunque también puede presentarse en forma de comprimidos de 1 mg de ion flúor, formulados con 2,2 mg de fluoruro sódico, hecho que requiere una identificación exacta del producto; envases de 100 comprimidos en ambos casos.

### **Farmacocinética**

El flúor se absorbe rápida y casi completamente por vía oral. El pico plasmático se produce a los 30-60 min. Vida media: 2-9 h. La eliminación es renal.

### **Clínica**

Es un irritante del tubo digestivo por liberación del ion flúor. Es, además, un quelante del calcio, disminuyendo el calcio iónico. También interfiere en numerosos procesos enzimáticos.

Tras la ingesta se produce un síndrome gastroentérico con náuseas, vómitos precoces, dolor abdominal y diarreas, a veces con sangre; pérdida de agua y electrólitos. A las 3 h de la ingesta aparece un síndrome neuromuscular de tipo tetaniforme: astenia, temblores, parestesias, paresias, mialgias, convulsiones, espasmos.

A dosis muy elevadas: alteraciones respiratorias con disnea, cianosis, hipersecreción bronquial y salivar; acidosis; alteraciones cardiovasculares con hiperkaliemia y trastornos del ritmo, hipotensión y *shock*.

### **Dosis tóxica**

Las dosis letales en la literatura consultada son muy variables, de 30 a 140 mg/kg de ion flúor; ha habido casos de muerte con 5 mg/kg.

Se considera que pueden presentarse efectos tóxicos graves a partir de 2 mg/kg de ion flúor (8 comprimidos de 0,25 mg por cada kg de peso).

### **Laboratorio**

Los niveles de flúor en sangre sólo son útiles en la primera hora, lo mismo que los niveles en orina; estos últimos pueden permanecer elevados durante días.

La concentración plasmática normal es de 10-370 ng/ml; en eritrocitos es de 450 ng/ml, y en orina 0,2-0,9 mg/l.

La toxicidad se asocia a niveles séricos de flúor mayores de 2 (µg/ml).

## Tratamiento

Conviene recordar que cuatro comprimidos de Flúor Kin® 0,25 equivalen a 1 mg de ion flúor.

- *Ingestas < 2 mg/kg ion flúor.* Diluir el contenido gástrico con calcio soluble: leche, soluciones de ascorbato y pantotenato de calcio (Calcio-20 Fuerte®), soluciones de gluconato o lactato calcico (Calcium-Sandoz®).
- *Ingestas de 2-5 mg/kg ion flúor.* Emesis, calcio oral soluble y laxante salino. Observación y tratamiento sintomático.
- *Ingestas de 5-15 mg/kg ion flúor.* Inducir emesis o realizar lavado gástrico, dar carbón activado y un laxante salino. Calcio oral soluble. Observación médica directa durante 4-6 h en un servicio de Urgencias.
- *Ingestas > 15 mg/kg ion flúor.* Tratamiento hospitalario. Emesis o lavado gástrico, carbón activado, laxante salino. Calcio oral soluble. Monitorización cardíaca (atención a las ondas T picudas y a los intervalos QT prolongados). Administración iv lenta de 10 ml de gluconato calcico al 10%. Pueden administrarse dosis adicionales en caso de tetania o intervalo QT prolongado. Monitorizar calcio y potasio séricos. Corregir la acidosis metabólica con suero bicarbonatado. Lidocaína para tratar las arritmias. Control de constantes y sintomático.

## HIERRO

### Farmacocinética

La toxicidad se debe al hierro elemental ingerido. Los porcentajes de hierro en las distintas sales se indican en la Tabla 4.5.

Se absorbe en estado ferroso ( $\text{Fe}^{++}$ ). Posteriormente se oxida ( $\text{Fe}^{+++}$ ) y se une a la ferritina. Se transporta por la globulina transferrina. La eliminación es muy pequeña: 2 mg al día en adultos.

Tabla 4.5.

Sal de hierro	Forma	Concentración (%)
Sulfato ferroso	Anhidro	36,8
	Cristalino	20,1
Cloruro ferroso	Anhidro	44,1
	Cristalino	28,1
Gluconato ferroso	Anhidro	12,5
	Dihidratado	11,6
Fumarato ferroso		33,0
Cloruro férrico	Anhidro	34,3
	Hexahidratado	20,7
Citrato amónico férrico		14-18

## Clínica

Las manifestaciones clínicas se desarrollan en cuatro fases:

*Primera.* De 30 min a 2 h postingesta, máximo seis horas, aparecen síntomas gastrointestinales por el efecto irritante-corrosivo: náuseas, vómitos, diarreas (a veces sanguinolentas), dolor abdominal. En casos graves existe alteración del SNC (letargo y coma) y cardiovascular (palidez, taquicardia, hipotensión), fiebre, leucocitosis, hipoglucemia y disnea. Los pacientes con intoxicación leve o moderada presentan únicamente síntomas gastrointestinales y no progresan más allá.

*Segunda.* 6-24 h postingesta (la duración es menor en intoxicaciones graves): el paciente mejora, aunque puede haber periodos de letargia.

*Tercera.* A las 12-24 h postingesta aparece un cuadro sistémico grave:

- recurrencia de los síntomas gastrointestinales;
- letargia, coma, convulsiones;
- *shock*, cianosis, edema pulmonar;
- necrosis hepática, fallo renal;
- hipoglucemia, acidosis metabólica grave.

*Cuarta.* A las 2-6 semanas: cicatrización gástrica, estenosis pilórica, fibrosis hepática.

## Dosis tóxica

Tratar los síntomas antes que la historia clínica, valorando la gravedad según la dosis ingerida.

*No tóxica:* < 10-20 mg/kg de hierro elemental.

*Dosis tóxica:* > 20 mg/kg de hierro elemental: evacuación del tóxico obligada. Hospitalización a partir de 60 mg/kg.

*Dosis letal:* 180-300 mg/kg de hierro elemental.

## Laboratorio

Sólo son útiles los niveles tomados 2-4 h después de la ingesta. Pueden subestimar la intoxicación los valores tomados cuando han transcurrido más de 6 h. Deben determinarse niveles séricos con ingestas mayores de 40 mg/kg (Tabla 4.6).

*Test de provocación con deferroxamina:* para pacientes con posible ingesta de hierro y sin posibilidad de determinar los niveles plasmáticos. Administrar deferroxamina: 40 mg/kg im profunda. El complejo hierro-deferroxamina tiñe la orina de color rojo vivo. Mantener el pH urinario a 7-8.

## Tratamiento

Jarabe de ipecacuana o lavado gástrico si el paciente está inconsciente. Se administrarán 100 ml de una solución de bicarbonato sódico al 1% antes o después de la evacuación gástrica para formar carbonato ferroso insoluble.

El carbón activado adsorbe mínimamente el hierro o sus sales por lo que no tiene aplicación directa en este tipo de intoxicación. Sin embargo, la administración de una suspensión de carbón activado y deferroxamina, en una mezcla

**Tabla 4.6.**

Nivel hemático	Grado de toxicidad
0-100 µg/l 00 ml	Rango normal
100-350 µg/l 00 ml	Intoxicación, síntomas variables
350-500 µg/100 ml	Intoxicación potencialmente grave
500-1.000 µg/l 00 ml	Intoxicación grave
> 1.000 µg/100 ml	Potencialmente letal



3:1 (peso/peso), parece reducir la absorción gastrointestinal de sales de hierro (sulfato ferroso).

Radiografía de abdomen en las primeras 2 h postingesta para valorar la formación de conglomerados de tabletas; es útil realizar diferentes controles radiológicos con este fin.

Dependiendo del tiempo de presentación del paciente intoxicado es útil realizar un lavado intestinal con solución electrolítica de polietilenglicol cuando la asistencia al sujeto se ve demorada y especialmente cuando se trata de productos con liberación galénica prolongada o absorción prolongada.

Observar si hay hemorragias. Tratar agresivamente la hipovolemia. Control de constantes hepáticas y urinarias.

*Antídoto.* Administrar mesilato de deferroxamina (Desferin®): 80 mg/kg im cada 6-12 h a los pacientes con pico plasmático de hierro superior a 500 µg/100 ml o que presenten síntomas. En presencia de sintomatología grave (hipotensión, coma, hemorragias) dar deferroxamina iv, en solución glucosada al 5% a una velocidad que no supere los 15 mg/kg/hora. Reducir la velocidad de infusión si cae la tensión arterial. La cantidad máxima al día en adultos y niños mayores de tres años es de 6 g. Continuar el tratamiento hasta que el índice de saturación de la transferrina sea normal o bien transcurridas 24 h con orinas de coloración normal.

Ingresar a los pacientes que requieran quelantes, a los que presenten un test de deferroxamina positivo y a los que tengan síntomas en las 6 h postingesta.

La supervivencia está en relación inversa a la rapidez de la instauración del *shock* y del coma.

## MERCUROCROMO

Merbromina. Utilizado como antiséptico al 2%.

### Farmacocinética

Absorción oral escasa.

### Clínica

Por vía cutánea puede causar dermatitis de contacto, así como sintomatología sistémica: delirio, vómitos, enantema, poliuria, hipertermia. El uso de mercurocromo en el onfalocele de neonatos puede producir intoxicación mercurial.

Por vía oral puede causar síntomas gastrointestinales. A grandes dosis: necrosis de mucosas digestivas, trastornos renales que pueden conducir a insuficiencia renal aguda, trastornos neurológicos graves y colapso cardiovascular.

### Dosis tóxica

Niños: 5-10 ml.

*Adultos*: 100 ml: agitación y confusión; 150 ml: gastritis, oliguria, obnubilación durante 24 h.

### Tratamiento

Emesis mediante jarabe de ipecacuana o lavado gástrico con líquidos albuminosos, seguido de carbón activado y un laxante salino. Control renal. Tratamiento sintomático.

En ingestas importantes se deben monitorizar electrolitos, balance hídrico y función renal; obtener niveles de mercurio en sangre y orina. El quelante de elección es la N-acetil-D-L-penicilamina (penicilamina) por vía oral (100 mg/kg/día, hasta 1 g/día, dividido en cuatro tomas, durante 5 días) en caso de intoxicación leve. El dimercaprol (BAL) se utiliza en intoxicaciones graves, por vía im, a dosis de 3-5 mg/kg/4 h durante 48 h, seguido de 2,5 mg/kg/6 h durante otras 48 h y luego la misma dosis durante otros 7 días más.

## MONTELUKAST SÓDICO

Se trata de un producto indicado en la profilaxis del asma al actuar bloqueando los leucotrienos cisteínicos ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$  y  $LTE_4$ ) —mediadores proasmáticos que son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por mastocitos y eosinófilos— al unirse a su receptor (CysLT).

### Farmacocinética

Con una biodisponibilidad oral del 64-73% (no afectada por la presencia de alimentos) sus efectos máximos aparecen en 2-3 h. Unión a proteínas plasmáticas: 99%. Vd: 8-11 l. Sufre amplia metabolización hepática. Aclaramiento plasmático: 45 ml/min. Eliminación: biliar (casi exclusivamente).

En animales de experimentación no es teratígeno; cruza la barrera placentaria y se encuentra en leche materna. Se desconoce si aparece en leche materna humana.

## **Clínica**

Fiebre, náuseas, diarrea, dolor abdominal, cefalea.

## **Dosis tóxica**

Dosis de 5.000 mg/kg en ratones y ratas no produjeron la muerte (dosis equivalente a 25.000 veces la dosis terapéutica diaria en adultos).

Dosis de 200 y 900 mg/día no produjeron efectos adversos de importancia en asmáticos crónicos (la dosis terapéutica en niños es de 5 mg/día; en adultos: 10 mg/día).

## **Tratamiento**

Inducir emesis (dentro de los primeros 30 min postingesta) y/o administrar carbón activado.

Se desconoce si es dializable por diálisis peritoneal o hemodiálisis; aunque por su farmacocinética se consideran técnicas de eliminación poco o nada adecuadas.

## **NEUROLÉPTICOS. FENOTIAZINAS**

Ellenhorn (1988) clasifica los neurolépticos en los siguientes grupos:

- *Fenotiazinas*. Series piperidínica, piperazínica y alifática.
- *Tioxantenos*. Clorprotixeno, flupentixol, tiotixeno.
- *Butirofenonas*. Haloperidol.
- *Dibenzoxacepinas*. Loxapina.

Las fenotiazinas son un grupo de fármacos que se emplean principalmente en el tratamiento de las psicosis; todas ellas derivan del mismo núcleo químico, un anillo tricíclico en el cual dos anillos de benceno están ligados por un átomo de nitrógeno y uno de azufre. A partir de este núcleo base se han sintetizado más de 30 fenotiazinas con diferentes acciones farmacológicas. La primera estudiada e introducida en terapéutica fue la clorpromazina (Largactil®). Entre sus indicaciones figuran estados de ansiedad, agitación y psicosis; además pueden tener efectos antihistamínicos y antieméticos, potenciando en su acción a analgésicos, sedantes y anestésicos.

## Farmacocinética

Su absorción por vía digestiva es muy irregular, modificándose de forma imprevisible con la ingesta de alimentos y probablemente se reduce con los antiácidos. Se une en un 80% a la albúmina. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 2-4 h postingesta, y por vía intramuscular en 15-30 min. Tienen un volumen de distribución de 20 l/kg.

La tioridazina (Meleril®) tiene una farmacocinética similar a la clorpromazina, pero con una intensa acción anticolinérgica sobre el intestino, lo cual puede influir en su absorción. La vida media plasmática es de 20-40 h. Se metaboliza en el hígado mediante procesos oxidativos y conjugación con ácido glucurónico; los metabolitos se excretan lentamente por la orina y en parte por bilis, tanto en forma inactiva como activa. Tanto el feto como el recién nacido y el anciano lo metabolizan con mayor lentitud.

## Clínica

La intoxicación aguda por fenotiazinas causa depresión del SNC con alteración de la conciencia, convulsiones, síndrome parkinsoniano y reacciones distónicas como crisis oculogiras, torticolis y discinesias orolinguales.

Igualmente, se puede constatar afectación del sistema cardiovascular en forma de hipotensión, taquicardia sinusal, alteraciones de la repolarización y del ST, alargamiento del QT, trastornos de la conducción aurículo-ventricular y taquicardia ventricular. En general, existe una relación directa entre dosis ingerida y gravedad de las alteraciones electrocardiográficas, aunque no siempre ocurre esto.

Además de los casos de intoxicación aguda pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad o efectos secundarios, entre los que se encuentran: ictericia, discrasias sanguíneas (leucocitosis, leucopenia, eosinofilia), reacciones cutáneas (urticaria, dermatitis por contacto, fotosensibilidad), alteración de la función sexual (disminución de la libido, priapismo), retinopatía pigmentaria y efectos metabólicos (hipercolesterolemia).

## Tratamiento

1. En principio medidas de control general; están contraindicados los simpaticomiméticos.
2. El uso de eméticos es ineficaz por la propia acción de las fenotiazinas. Además están contraindicados por la posibilidad de inducir una reacción distónica de cuello y cabeza, con el peligro de aspiración del producto vomitado.

3. Para disminuir la absorción debe recurrirse al lavado gástrico prolongado (hasta 12 h), administrando carbón activado de forma repetida y un purgante salino. Algunas fenotiazinas son radiopacas, por lo que pueden visualizarse en una radiografía simple de abdomen, lo que ayuda a decidir la pauta inicial de tratamiento a seguir.

4. Lavado intestinal con solución electrolítica de polietilenglicol.

5. No se puede acelerar la eliminación del fármaco por vía renal o extrarenal debido a su amplio volumen de distribución y unión a proteínas plasmáticas.

6. Monitorización cardíaca durante no menos de 5 días en caso de hallar alteraciones ECG.

7. Las arritmias se tratan con bicarbonato sódico iv, manteniendo un pH plasmático  $> 7,45$ . El uso de agentes antiarrítmicos no sólo no es eficaz, sino que puede potenciar el efecto depresor miocárdico; se recomiendan  $\beta$ -bloqueantes (propranolol), así como lidocaína o fenitoína (9-11 mg/kg, vía iv).

Puede ser necesario colocar un electrocatéter ante bradicardias que no respondan al tratamiento médico.

8. Digitalizar en caso de insuficiencia cardíaca.

9. Puede ser útil la administración de fisostigmina para la sintomatología neurológica que no ceda con terapia convencional.

10. El diazepam es de elección en caso de convulsiones.

11. Las reacciones toxoalérgicas se tratan con prednisona por vía parenteral.

## PARACETAMOL

### Farmacocinética

El paracetamol tiene una buena absorción digestiva que permite alcanzar un pico plasmático a los 30-60 min de la toma. La absorción puede estar algo retardada en dosis tóxicas, por lo que es recomendable determinar la concentración plasmática una vez que han transcurrido 4 h desde la ingesta; niveles más precoces no tienen utilidad.

Se distribuye con rapidez a los tejidos. Volumen de distribución: 0,85 l/kg. Unión a proteínas variable; a dosis tóxicas oscila entre el 20-50%.

Se han descrito dos vías metabólicas mayores que dan lugar a la formación de un derivado conjugado glucurónico, por mediación de la beta-glucuronil transferasa, y un sulfoconjugado, mediado por el sistema sulfotransferasa. Tiene una vía metabólica menor que utiliza la función oxidasa del citocromo P<sub>450</sub>

formando una benzoquinona-imina, producto intermedio, eliminable por conjugación con cisteína o glutatión y descomposición mercaptúrica. Parece que las dos primeras vías siguen una cinética lineal saturable, mientras que la biotransformación oxidativa y la excreción de la sustancia no metabolizada son procesos de primer orden. El análisis del proceso de eliminación, globalmente considerado, demuestra que las dosis pequeñas producen una fase de eliminación lineal, mientras que las dosis grandes presentan un comportamiento cinético no lineal. En consecuencia, las vidas medias estimables varían con la dosis: 3 h para ingestas de 1 g, 6,5 h para 10 g y 15 h para 100 g.

El paracetamol es un ácido débil con un pKa de 9,5. Se produce la excreción urinaria del 4-14% de paracetamol no metabolizado, siendo el resto excretado en forma de metabolitos, de los que la mayoría son derivados conjugados y sólo un 2-6% proceden de la vía oxidativa.

## **Toxicodinámica**

El metabolito intermedio de la vía oxidativa se comporta como un reactivo electrolítico que reacciona, de forma covalente, con las macromoléculas orgánicas en una reacción de adición nucleofílica que conduce a la muerte celular. Esta cadena de acontecimientos se pone en marcha cuando la cantidad de N-acetil-paraquinoneimina formada desborda la capacidad de conjugación con la cisteína y el glutatión por agotamiento de ambos. Puesto que el lugar de metabolización preferente es el citoplasma hepatocitario, es aquí donde se produce preferentemente la citolisis.

## **Clínica**

En adultos se considera tóxica la ingesta superior a 10 g y potencialmente letal por encima de 15 g. En niños se produce una hepatotoxicidad marcada con dosis de 4 g.

Se puede considerar un valor límite de hepatotoxicidad con dosis de 250 mg/kg de peso; dosis inferiores a 125 mg/kg no conllevan lesión hepática manifiesta. La lesión esencial que determina el pronóstico, la hepatocitolisis, mantiene una buena correlación con la dosis ingerida, aunque este dato sea difícil de establecer. En la Tabla 4.7 se presenta el posible efecto citolítico en función de la cantidad de paracetamol ingerida.

Las manifestaciones clínicas pueden comenzar, tras un periodo de latencia de 12-24 h, con síntomas digestivos y generales inespecíficos, malestar, náuseas, vómitos y diaforesis, que regresan espontáneamente, sin alcanzar gran intensidad. A partir de las 48 h de la ingesta comienzan a detectarse signos bio-

**Tabla 4.7.**

Dosis de paracetamol	Citolisis
<125mg/kg	No
<175mg/kg	Rara
>250 mg/kg	Constante
>350 mg/kg	Severa

lógicos de afectación hepatocitaria: aumento de transaminasas, bilirrubina y tiempo de protrombina. Entre las 72 y 96 h se desarrolla el pico máximo de hepatotoxicidad. La evolución es hacia la recuperación total en 8 días o la muerte en coma por insuficiencia hepática fulminante.

Pueden aparecer fenómenos intercurrentes, como necrosis tubular renal, hipoglucemia y trombocitopenia, con mínima producción de metahemoglobinemia.

En la Tabla 4.8 se muestra la relación entre las concentraciones plasmáticas de paracetamol que constituyen riesgo de citolisis en función del tiempo transcurrido desde la ingesta. Esta correlación es utilizada para sentar la indicación de la terapéutica con N-acetilcisteína. No obstante, debe considerarse el caso de pacientes que han estado en contacto previo con inductores enzimáticos que estimulan la vía del citocromo P<sub>450</sub>, aumentando la producción del metabolito reactivo (es el caso de alcohólicos en que se suma, además, la malnutrición, con disminución del glutatión disponible, y de epilépticos en tratamiento con fenobarbital). El tratamiento antidótico se puede iniciar cuando la concentración plasmática alcanza la mitad del valor umbral descrito en sujetos sin factores de riesgo.

Los niños parecen ser, sin causa clara, más resistentes al efecto hepatotóxico del paracetamol.

## Tratamiento

1. Se recomienda la evacuación gástrica por emesis precoz o aspiración-lavado gástrico hasta 6 h después de la ingesta, cuando se sospecha una ingesta superior a 100 mg/kg. La administración de carbón activado y catárticos salinos puede ser útil, evitando la absorción del producto contenido en intestino delgado. Sin embargo, hay que valorar la capacidad de neutralización del carbón activado sobre la N-acetilcisteína en caso de plantearse este tratamiento antidótico por vía oral.

Tabla 4.8.

Tiempo	Riesgo de citolisis a partir de:
4 horas	150 µg/ml
6 horas	100 µg/ml
8 horas	70 µg/ml
10 horas	55 µg/ml
12 horas	40 µg/ml
14 horas	30 µg/ml
16 horas	20 µg/ml
20 horas	10 µg/ml
24 horas	3,5 µg/ml

2. La diuresis forzada es ineficaz y las técnicas de depuración extrarrenal, poco útiles, han sido sustituidas dada la gran efectividad de la terapia antidótica.

3. Tratamiento antidótico: N-acetilcisteína. Se recomienda su administración en las 16 primeras horas de la intoxicación, sin esperar el resultado analítico, para el que debe tomarse la muestra a partir de las 4 h de la ingesta. Este tratamiento se continúa o interrumpe, una vez conocida la concentración plasmática, en función de la situación objetivada en el nomograma pronóstico expresado en la Tabla 4.8.

- Vía oral (Fluimucil®):

*Dosis inicial.* 140 mg/kg, que es conveniente diluir en zumo de frutas o refresco no bicarbonatado.

*Dosis de mantenimiento.* 70 mg/kg cada 4 h si la concentración es superior a las cifras de riesgo hepático, durante 72 h (un total de 17 dosis más) o mientras haya paracetamol circulante.

En caso de vómitos debe repetirse la dosis después de una hora. Si se va a emplear N-acetilcisteína por vía oral NO debe intentarse la neutralización con carbón activado por la interacción negativa que se produce.

- Vía intravenosa (Fluimucil antidoto 20%®, viales de 10 ml con 2 g):

Se prefiere en caso de vómitos incoercibles, por ser más cómoda su administración y reducir el tiempo de hospitalización, entre otros considerandos.

*Dosis inicial de carga.* 150 mg/kg (equivalente a 0,75 ml/kg) en 200 ml de solución glucosada al 5% a pasar en 15 min.

*Dosis de mantenimiento.* 50 mg/kg (equivalente a 0,25 ml/kg) en 500 ml de glucosado al 5% administrado de forma lenta en 4 h y seguir con 100 mg/kg en 1.000 ml de la misma solución a pasar durante las siguientes 16 h.



En niños el volumen de solución glucosada debe aportarse en función de la edad y peso para evitar el peligro de una hiperhidratación.

## **Observaciones**

La dosis analgésica óptima de paracetamol en adultos es de 1 g/6-8 h por vía oral; en niños es de 30 mg/kg vía oral o 40 mg/kg por vía rectal en mayores de tres meses. Esta posología debe tenerse en cuenta cuando se administra en tratamientos prolongados o de forma crónica por el potencial peligro de hepatotoxicidad que comportan. El propacetamol, administración intravenosa de paracetamol, se pauta a una dosis óptima de 1 g, con un máximo de 4 g/día.

## **PROCAINAMIDA**

Antiarrítmico tipo Ia.

## **Farmacocinética**

Absorción oral rápida. La biodisponibilidad es del 85%. El pico plasmático se alcanza en una hora. La sobredosis puede retrasar la absorción y disminuir el volumen de distribución. En casos de insuficiencia renal o cardíaca la vida media se prolonga de 3-4 h a 8 o más horas y la eliminación principal pasa de renal a hepática, con formación de metabolitos activos (N-acetilprocainamida, NAPA).

## **Clínica**

Letargía, confusión, hipotensión, alteraciones ECG (ensanchamiento del QRS y del QT) y arritmias ventriculares. Si los niveles de procainamida en sangre son altos puede resultar inútil el desfibrilador.

## **Laboratorio**

La toxicidad leve puede aparecer con niveles de 12-16 µg/ml; hay que recordar que, en ocasiones, es necesario el seguimiento analítico en la terapia habitual. Las alteraciones de la conducción aparecen a concentraciones superiores a 42 µg/ml y la hipotensión severa y la letargia a partir de 60 µg/ml.

## Dosis tóxica

No se ha establecido. Se ha comprobado toxicidad en adultos con 7 y 19 g, sin fallecimientos.

## Tratamiento

En casos graves: oxígeno, monitorización ECG y coger vía venosa. Medidas generales (lavado gástrico, carbón activado, laxante salino) en las primeras 4 h, aunque puede hacerse en plazos mayores. La hemodiálisis puede resultar efectiva. Considerar la implantación de marcapasos si hay signos de bloqueo AV progresivo. Evitar los antiarrítmicos Ia.

## SALICILATOS

Son ácidos y sales orgánicas del ácido benzoico, de bajo peso molecular.

La mayor parte de los salicilatos tienen acción sistémica analgésica y antiinflamatoria (ácido acetilsalicílico, salicilamida, acetilsalicilato de lisina); otros son empleados de forma tópica sobre la superficie cutánea (salicilato sódico, ácido salicílico, salicilato de metilo).

El ácido acetilsalicílico es el medicamento de mayor uso entre la población general, habiéndose dispensado en 1996 más de veinticinco millones de envases en nuestro país.

## Farmacocinética

La absorción es buena y rápida en el estómago debido a su pKa de 3,5. Por el mismo motivo, en el intestino delgado es lenta pero completa, dada su amplia superficie de absorción. La vida media de absorción es de 30 min, alcanzándose el pico plasmático a las 2 h a dosis bajas y medias. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que se produce un enlentecimiento de la absorción gástrica ante dosis tóxicas y que tendrá importancia a la hora de plantear el tratamiento evacuante.

Tienen un volumen de distribución de 0,15-0,2 l/kg. Circulan en la sangre unidos a proteínas plasmáticas en una proporción del 50-90%; la fracción libre aumenta en las intoxicaciones.

Todos ellos son, rápida y casi totalmente, hidrolizados a ácido salicílico, que es conjugado en mucosa digestiva, hígado y sangre, produciéndose ácido sali-

cilúrico, éter o fenol glucurónido y éter o acil glucurónido. La vía oxidativa, menos utilizada, da lugar a ácido gentísico y ácido gentisúrico.

La cinética de eliminación es compleja, presentando dos vías mayores saturables y tres vías menores no saturables. Esto explica las amplias diferencias que se encuentran en la vida media de eliminación: 2,9 h con dosis inferiores a 250 mg y 22 h con dosis tóxicas.

La eliminación es fundamentalmente renal. A dosis terapéuticas se excreta el 10% del producto original y el 90% en forma de metabolitos, mientras que a dosis tóxicas llega a excretarse un 95% del producto original por saturación de las vías metabólicas. La eliminación renal está muy influida por el pH, determinando el grado de ionización del tóxico en la orina presente en el túbulo renal; cuanto más alcalino es el pH tanto mayor es el grado de disociación del producto y tanto menor la reabsorción tubular.

## **Toxicodinámica**

Los salicilatos tienen un efecto directo sobre el SNC que da lugar a hiperpnea por estimulación bulbar, vómitos centrales y alteraciones neurosensoriales. Producen además una alteración metabólica fundamental, el desdoblamiento de la fosforilación oxidativa, debido a la cual hay una disminución de la producción de ATP y un aumento del consumo de  $O_2$  y de la producción de  $CO_2$  con generación de ácidos orgánicos. La consecuencia más importante de todo ello es la aparición de alteraciones respiratorias y del equilibrio ácido-base, perturbaciones iónicas, deshidratación e hipertermia.

## **Clínica**

Se presentan síntomas tóxicos a partir de la ingesta de 10 g de ácido acetilsalicílico en el adulto y de 0,15 g/kg en el niño. La dosis letal (adultos) está situada entre 20 y 30 g, aunque se han descrito supervivencias tras la ingestión de 130 g.

Tras un periodo de latencia de 30 min se presentan síntomas digestivos (náuseas y vómitos), acompañados de manifestaciones neurosensoriales: vértigo, tinnitus, cefalea, delirio y coma. Aparece, además, hiperventilación, hipertermia, diaforesis y rubefacción. Existen signos de deshidratación y alteraciones del equilibrio ácido-base que, comenzando por la alcalosis respiratoria en la que se estabilizan los casos leves, progresa hacia acidosis metabólica, presente sobre todo en niños y en los casos graves. También es posible la aparición de alcalosis metabólica, debida a los vómitos y, finalmente, acidosis respiratoria en situaciones terminales.

Las alteraciones neurológicas importantes son el mejor indicador clínico de la gravedad de la intoxicación. Aparecen, sobre todo, en presencia de acidosis debida a una reducción de la ionización del ácido salicílico que facilita el paso a través de la barrera hematoencefálica.

En la Tabla 4.9 se establece una correlación entre la concentración plasmática de ácido salicílico y la gravedad del cuadro clínico.

## Diagnóstico

Suele ser sencillo en adultos que refieran lo que han tomado, aunque siempre debe confirmarse analíticamente. Un problema más difícil se presenta en los niños, sobre todo en aquellos en que la sobredosificación se produce en el contexto de una incorrecta utilización del producto en el tratamiento de enfermedades febriles, cuyos síntomas pueden coincidir con los de la intoxicación (hipertermia, diaforesis, rubefacción, etc.), retrasándose el diagnóstico hasta la aparición de signos de afectación neurológica.

## Tratamiento

1. No existe tratamiento antidótico.
2. En niños puede realizarse la evacuación gástrica mediante la administración de jarabe de ipecacuana. En adultos y/o ante dosis altas se realiza aspiración-lavado gástrico, en un intervalo postingesta que ha sido muy discutido y que algunos autores prolongan hasta 24 h, atendiendo a la prolongación del tiempo de absorción en sobredosis; sin embargo, en la mayor parte de los casos el límite estaría entre 4 y 6 h. La evacuación gástrica debe complementarse con la administración de carbón activado y un purgante salino.
3. Los salicilatos que se presentan en forma de comprimidos de liberación sostenida o retardada dan lugar a picos plasmáticos retardados que pueden ha-

**Tabla 4.9.**

Salicilemia	Cuadro clínico
<300 mg/l	Concentración terapéutica
300-500 mg/l	Intoxicación mínima
500-800 mg/l	Intoxicación leve
800-1.000 mg/l	Intoxicación moderada
1.000-1.600 mg/l	Intoxicación grave, coma
> 1.600 mg/l	Intoxicación mortal

cer viable la administración pautada de carbón activado y/o realizar un lavado intestinal con solución de polietilenglicol.

4. Debe administrarse bicarbonato sódico para corregir la acidosis metabólica. Monitorizar niveles de glucemia y potasio que suelen encontrarse disminuidos, así como los de calcio.

5. Tratamiento eliminador. Diuresis forzada alcalina; se consigue aumentar la excreción urinaria llevando el pH tubular a la cifra óptima de 8-8,5 con la administración de bicarbonato sódico.

La diuresis alcalina sólo es efectiva para eliminar salicilatos mientras los niveles de potasio se encuentren en sus valores normales.

6. En situaciones clínicas graves, con síntomas neurológicos, insuficiencia renal, edema pulmonar o cerebral, o ante salicilemias superiores a 800 mg/l, debe realizarse hemodiálisis como técnica de depuración extrarrenal o bien hemoperfusión con columnas de carbón activado.

7. Se administrarán protectores de mucosa gástrica y anti- $H_2$ .

8. El resto del tratamiento será sintomático, teniendo en cuenta que la hipertermia se tratará con medidas físicas, el diazepam controlará las convulsiones y que las alteraciones observadas en los factores de coagulación pueden hacer necesario el uso de vitamina K.

## SIMPATICOMIMÉTICOS ORALES

### Farmacocinética

En general, la absorción oral es buena y rápida. Unos productos son metabolizados en mayor o menor grado (fenilefrina, isoproterenol, salbutamol, terbutalina), mientras que otros se eliminan en su mayor parte sin cambios por la orina (efedrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina).

Vida media: efedrina, 2,7-7,5 h; fenilefrina, 2-3 h; fenilpropanolamina, 2,7-5,6 h (depende del pH urinario); isoproterenol, 2,5 h; metaproterenol, 6 h; pseudoefedrina, 1,9-21 h (depende del pH urinario); salbutamol, 2,7-5 h.

### Clínica

Depende de su acción agonista alfa o beta. Los principales efectos se producen a nivel cardiovascular y neurológico. *Cardiovascular*: arritmias, taquicardia o bradicardia, posibilidad de hipertensión arterial; dolor precordial, posibilidad de isquemia miocárdica. *Neurológico*: ansiedad, intranquilidad, insomnio, tremor, convulsiones, hemorragia cerebral. *Otros efectos*: náuseas

y vómitos, hipokaliemia, rabdomiólisis e insuficiencia renal (especialmente con fenilpropanolamina).

## Dosis tóxica

*Efedrina.* Hipertensión arterial con el doble o más de la dosis terapéutica. Atención a las combinaciones con teofilina ya que pueden aumentar la toxicidad de ésta.

*Fenilpropanolamina.* Dos a tres veces la dosis terapéutica. 8-10 mg/kg cuando se asocia a cafeína. 17,5 mg/kg cuando se ingiere sola. Los niños son más sensibles: 10-25 mg en combinación con cafeína, 50 mg sola.

*Pseudoefedrina.* Cuatro a cinco veces la dosis terapéutica.

*Salbutamol.* La dosis total diaria no debe superar los 32 mg en adultos y niños mayores de 12 años, 24 mg en niños de 6-12 años y 12 mg en niños de 2-6 años.

## Tratamiento

El vómito está contraindicado, a no ser que sea inmediato tras la ingesta, por la posibilidad de empeorar la hipertensión y provocar convulsiones. Lavado gástrico (tras controlar convulsiones), carbón activado y laxante salino. Controlar frecuencia cardíaca, tensión arterial, electrolitos séricos y flujo urinario; monitorización ECG. Si hay convulsiones, diazepam. Si hay taquiarritmias, betabloqueantes; pero en el paciente asmático pueden causar broncoespasmo. Sólo tratar los cuadros graves de hipertensión con nitroprusiato, nifedipina o hidralazina. El resto del tratamiento es sintomático.

La efedrina, fenilpropanolamina y pseudoefedrina se eliminan mejor si la orina no es alcalina, pero la acidificación urinaria es un método de eliminación que no debe utilizarse y, además, en presencia de mioglobinuria puede desencadenar insuficiencia renal.

## TEOFILINA

### Farmacocinética

Absorción oral completa. Pico sérico en 1-2 h; en preparaciones retard, el pico de teofilinemia puede aparecer 12-24 h tras la ingesta, y además hay que tener en cuenta que dichas preparaciones pueden formar bezóares.

La vida media en el adulto es de 4,5 h; puede oscilar entre 3-13 h. La vida media es mayor en lactantes y aún mayor en prematuros. El hígado biotransforma el 40-50% de la teofilina. La sobredosis produce un patrón bifásico, con una eliminación lenta. Por riñón se elimina un 5-10% sin modificar.

## **Clínica**

Síntomas gastrointestinales, no siempre presentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea; hematemesis y vómitos «en posos de café» en casos graves. Manifestaciones cardiovasculares: desde taquicardia sinusal a fibrilación ventricular y paro cardíaco; hipotensión en intoxicaciones graves. Síntomas neurológicos: cefalea, insomnio, vértigos, agitación, delirio; convulsiones que, si son persistentes, pueden provocar rabdomiólisis. Otras manifestaciones: hiperventilación; alcalosis respiratoria o acidosis metabólica; hipokaliemia, hiperglucemia, hipercalcemia e hipofosfatemia.

En caso de ingerir preparaciones retard la clínica puede retrasarse y ser más prolongada; las convulsiones pueden ser refractarias a la terapia habitual.

## **Laboratorio**

Los niveles séricos tóxicos están por encima de 20 µg/ml. Dichos niveles se correlacionan mejor con el cuadro tóxico en sobredosis aguda única que en los casos yatrogénicos crónicos. Con variaciones individuales, en las intoxicaciones agudas, con niveles de 20-40 µg/ml hay signos/síntomas leves, moderados con 40-100 µg/ml y graves por encima de 100 µg/ml; en los casos crónicos, la sintomatología aparece a concentraciones inferiores (40-70 µg/ml).

## **Dosis tóxica**

La administración de 1 mg/kg de teofilina (no retard) supone una concentración sérica —en adultos y niños— de 2 µg/ml. Por tanto, ingestas superiores a 10 µg/kg son potencialmente tóxicas.

Las combinaciones con efedrina reducen el umbral tóxico.

## **Tratamiento**

La emesis o el lavado gástrico son efectivos hasta 6 h postingesta, 12 h si son preparaciones retard. Igualmente, la técnica del lavado intestinal con solu-

ción de polietilenglicol tiene una indicación clara, especialmente para preparaciones retard. Tanto las ingestas como las sobredosis parenterales deben tratarse con carbón activado; dosis inicial de 1-2 g/kg, junto con un laxante salino, y dosis siguientes (sin laxante) de 0,5 g/kg cada 3-6 h. Dar un antiemético (droperidol, metoclopramida) si el paciente no retiene el carbón activado.

Las convulsiones se tratan con diazepam; si no responde, fenobarbital o fenitoína. Monitorización ECG e hidroelectrolítica. Control analítico general: glucosa, urea, creatinina, hemograma, gases arteriales.

Determinar con frecuencia los niveles séricos de teofilina. Si dichos niveles superan los 40-60 µg/ml en las intoxicaciones crónicas y 80-100 µg/ml en las agudas, o bien hay síntomas graves (convulsiones, hipotensión o arritmias refractarias al tratamiento), se debe considerar el uso de la hemoperfusión; la hemodiálisis es menos efectiva, pero puede ser una alternativa si la primera es imposible.

Las arritmias se tratan con la terapia antiarrítmica estándar; se han descrito buenos resultados con esmolol. Los betabloqueantes están contraindicados en asmáticos, por lo que en estos pacientes se dará verapamilo. La hipotensión se trata primero con fluidoterapia y medidas físicas; si no responde, dopamina y noradrenalina.

## VITAMINA A

Retinol.

### Farmacocinética

Se absorbe en el intestino. El pico sérico se produce tras una dosis única a las 4 h. El 90% se almacena en el hígado, de donde se moviliza como alcohol libre (retinol); el 95% lo hace unido a una proteína transportadora. La vitamina A libre es la responsable de la toxicidad.

### Clínica

*Intoxicación aguda.* Adultos: cefalea, náuseas, vómitos, irritabilidad. Niños: vómitos, irritabilidad, fontanelas abombadas. Hipertensión intracraneal a las 8-12 h. Descamación cutánea transcurridos unos días. Visión borrosa y papiledema.

*Intoxicación crónica.* Adultos: cefalea, diplopia, papiledema. *Pseudotumor cerebri*, astenia, dolor en huesos y articulaciones, descamación cutánea,



prurito, caída del cabello, poliuria. Hipercalcemia; hiperóstosis cortical (huesos largos). *Cierre* prematuro de las epífisis. Tiempos de coagulación anormales. Hipoprotrombinemia. Aumento de transaminasas. La vitamina A es teratogénica.

Niños: hepatoesplenomegalia; anemia hipoplásica, leucopenia; pelo ralo y áspero; dedos en palillo de tambor; maduración esquelética adelantada: cierre prematuro de las epífisis, disimetría de los miembros.

### Dosis tóxica

*Aguda.* Adultos: 1.000.000 UI. Niños: 300.000 UI.

*Crónica.* Adultos: 25.000-100.000 UI diarias. Niños: 18.000-80.000 UI diarias.

### Tratamiento

*Intoxicación aguda.* Lavado gástrico, carbón activado, laxante salino. Tratar la hipertensión intracraneal con manitol o esferoides; rara vez son necesarias las punciones lumbares repetidas.

*Intoxicación crónica.* Interrumpir la administración; normalmente los síntomas regresan espontáneamente en unas semanas. Tratar la hipercalcemia, según intensidad, con: dieta baja en calcio, prednisona, calcitonina, hidratación y diuréticos. Pueden quedar secuelas: hepatopatía, deformidades esqueléticas.

## VITAMINA B<sub>3</sub>

Niacina, ácido nicotínico, nicotinamida.

### Clínica

La niacina libera histamina y causa eritema, prurito y alteraciones gastrointestinales. Puede agravar el asma, activar una úlcera péptica, empeorar la tolerancia a la glucosa, originar hiperuricemia y toxicidad hepática, incluyendo ictericia colestásica. Potencia el efecto de los bloqueantes ganglionares y puede causar, en hipertensos, hipotensión ortostática.

**Dosis tóxica**

*Hiperuricemia.* 3 g/día durante meses.

*Toxicidad hepática.* 750 mg/día durante tres meses.

**Tratamiento**

Interrumpir la administración. Tratamiento sintomático.

**VITAMINA B<sub>6</sub>**

Piridoxina.

**Clínica**

*Crónica.* Neuropatía sensorial periférica: insensibilidad perioral, parestesias, arreflexia, ataxia, pérdida de la sensibilidad profunda. Disminución del efecto terapéutico de la levodopa. Encefalopatía en niños. La recuperación neurológica suele ser completa.

**Dosis tóxica**

Dosis atóxica para la mayoría de los individuos: 20 mg diarios.

Dosis a partir de la cual se han referido efectos tóxicos: 50 mg diarios.

**Tratamiento**

Interrumpir la administración. Exploración neurológica. Sintomático.

**VITAMINA C**

Ácido ascórbico, ascorbato calcico, ascorbato sódico.

**Clínica**

Diarreas. Cálculos renales de oxalato en individuos predispuestos. Induce hemólisis en individuos con déficit de G6PDH. Disminuye el aclaramiento del

ácido úrico. Aumenta la absorción de hierro. Lesión esofágica en casos de ingesta de comprimidos de vitamina C con mínimas o nulas cantidades de agua y posterior encápsulamiento.

### **Dosis tóxica**

10 g/día o más pueden causar diarreas.

4,8 g/día pueden causar disminución en la excreción de ácido úrico.

### **Tratamiento**

Interrumpir su administración. Sintomático.

Dado que la ingesta de líquidos va a ser mínima en una ingestión accidental y posterior encápsulamiento, debe aumentarse la toma de líquidos con objeto de disolver la tableta.

## **VITAMINA D**

Ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>). Colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>).

### **Clínica**

El pico plasmático máximo de colecalciferol aparece a las 12 h de la ingesta; su vida media es de 2 X 2 semanas.

Los síntomas pueden aparecer a los 2-8 días de la intoxicación aguda o, bien, tras semanas o meses de dosis excesivas. Aparece: hipercalcemia (niveles de calcio >11 mg/dl), hipercalcemia, debilidad muscular, apatía, cefalea, anorexia, náuseas y vómitos, dolor óseo, calcificaciones ectópicas, proteinuria, hipertensión y arritmias cardíacas. Polineuropatía. La hipercalcemia crónica puede producir calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis y rápido deterioro de la función renal.

### **Dosis tóxica**

> 1.600 UI/día causan toxicidad (dosis terapéutica aceptable = 400 UI/día).

*Aguda:* 40.000 UI al menos.

---

*Crónica.* Niños: 2.000 UI/día. Adultos: 7.500 UI/día.

### **Tratamiento**

Lavado gástrico, carbón activado y laxante salino en las intoxicaciones agudas. Interrumpir la administración en las crónicas. Control de constantes. Si la hipercalcemia persiste: prednisona y dieta baja en calcio, calcitonina, hidratación y diuréticos. Monitorizar función renal. Sintomático.

## ***Intoxicaciones medicamentosas***

### ***(segunda parte)***

Como complemento de este capítulo se incluye una valoración de la toxicidad general de los antimicrobianos. Si bien tradicionalmente este capítulo solía ser breve y poco significativo en los Manuales de Toxicología, la aparición de nuevos compuestos frente a la infección por VIH justificaría ampliarlo. Por otra parte, los antibióticos en general son productos poco tóxicos, pero se carece de recopilaciones de los principales datos de interés toxicológico.

En las Tablas 4.10a4.15 se resumen los valores relativos a la farmacocinética, útiles de cara a enfocar la terapéutica y el seguimiento de una intoxicación; hacen referencia al paciente con función renal normal. Se aportan datos de la eficacia de las medidas de depuración extrarrenal en condiciones de insuficiencia renal; excepcionalmente se menciona la utilidad de tales métodos en las sobredosificaciones (Tablas 4.16 a 4.18).

Para finalizar, se hace una somera revisión de las características farmacotoxicológicas de los anestésicos locales que pueden verse involucrados *per se* como agentes responsables de una intoxicación o, bien, al formar parte de sustancias que los pueden contener, como puede ser el caso de ciertos cosméticos.

#### **a) ANTIBIÓTICOS**

Los efectos más comunes de la mayoría de los antimicrobianos se producen a nivel del tracto gastrointestinal y suelen ser leves. La forma más grave es la colitis pseudomembranosa debida a la toxina de *Clostridium difficile*. Se origina con todos los compuestos con mayor o menor frecuencia, si bien se observa principalmente tras la administración de clindamicina (0,01-10%), ampicilina y cefalosporinas, y con menos frecuencia de metronidazol, vancomicina y aminoglicosidos. El cuadro clínico se manifiesta con diarrea acuosa, en ocasiones con sangre. Es común la presencia de dolor abdominal, fiebre y leucocitosis. El tratamiento consiste en administrar vancomicina iv o metronidazol oral durante 7-10 días. En los casos leves puede emplearse la resina de colestiramina (4 g/6 h, vía oral).

Tabla 4.10. Farmacocinética de los principales beta-lactámicos.

Fármaco	Biodisponibilidad oral	Pico plasmático máximo	Vida media de eliminación	Unión a proteínas plasmáticas	Volumen de distribución	Eliminación
Penicilina G	20%	1-2 h por vía oral y 15-30 min por vía parenteral	0,5-0,8 h	55%	0,1-0,7 l/kg	Rend: sin modificar (50-96%). Biliar: naftalina y penicilinas anti-Pseudomonas
Oxacilina-Cloxacilina	30-50%		0,5 h	93%		
Ampicilina-Amoxicilina	40-75%		1 h	17%		
Carbenicilina	0%		1,1 h	50%		
Mezlocilina	0%		1,1 h	50%		
Cefalosporinas	Buena para: cefradina, cefalexina, cefadroxil, cefaclor, cefuroxima axetil, cefixima	0,5-2 h	1-4 h	Desde 6% (cefalexina) a 95% (ceftriaxona o cefonicid)	0,1-0,4 l/kg	Rend: sin alterar. Biliar: cefoperazona y ceftriaxona
Carbapenems	0%	—	1 h	20%	0,22 l/kg	Rend: 60-70% sin modificar
Aztreonam	0%	< 1 h	1,3-2,2 h	70%	—	Rend: 96 %
Ácido clavulánico	Moderada	0,5-2 h	0,7-1,4 h	22 %	25 %	Rend: 20-40 % en 6 h

Tabla 4.11. Farmacocinética de otros antibióticos.

Fármaco	Biodisponibilidad oral	Pico plasmático máximo	Vida media de eliminación	Unión a proteínas plasmáticas	Volumen de distribución	Eliminación
Aminoglucósidos (gentamicina y neomicina)	0,2-9%	0,5-1,5 h i.m.	1,5-3 h	<10%	0,1-0,3 /kg	Renal: > 90%
Tetraciclinas	Buena, mejor las de vida media mayor	1-3 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>* 6-9 h: clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina</li> <li>* 12-14 h: demeclociclina</li> <li>* 15-22 h: doxiciclina, minociclina</li> </ul>	Desde 35% (oxitetraciclina) a 93% (doxiciclina)	Alto: 50-100 l	Renal Biliar: doxiciclina
Cloranfenicol	75-90%	2-3 h	4,1 h (iv)	50%	1 l/kg	Renal
Rifamicinas	90%	1-4 h (límite superior para las sobredosificaciones)	2,5 h (Rifabutin: 16 h)	Desde 25% (rifabutin) a 80% (rifampicina)	1,6 l/kg	Renal: 6-30%. Rifampicina: 40% por tracto gastrointestinal
Macrólidos	Buena (en función de la preparación)	1-4 h (límite superior para las sobredosificaciones)	Eritromicina, midomicina y josamicina: 1,4 h Clarithromicina y espiramicina: 4-5 h Azitromicina y roxitromicina: 12 h	40-90% (10% para espiromicina)		Biliar: principal Renal: 4,5-15% (oral y parenteral, respectivamente)
Clindamicina	90%	1-3 h (oral o iv, respectivamente)	2-4 h	84%	0,7 l/kg	Hígado
Vancomicina	<5%	—	6-8 h	10-55%	0,4-0,9 l/kg	Renal (80-90% en 24 h)
Teicoplanina	<5%	—	40-70 h	90%	0,5-0,8 l/kg	Renal: 80% (lenta)
Polimixinas	Parenteral: polimixina B. Oral y parenteral: colistina	—	Polimixina B: 6 h Colistina: 3 h	75%	0,5 l/kg	Renal
Quinolonas 1.ª generación	96%	1-3 h	1,4 h	36-93%	0,25 l/kg	Renal
Quinolonas 2.ª generación	70-90%	1-4 h	4-12 h	15-40%	1,1 l/kg	Renal
Mefloquinidazol	90-95%	1-3 h oral y rectal, respectivamente	8 h	11%	0,5 l/kg	Renal: 60-80% Heces: 6-15%
Nitrofurantoina	90%	2 h	0,3-1 h	60%	0,6 l/kg	Renal
Metenamina	10-30 % se hidroliza en jugo gástrico	—	3-6 h	—	0,5 l/kg	Renal

Tabla 4.12. Farmacocinética de tuberculostáticos.

Fármaco	Biodisponibilidad oral	Pico plasmático máximo	Vida media de eliminación	Unión a proteínas plasmáticas	Volumen de distribución	Eliminación
Isoniazida	90%	1-2 h	4-6 h	10%	0,6 l/kg	Renal (70-80%) en 24 h
Etambutol	75-80%	2-4 h	4 h	<10%	4 l/kg	Renal (80%)
Pirazinamida	Buena	—	12-24 h	—	—	Renal
Ác. paraaminosalicílico	Buena	—	1-3 h	60-70 h	—	Renal (80-90%)
Dapsona	70-80%	3-4 h	21-44 h	50-75 %	1 l/kg	Renal, 80% como metabolitos
y acedapsona			Acedapsona: 46 d			



Tabla 4.13. Farmacocinética de los principales antivirales.

Fármaco	Biodisponibilidad oral	Pico plasmático máximo	Vida media de eliminación	Unión a proteínas plasmáticas	Volumen de distribución	Eliminación
Famciclovir	77%	0,70,9 h	2 h	10-15%	1 l/kg	Renal (67%), como penciclovir o su precursor. Resto en heces
Aciclovir	20%	1,5 h	2-3 h	15%	0,68 l/kg	Renal (60-90%), sin metabolizar
Valaciclovir	55%	—	<0,5 h	—	—	Renal
Ganciclovir	3-4%	1 h	3 h	1-2%	33 l/1,73 m <sup>2</sup>	Renal, sin metabolizar (>90%)
Foscarnet	12-22% (iv)	—	0,4-1,4 h	14-17%	0,3-0,7 l/kg	Renal (80-85%), sin modificar
Vidarabina	iv (se desamina rápidamente en todos los tejidos)	—	metabolito: 3-5 h	20-30%	—	Renal como metabolito (40-50%) y 1-3% sin metabolizar
Interferón alfa 2a	>80% (parenteral)	4,7 h	4-8 h	—	—	Renal y heces
Amantadina	85-90%	1-4 h	12-18 h	60%	4,4 l/kg	Renal, sin modificar (90%)
Rimantadina	—	1-6 h	24-36 h	40%	15-20 l/kg	Renal: <15% inalterada y el 20% como metabolitos
Ribavirina	45%	1-2 h	2 h (iv)	<1%	647-802 l	Renal (30-50%), y hepática
Zidovudina	60-70%	30 min (iv)	1 h (i.v.)	35%	1,6 l/kg	Renal (20% sin alterar)
Zalcitabina	80% (disminuye con los alimentos)	0,1-1,5 h	1-3 h	<4%	0,5-1 l/kg	Renal (70%), sin metabolizar
Didanosina	10% a pH <3 40% con amortiguadores de pH	30-50 min	1,5 h	5%	0,7-1 l/kg	Renal (35-60%), sin modificar. El resto por la vía de las purinas (ácido úrico)
Estavudina	90%	—	1 h	—	—	Renal (45%), sin metabolizar
Ritonavir	—	2-4 h	—	99%	—	—
Saquinavir	60% (aumenta con alimentos)	—	7 h	98%	Alto	Heces (85%) y renal (1%)
Indinavir	—	0,8 h	1,8 h	39%	—	—

Tabla 4.14. Farmacocinética de los principales antifúngicos.

Fármaco	Biodisponibilidad oral	Pico plasmático máximo	Vida media de eliminación	Unión a proteínas plasmáticas	Volumen de distribución	Eliminación
Griseofulvina	27-72%	4-6 h	24-36 h	84%	—	Renal: <1% activo; fecal: 40% activa
Anfotericina B	5%	24 h	15 d	95%	4 l/kg	Metabolizada 90%. Renal, lenta: 40% en 7 días
Ketoconazol	60% (disminuye con alimentos)	1,5 h	3 h	99 %	0,3 l/kg	Bilis (60%)
Fluconazol	90%	1-2 h	25 h	12 %	0,7 l/kg	Renal: 70-80% sin modificar
Itraconazol	55-100% (con alimentos)	3-4 h	20-60 h	99%	796 l	Renal (35%) y heces (54%) como metabolitos
Flucitosina	78-90%	1-2 h	2,5-6 h	2-4%	0,6 l/kg	Renal: >90% sin modificar

Tabla 4.15. Farmacocinética de los principales antiparasitarios.

Fármaco	Biodisponibilidad oral	Pico plasmático	Vida media plasmática	Unión a proteínas plasmáticas	Eliminación
Cloroquina	89%	2-3 h	25-60 d en sobredosis	50% ( $>100$ l/kg)	Renal: 9% en 49 h en sobredosis
Quinina	Buena	1-3 h	5-15 h	70% (1,2-1,7 l/kg)	Renal, como metabolitos
Mefloquina	Escasa (rápida por tubo nasogástrico)	7-24 h	15-33 d	99%	Heces, riñón (5%)
Mebendazol	50%	0,4 h	1,5 h	—	Heces (90%)
Albendazol	<5%	2 h	5-8,5 h	70% (el metabolito)	Renal (dudoso)
Tiabendazol	Buena	1 h	1-2 h <sup>2</sup>	—	Renal (90%)
Piperazina	20-40%	1 h	2-6 h	—	Renal (90%)
Praziquantel	Buena	1-2 h	1-1,5 h	80%	Renal, 80% en 4d

**Tabla 4.16.** Utilidad de las técnicas de eliminación extrarrenal.

Fármaco	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal
<i>Carbapenem</i>	Sí	No
<i>Aztreonam</i>	25-50% en 4 h	10 % en 6 h
<i>Ácido clavulánico</i>	Sí	No se sabe
<i>Sulbactam</i>	Sí	No
<i>Tetraciclinas</i>	Únicamente: clortetraciclina	No*
<i>Rifampicina</i>	No	No
<i>Eritromiána</i>	No	No
<i>Clindamicina</i>	No	No
<i>Polimiximas</i>	No	Poco
<i>Quinolonas</i>	20%: ciprofloxacina y ofloxacina	No
<i>Metronidazol</i>	Sí (eficacia limitada por elevado Vd)	Parcial
<i>Nitrofurantoína</i>	Sí	—
<i>Cotrimoxazol</i> y sulfametoxazol	Sí	No
<i>Sulfisoxazol</i>	Sí	Sí
<i>Trimetoprim</i>	Moderadamente eficaz	No
<i>Isoniazida</i>	Sí	Sí**
<i>Etambutol</i>	Posible	Posible
<i>Clofazimina</i>	Sí	Sí

\* Ningún método: doxiciclina, minociclina y tetraciclina.

\*\* La hemoperfusión podría ser útil para disminuir la vida media sérica. La exanguinotransfusión se ha empleado con éxito en niños.

## PENICILINAS

### Toxicidad

#### Hipersensibilidad

Es la principal reacción adversa de las penicilinas. Las reacciones inmediatas (en las primeras 72 h), mediadas por IgE, aparecen en un 0,01% de los pacientes, con una tasa de mortalidad del 0,001%. Las reacciones anafilácticas son raras (0,2/10.000 tratamientos; letalidad 0,001/100.000). Los pacientes con dermatitis atópica o rinitis alérgica no presentan un riesgo superior de desarrollar hipersensibilidad.

Dentro de las formas tardías (a partir del tercer día) incluiríamos la enfermedad del suero, infrecuente y probablemente mediada por IgG, y las erupciones morbiliformes, debidas aparentemente a IgM y que a menudo desaparecen,

**Tabla 4.17.** Eficacia de algunas medidas terapéuticas en intoxicaciones por los principales antivirales.

Fármaco	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal/ otras técnicas
<i>Famciclovir</i>	75%	—
<i>Aciclovir</i>	60% en 6 h	Menos eficaz. Al eliminarse por vía renal quizá sea útil forzar diuresis. Exanguinotransfusión: inútil. —/ Útil la hidratación.
<i>Ganciclovir</i>	50% en 4 h	—/ Útil la hidratación.
<i>Foscarnet</i>	Aclaramiento: 80 ml/min	-/Monitorizar hipocalcemia y función renal.
<i>Vidarabina</i>	50% en 6 h	—
<i>Amantadina</i>	4%	Poca
<i>Rimantadina</i>	Cantidad pequeña	—
<i>Ribavirina</i>	Mínima	—
<i>Zidovudina</i>	No suficiente. Elimina el metabolito conjugado.	No suficiente.
<i>Zalátabina</i>	No datos	—
<i>Didanosina</i>	20% en 4 h	No datos
<i>Estavudina</i>	No datos	No datos
<i>Lamivudina</i>	Podría emplearse de forma continua, aunque no se ha estudiado.	—

incluso si se continúa el tratamiento, aunque existe el riesgo de que se desarrolle una descamación generalizada. Es francamente rara la aparición de vasculitis alérgica, tanto visceral como cutánea. El tratamiento se basa en la administración de adrenalina intramuscular ya que los antihistamínicos y corticoides no han resultado útiles.

### Hematológica

No frecuente. Neutropenia reversible (en tratamientos prolongados y a dosis elevadas); anemia hemolítica Coombs-positiva y alteraciones de la agregación plaquetaria con dosis altas de carboxipenicilinas.

**Tabla 4.18.** Eficacia de las medidas de eliminación extrarrenal en intoxicaciones por los principales antifúngicos.

Fármaco	Hemodiálisis	Díálisis peritoneal
Anfotericina 8	Escasa o nula, salvo plasma lipémico (podría perderse fármaco por adherencia a la membrana de diálisis).	—
Ketoconazol	No	No
Fluconazol	49% en 3 h	—
Itraconazol	No	—
Flucitosina	Útil	Útil

### *Renal*

Desde angéitís alérgica hasta nefritis intersticial que revierte con la suspensión del tratamiento. Se ha descrito insuficiencia renal aguda en un niño de 3 años tras la ingesta de 574 mg/kg de amoxicilina.

### *SNC*

Convulsiones mioclónicas con dosis masivas de penicilina G (10 millones de unidades o 6 g iv o intratecal), ampicilina o carbenicilina, sobre todo si existe insuficiencia renal, con lo que el antibiótico se acumula. También se han observado convulsiones al administrar una preparación de penicilina-procaína de uso intramuscular por vía endovenosa, en cuyo caso puede aparecer, además, ansiedad, psicosis o alucinaciones.

### *Gastrointestinal*

Especialmente con ampicilina y en general con todos los preparados orales. La administración de amoxicilina a dosis de 250 mg/kg no ocasionó síntomas en el 80% de los menores de 6 años; algunos presentaron diarrea en las primeras 72 h. Alteraciones reversibles en los test de función hepática con la administración de oxacilina (uso prolongado) y carbenicilina.

### *Otros efectos*

Tromboflebitis o dolor en el punto de inyección. Hipokaliemia, secundaria a pérdidas urinarias, con dosis altas de carbenicilina y ticarcilina principalmente.

### ***Peculiaridades terapéuticas***

La diálisis peritoneal disminuye la vida media de carbenicilina y ticarcilina. La hemodiálisis disminuye las concentraciones de penicilina G y V, bacampicilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina y piperacilina, pero no de cloxacilina.

## **CEFALOSPORINAS**

### ***Toxicidad***

#### ***Gastrointestinal***

Además de la tromboflebitis, de aparición potencial con todas las cefalosporinas administradas por vía endovenosa, los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales (3%). Se dan, sobre todo, con las cefalosporinas orales, aunque también con las que se emplean por vía parenteral. La diarrea es más frecuente con cefoperazona.

#### ***Hipersensibilidad***

Es el siguiente efecto en importancia y frecuencia (2%). Suele presentarse como un rash maculopapular varios días después del tratamiento. Las reacciones son más comunes en pacientes con alergia a la penicilina (5-16%), lo que no se debe tanto a una reactividad cruzada como a una cierta predisposición. Si el test a las penicilinas es positivo pero no hay historia de anafilaxia pueden emplearse las cefalosporinas con precaución y únicamente si no se dispone de un tratamiento alternativo. En cambio, se proscribe su administración si existe historia reciente de reacción grave a penicilinas mediada por IgE.

#### ***Renal***

Cefaloridina ha sido responsable de necrosis tubular renal con dosis mayores de 4 g/día, igual que cefalotina a dosis de 8-12 g/día en pacientes con enfermedad renal preexistente. También se ha descrito nefritis intersticial, sobre todo en pacientes ancianos.

#### ***Hematológica***

Alteraciones de la coagulación (20-60%), hemorragias por hipoprotrombemia (cefalosporinas con grupo metil-tiotetrazol: moxalactam, cefoperazona, cefamandol), alteraciones de la agregación plaquetaria (moxalactam) y trom-

bopenia. La neutropenia se asocia a cefalotina, cefotaxima, cefrodina y cefonicid. Ocasionalmente: trombocitosis transitoria y eosinofilia.

### **SNC**

Coma, convulsiones (cefalotina, 2 g/día o moxalactam, 1 g), alucinaciones y delirio con grandes dosis, especialmente si se asocia a insuficiencia renal o administración intratecal (cefaloridina).

### **Otros efectos**

Reacción tipo disulfiram con cefamandol, cefmetazol, cefoperazona, moxalactam y cefotetan. Ceftriaxona ha causado barro biliar de forma infrecuente y reversible.

### **Peculiaridades terapéuticas**

Según los datos farmacocinéticos de las cefalosporinas, la hemodiálisis y diálisis peritoneal podrían ser útiles. Distintos autores lo confirman para cefaclor, cefalexina, ceftizoxima y ceftazidima. Clínicamente la hemodiálisis ha resultado eficaz en el caso de cefalotina, cefamandol, cefapirina, cefazolina, cefotaxima, cefoxitina, cefradina, moxalactam y cefuroxima. En cambio, no se recomienda ninguna técnica de eliminación extrarrenal para: cefixima, cefmetazol y ceftriaxona.

## **OTROS ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS**

### **Carbapenemes: imipenem y meropenem**

Causan flebitis leves (2%) y reacciones de hipersensibilidad (evitar su uso en pacientes alérgicos a las penicilinas). En infusión rápida: náuseas, vómitos, diarreas (2%), aumento de transaminasas (2-4%) y leucopenia. En pacientes con insuficiencia renal, afectación del SNC o a dosis altas se objetivan convulsiones, menos frecuentes con meropenem (0,05%) que con imipenem (hasta el 5%).

### **Aztreonam**

Puede ocasionar rash cutáneo y elevación de las transaminasas (2-4%). No presenta sensibilidad cruzada con penicilinas o cefalosporinas, así como tampoco ototoxicidad o nefrotoxicidad.



## **Inhibidores de las beta-lactamasas: ácido clavulánico y sulbactam**

La incidencia de reacciones cutáneas adversas con el ácido clavulánico son similares a las ocasionadas por la penicilina sola. Se observan diarreas y vómitos, en relación con la dosis, hasta en un 20% de las administraciones orales.

El sulbactam es parecido a la penicilina en su farmacocinética y en el tipo de reacciones cutáneas que ocasiona. No se ha comprobado que cause diarreas importantes tras su uso parenteral. En ocasiones: elevación de las transaminasas.

## **Aminoglucósidos y espectinomicina**

Dosis máximas descritas en la literatura que no cursaron con toxicidad: amikacina, 18 g en adultos; kanamicina, 0,2 g en recién nacido.

### **Toxicidad**

#### ***Parálisis neuromuscular***

Efecto raro pero importante. Se debe al bloqueo del receptor postsináptico de la acetilcolina y a la inhibición de su liberación presináptica. Aparece cuando se administran los aminoglucósidos a altas concentraciones de forma rápida por vía endovenosa, pleural o peritoneal, o bien por vía oral en caso de insuficiencia renal grave o lesiones entéricas que facilitan la absorción. Factores de riesgo: miastenia *gravis*, hipocalcemia, botulismo o asociación a fármacos curarizantes. Tratamiento: gluconato calcico endovenoso.

#### ***Ototoxicidad***

Toxicidad acumulativa, dosis dependiente e irreversible. Este grupo de antibióticos destruye las células vellosas externas del órgano de Corti, con degeneración retrógrada del nervio óptico y posterior afectación de las células internas. Se observa rara vez si el diagnóstico es únicamente clínico (pérdida auditiva bilateral), pero es más frecuente si se estudia con audiometría: frecuencia del 3-5% con gentamicina, tobramicina o amikacina y menos común con netilmicina. La neomicina ha ocasionado sordera con 2 g por vía oral en un lactante o de forma tópica en el recién nacido; en el adulto se ha descrito con 84 g vía oral o 6 g vía endovenosa. La alteración vestibular es detectable clínicamente en el 0,4% de los enfermos tratados con gentamicina, tobramicina o amikacina, pero hasta en un 6% si se analiza mediante electronistagmografía. Factores de

riesgo: duración del tratamiento, bacteriemia, fiebre, alteración hepática o renal, hipovolemia, uso concomitante de ácido etacrínico. Puede producirse sin que exista acumulación sérica detectable.

### *Renal*

Toxicidad leve, reversible y no oligúrica. Se describe reducción de la filtración glomerular hasta en el 5-25% de los pacientes, con aumento de la creatinina sérica. Aparece transcurridos unos días desde el inicio del tratamiento y la gravedad aumenta con el tiempo. Factores de riesgo: edad, sexo femenino, dosis total y valle elevados, lesión hepática, hipotensión, administración concomitante de cefalotina u otros fármacos nefrotóxicos. El fármaco más tóxico es gentamicina; dosis de 150 mg por vía parenteral han dado lugar a insuficiencia renal aguda reversible en el recién nacido.

### *Otros efectos tóxicos*

Hipersensibilidad: aparición de rash, urticaria o eosinofilia. La hipersensibilidad es cruzada entre los distintos aminoglucósidos.

La espectinomicina no es ototóxica ni nefrotóxica. Puede ocasionar: urticaria, fiebre, mareos, náuseas e insomnio.

### ***Peculiaridades terapéuticas***

La hemodiálisis es eficaz para amikacina (aunque no fue útil en cinco casos de intoxicación accidental), kanamicina, netilmicina, tobramicina y gentamicina. En cambio, no son útiles la diálisis peritoneal ni la hemoperfusión, salvo para gentamicina. En general, la única indicación para estas técnicas sería la instauración de insuficiencia renal.

## **TETRACICLINAS**

### ***Toxicidad***

#### *Tromboflebitis*

Frecuente por administración endovenosa.

#### *Hipersensibilidad*

No común; cruzada entre los distintos compuestos. La fotosensibilidad parece ser más bien un fenómeno tóxico.

### *Aparato digestivo*

Por vía oral son irritantes gastrointestinales de forma dosis dependiente. Se han descrito, incluso, úlceras esofágicas si se toman con poco líquido. Rara vez: pancreatitis. La hepatotoxicidad no se presenta con menos de 2 g/día, excepto en caso de embarazo o insuficiencia renal.

### *Otros efectos tóxicos*

Decoloración permanente de los dientes y disminución del crecimiento esquelético en prematuros. Demeclociclina ha ocasionado diabetes insípida nefrogénica. Las preparaciones caducadas han dado lugar a síndrome de Fanconi reversible; actualmente, con las formulaciones modificadas, es raro que esto suceda. La minociclina causa vértigo y se han descrito casos de hipertensión intracraneal benigna.

## **CLORANFENICOL**

### ***Toxicidad***

#### *Hematológica*

La depresión de médula ósea es el efecto más importante, reversible y común, estando relacionado con la dosis: más de 4 g/día o niveles superiores a 25 µg/ml. Se debe a inhibición de la síntesis proteica y se manifiesta principalmente con anemia y reticulopenia.

Existe una forma idiosincrática de anemia aplásica, no relacionada con la dosis, irreversible y de mal pronóstico, que aparece a las semanas o meses de finalizar el tratamiento.

#### *Síndrome gris del recién nacido*

Se inicia con un cuadro gastrointestinal seguido por hipotermia, hipotensión, cianosis, depresión respiratoria, arritmias y muerte. Se objetiva en niños menores de tres meses que reciben más de 15-50 mg/kg durante más de tres días o que presentan niveles superiores a 30 µg/ml. También se ha descrito en niños mayores y adultos por sobredosis.

En sobredosificación aguda, a las 5-12 h, aparecen náuseas, vómitos, acidosis metabólica (fenómeno más común en la intoxicación crónica), hipotensión, hipotermia, distensión abdominal, colapso cardiovascular y coma.

### Otros

Neuritis óptica reversible; hipersensibilidad; disminución de la síntesis de vitamina K con hemorragias tras la administración prolongada.

### **Peculiaridades terapéuticas**

La diálisis peritoneal y la hemodiálisis, dada la corta vida media sérica del cloranfenicol, no son técnicas de aplicación suficientemente rápida. El procedimiento de elección parece ser la hemoperfusión con columnas de carbón activado que mejora, si no existe daño hepático, el *shock* cardiocirculatorio. Si no está disponible, la exanguinotransfusión disminuye la vida media plasmática, aunque no está claro que produzca mejores resultados que la simple terapia de soporte.

## **RIFAMICINAS**

Se han descrito, al menos, tres casos letales por sobredosificación con rifamicinas asociadas a la ingesta de alcohol. Por ello, todo paciente que ingiera más de 5 g de una rifamicina si es adulto, o más de 1 g si es un niño, especialmente si lo hace con alcohol, presenta insuficiencia hepática o un tratamiento previo con rifampicina, debería ser ingresado para observación.

### **Toxicidad**

En el 20-25% de los niños de 1-4 años con sobredosis de 100 mg/kg, así como en los pacientes que recibieron profilácticamente estos antibióticos, aparecen a las 0,5-4 h: mareos, cefalea, prurito y rash con síntomas gastrointestinales que duraron 72 h aproximadamente.

Hasta un 20% desarrollan un cuadro pseudogripal. Algunos: eosinofilia, *shock* o síndrome cerebral orgánico. Las siguientes manifestaciones podrían ser de origen inmunológico: pancreatitis, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica.

La administración intermitente o a dosis mayores de 1,2 g se asocian con aumento de la incidencia de efectos secundarios.

Sobredosis de más de 10-12 g dan lugar al síndrome del hombre rojo, caracterizado por edema facial, enrojecimiento cutáneo y de secreciones corporales, con prurito y vómitos. Puede aparecer letargía. Dos intentos autolíticos de adultos con dosis de 14 g cursaron con arritmias y convulsiones, finalizando en *exitus*.

### ***Peculiaridades terapéuticas***

El carbón activado a dosis repetidas es probablemente útil ya que las rifamicinas presentan circulación enterohepática. No obstante, no existen datos contrastados al respecto.

## **MACRÓLIDOS**

Originan irritación gastrointestinal en relación con la dosis. La tolerancia es peor para eritromicina: síntomas frecuentes con más de 2 g; a las 3 h de la ingesta de 6,6 g se presentaron síntomas digestivos.

Tromboflebitis por administración endovenosa.

Reacciones alérgicas.

*Raro.* Hepatitis colestásica a los diez días del tratamiento por un mecanismo de hipersensibilidad (?). Pérdida transitoria de la audición con dosis importantes en ancianos o en presencia de insuficiencia renal. Aún menos frecuente: estenosis hipertrófica de píloro e íleo adinámico. Alteraciones del ECG tipo *torsades de pointes* y prolongación del QT en administración endovenosa de eritromicina, incluso 4 h tras el cese del tratamiento. Hipotensión arterial (vía oral o endovenosa).

## **CUNDAMICINA Y LINCOMICINA**

Se han descrito alergia, diarreas (hasta en el 20%), hepatotoxicidad (analítica o, más raramente, clínica) y depresión de médula ósea.

La lincomicina se ha asociado a hipotensión, cambios del ECG e insuficiencia cardiopulmonar a dosis alta (12 g) o administración endovenosa rápida.

## **GLICOPÉPTIDOS: VANCOMICINA Y TEICOPLANINA**

Si bien no se conoce la dosis tóxica, se considera que se presentan reacciones adversas con niveles por encima de 80-100 mg/l.

### ***Toxicidad***

Lo más común: fiebre, flebitis local. Rash, probablemente alérgico (4-5%). Por administración a velocidad rápida (30-60 min) o en dosis de 1 g: síndrome del hombre rojo (rash, hipotensión), por liberación de histamina, reacciones

anafilactoides e insuficiencia cardiaca que se previenen administrando, previamente, antihistamínicos o corticoides.

Leucopenia o eosinofilia reversible. Neurotoxicidad permanente, sobre todo a nivel del nervio auditivo, con niveles muy altos y especialmente si co-existe insuficiencia renal. Nefrotoxicidad transitoria (rara con las nuevas preparaciones), insuficiencia renal aguda en sobredosis (p. ej, 1 g/4 h durante 10 días).

Los efectos graves son raros (2%) con teicoplanina. No ocasiona el síndrome del hombre rojo; en cambio, sí es ototóxica y presenta hipersensibilidad cruzada con vancomicina.

### ***Peculiaridades terapéuticas***

El carbón activado a dosis repetidas disminuye la vida media de vancomicina administrada tanto oral como por vía endovenosa. La hemofiltración y la hemoperfusión con resina Amberlite XAD-4 podrían ser útiles en la intoxicación por vancomicina. El resto de técnicas de eliminación extrarrenal no tiene efecto sobre los niveles plasmáticos.

## **POLIMIXINAS**

La dosis tóxica de colistina (polimixina E) depende de la función renal, peso, edad y estados cardiovascular, respiratorio y neuromuscular del paciente, además de los niveles que alcanza en el organismo.

La toxicidad más importante es la neurológica. A altas concentraciones pueden causar apnea (tratamiento: cloruro calcico endovenoso) y bloqueo neuromuscular.

Nefrotoxicidad dosis-dependiente (20%: analítica; 1-2%: necrosis tubular aguda).

Reacciones alérgicas raras.

## **QUINOLONAS**

Ácido nalidixico y oxolínico pueden producir efectos gastrointestinales, dermatológicos y oftalmológicos, así como síntomas a nivel del SNC. A dosis terapéuticas o de 50 mg/kg en niños y de 28 g en adultos: convulsiones, hiperglucemia y glucosuria sin alteración de los niveles de cetona. El ácido oxolínico a dosis altas ha causado alucinaciones reversibles.

Los efectos más frecuentes de las fluoroquinolonas se producen a nivel gastrointestinal (1-6%) y del SNC (1-2%). En este último caso, podrían deberse a inhibición de la unión del neurotransmisor GABA a su receptor. Tanto los efectos leves —cefalea, mareo, insomnio, fatiga— como graves (< 0,5%) —alucinaciones, depresiones, reacciones psicóticas o convulsiones— son reversibles. En sobredosis por ciprofloxacino se han descrito insuficiencia renal aguda, cristaluria y artralgias.

Las reacciones alérgicas y cutáneas ocurren en un 1-2%.

## **METRONIDAZOL**

Los síntomas más graves y menos comunes son neurológicos. Con dosis altas y/o tratamiento prolongado: convulsiones, encefalopatía, disfunción cerebral (ataxia) y neuropatía periférica que tarda tiempo en resolverse.

Metronidazol inhibe a la alcohol deshidrogenasa, pudiendo ocasionar una reacción tipo disulfiram al interactuar con el alcohol.

Menos grave: alteraciones gastrointestinales (con ingestas de 15 g, que se asociaron a ataxia), neutropenia reversible, urticaria, rash, sensación de quemazón vaginal. Se ha descrito la aparición de pancreatitis.

## **NITROFURANTOÍNA**

DL ratón: 100 mg/kg.

La toxicidad más frecuente es de tipo gastrointestinal, de hipersensibilidad (cutánea, pulmonar —neumonitis aguda, subaguda o crónica—), hematológica y hepatotóxica. Uno de los efectos importantes es la neuritis periférica.

Esta sustancia es dializable.

## **METENAMINA**

Bien tolerada, salvo por las manifestaciones gastrointestinales. Puede irritar la vejiga y precipitar cristales de ácido úrico en orina.

## SULFAMIDAS

### *Farmacocinética*

Las sulfamidas suelen administrarse por vía oral; únicamente sulfadiazina y sulfisoxazol están disponibles para uso parenteral. La unión a proteínas plasmáticas varía del 45% para sulfadiazina (vida media: 17 h) a 90% para sulfasoxina (vida media: 100-230 h). No obstante, la vida media de las sulfamidas depende más bien de su liposolubilidad. En el caso del trimetoprim, el pico sérico ocurre a las 1-4 h, siendo su vida media de eliminación de 11 h. La pirimetamina tiene un pico sérico a las 2,5-6 h, vida media de 4-6 días y Vd de 3 l/kg. Las sulfamidas se eliminan por riñón, con reabsorción y secreción tubular. La alcalinización de la orina aumenta la excreción, excepto en el caso del trimetoprim que aumenta con la acidificación de la orina. Sulfametoxazol se excreta primordialmente por el hígado.

### *Toxicidad*

Alteraciones gastrointestinales, fiebre, cefalea, toxicidad hepática y un síndrome similar a la enfermedad del suero.

Con las formulaciones modernas no suele producirse cristaluria. Se ha descrito un cuadro de insuficiencia renal en un anciano tras ingerir 8 g de sulfametoxazol y 1,6 g de trimetoprim.

Lo más grave: anemia hemolítica o aplásica, agranulocitosis, trombopenia y leucopenia.

Las reacciones de hipersensibilidad son más graves con las sulfamidas de larga duración y se observan también con las formas tópicas.

Se han comunicado casos de convulsiones por sobredosis de pirimetamina (> 300 mg) y cotrimoxazol (7 dosis de 20 mg/kg administradas cada 6 h).

La toxicidad del trimetoprim es similar a las sulfamidas (exantema e interferencia con el metabolismo del ácido fólico a nivel de médula ósea), con efectos que se previenen con ácido fólico. Con 1 g o más se han producido náuseas, vómitos, cefalea, confusión y depresión de médula ósea. En una ingesta de 8 g se observaron síntomas leves que se resolvieron en 38 h.

Los enfermos con SIDA tienen una alta incidencia de reacciones adversas al cotrimoxazol; el 65% desarrollan síntomas graves que obligan a interrumpir el tratamiento en el 50% de los casos.



## ANTIMICROBIANOS EMPLEADOS FRENTE A MICOBACTERIAS

### Isoniazida

Puede ocasionar toxicidad en el adulto a dosis de 1,5-3 g ingeridos de una sola vez. Se han producido convulsiones con más de 35 mg/kg. Síntomas graves e incluso la muerte con dosis de 6-10 g. Se consideran letales cantidades de 10-15 g.

#### **Toxicidad**

Lo más grave, aunque raro, es la hepatitis que aparece a las 4-8 semanas del tratamiento; es más común en ancianos o sujetos con lesiones hepáticas preexistentes. Necrosis celular hepática en el 10-15%, en general subclínica.

A nivel neurológico: neuropatía periférica (17% de los pacientes con enfermedad de base), neuritis óptica y pérdida de memoria.

A menudo se forman anticuerpos antinucleares y puede observarse un síndrome reversible similar al lupus. Otros efectos secundarios: contractura de Dupuytren, síndrome hombro-mano y anemia por déficit de piridoxina.

Por sobredosificación aguda: molestias gastrointestinales, acidosis metabólica, insuficiencia respiratoria y renal, fiebre, taquicardia, hipotensión, *shock*, cianosis, midriasis, psicosis tóxica, convulsiones (aparecen a los 30 min-5 h de la ingesta).

#### **Peculiaridades terapéuticas**

Las alteraciones del SNC se tratan con piridoxina, utilizándose dosis equivalentes a la cantidad máxima de isoniazida ingerida. En casos graves se administrarán 5 g de piridoxina diluidos con 50 ml de suero fisiológico por vía iv; esta dosis puede repetirse cada 5-20 min en caso de coma o convulsiones. No mezclar con bicarbonato sódico en el frasco de la solución. Se han tolerado bien hasta 52 g de piridoxina por vía iv.

### Etambutol

La toxicidad principal del etambutol es la neuropatía periférica, sobre todo la neuritis retrobulbar, que suele ser reversible. Se presenta en un 2% de los pacientes que reciben dosis de 25 mg/kg/día; es más común en ancianos, con dosis inferiores a las mencionadas.

Sobredosificación aguda: náuseas, dolor abdominal, confusión, alucinaciones y neuritis óptica (cantidades superiores a 10 g).

## **Pirazinamida**

Hepatotoxicidad (15%), retención de ácido úrico y fotosensibilidad (56%).

## **Ácido paraaminosalicílico**

Puede ocasionar intolerancia gastrointestinal, cuadros similares al lupus o a la mononucleosis infecciosa y reacciones alérgicas (5-10%).

## **Clofazimina**

Administración oral. Vida media: 70 días. Eliminación: biliar.

Puede ocasionar intolerancia gastrointestinal y pigmentación cutánea.

## **Dapsona y acedapsona**

Se han descrito muertes a los 4-6 días de la ingesta de 1,45-5 g de dapsona, a pesar de las medidas de soporte y del tratamiento con azul de metileno. Dosis de 100 mg causaron metahemoglobinemia en un lactante.

La acedapsona es una formulación con acción retardada.

## **Toxicidad**

*Frecuente.* Hemolisis, metahemoglobinemia (aunque parte de la cianosis presente en las sobredosis por dapsona se debe a sulfahemoglobinemia) y alteraciones gastrointestinales.

*Otros efectos comunes.* Agitación que, a menudo, progresa a letargia, ataxia, discinesia y convulsiones tónico-clónicas. Se ha descrito un síndrome similar a la mononucleosis infecciosa como una forma de toxicidad crónica.

## **Peculiaridades terapéuticas**

La dapsona presenta circulación enterohepática; por ello, el carbón activado, repetido cada 6 h durante 3 días, disminuye su vida media plasmática.

Por las características farmacocinéticas de estos fármacos, los métodos de eliminación extrarrenal no serían de interés, y, de hecho, el carbón activado es igual de eficaz que la hemodiálisis. La hemoperfusión con carbón activado ha dado buenos resultados. El recambio plasmático se recomienda si la metahemoglobinemia no cede con otras medidas.

## **b) ANTIVIRALES**

La etiología de la intoxicación por fármacos antivirales en los pacientes con anticuerpos VIH es, a menudo, de tipo autolítica. Dado que las sobredosis se presentan con mayor frecuencia cuando son informados de su condición de infectados, es el momento en que se deben tomar mayores precauciones, máxime si presentan trastornos de la conducta.

Bajo el epígrafe antivirales se incluyen fármacos antiherpéticos, antigripales y antirretrovirales.

## **ANTIHERPÉTICOS**

### **Tromantadina**

Las reacciones adversas descritas con más frecuencia son de etiología alérgica.

### **Idoxuridina**

Por vía endovenosa es un tóxico hepático y de médula ósea. Empleado en forma de espuma tópica se comporta como un irritante. No obstante, la toxicidad principal se debe al excipiente (sulfóxido de dimetilo), que puede ocasionar sensación de quemazón, cefalea, sedación, mareos, náuseas y dermatitis (local o generalizada).

### **Yododesoxiuridina**

Por vía parenteral se metaboliza la mayor parte a los 30 min; se excreta por orina. La toxicidad tras la administración tópica es escasa, pudiendo desencadenar reacciones alérgicas e irritación cutánea con eritema. Por vía sistémica ocasiona importantes efectos secundarios, por lo que no se emplea.

### **Trifluridina**

Se usa en forma de colirio ocular. Efectos secundarios: edema palpebral y sensación de quemazón; rara vez queratopatía y manifestaciones alérgicas.

## **Famciclovir**

Profármaco que se metaboliza a 6-deoxi penciclovir y, posteriormente, a penciclovir en el hígado. Eliminación renal.

DL<sub>50</sub> en animales de experimentación: 5.000 mg/kg por vía oral; 500 mg/kg por vía iv. No hay datos de intoxicaciones humanas.

Efectos secundarios: náuseas, diarreas, dolor abdominal y cefalea. Aumento leve de enzimas hepáticas, un caso de pancreatitis necrótica hemorrágica. Los seropositivos para VIH tienen más riesgo de desarrollar neutropenia.

## **Valaciclovir y aciclovir**

El valaciclovir es un profármaco del aciclovir que presenta mayor biodisponibilidad oral que éste. Se metaboliza (99%) rápidamente, dando lugar a aciclovir y valina (aminoácido atóxico).

La administración oral de 2,4 g de aciclovir en dosis única o hasta 10 veces la dosis terapéutica no ha dado lugar a efectos adversos. Con cantidades mayores se absorbe proporcionalmente menos, por lo que es poco probable que la ingestión de todos los comprimidos de un envase produzca efectos graves.

DL<sub>50</sub> en animales de experimentación: 450 mg/kg por vía iv o 10 g/kg por vía oral.

## **Toxicidad**

Nefropatía obstructiva por precipitación en túbulos renales (en animales de experimentación) o insuficiencia renal con niveles plasmáticos elevados.

También se han descrito cefaleas (cambios encefalopáticos) y neurotoxicidad cuando el paciente presenta insuficiencia renal (lo que conduce a niveles séricos altos). Trastornos gastrointestinales cuando se administra por vía oral.

La extravasación del líquido cuando se administra por vía iv origina lesiones locales importantes al ser muy alcalino.

## **Ganciclovir**

Dosis superiores a 6 mg/kg o una infusión demasiado rápida aumentan su toxicidad: leucopenia (neutropenia) y trombopenia. Con menos frecuencia: anemia, fiebre, rash, aumento de enzimas hepáticas, creatinina y urea; eosinofilia y afectación del SNC (cefalea, cambios del comportamiento, psicosis, convulsiones y coma).

## **Foscarnet o fosfonoformato**

Se han comunicado 10 casos de intoxicación, todos con efectos adversos. La dosis más elevada fue de ocho veces la terapéutica. La clínica principal se debió a hipocalcemia (parestias, crisis epilépticas ocasionales) y a la afectación del funcionamiento renal. Otros síntomas se relacionaron menos claramente con la sobredosificación: cefalea, náuseas, vómitos, ansiedad y alucinaciones.

Tras la infusión del fármaco sin diluir: tromboflebitis y ulceraciones.

## **Vidarabina**

*Por vía endovenosa:* Náuseas, vómitos y diarreas (dosis dependiente).

*A dosis terapéuticas máximas* (20 mg/kg): Síntomas a nivel del SNC (irritabilidad, temblor y, en casos raros, psicosis y confusión pasajeras). La toxicidad es mayor si se asocia a insuficiencia renal.

*Otros cuadros:* SIADH, ataxia, anemia, leucopenia, trombopenia (a dosis altas: cambios megaloblásticos), alteraciones corneales y reacciones de sensibilización.

## **Inferieron alfa 2a**

Es común la aparición de un cuadro pseudogripal con la primera dosis que cede posteriormente. Durante todo el tratamiento: sintomatología inespecífica (astenia, anorexia, pérdida del cabello) dosis dependiente. Produce depresión medular, normalmente leve, elevación de triglicéridos y variaciones de la glucemia.

Efectos más importantes: disfunción tiroidea de tipo autoinmune; hipotensión o hipertensión arterial, arritmias, náuseas, vómitos y diarreas leves, mialgias, artralgias, cefalea, somnolencia, confusión, ataxia, parestias, ansiedad o depresión.

## **ANTIGRIPALES**

### **Amantadina**

A concentraciones plasmáticas de 1 -5 mg/ml (3-17 veces las concentraciones terapéuticas) o en ingestas de 2,8 g (10-15 veces la terapéutica) la amantadina es neurotóxica: confusión, alucinaciones, convulsiones y coma. Ocasio-

na, también, síntomas anticolinérgicos: retención urinaria, midriasis y arritmias. Se ha descrito, al menos, un caso de arritmia ventricular maligna por sobredosis.

DL<sub>50</sub> ratón: 700 mg/kg.

DL<sub>50</sub> rata: 1.275 mg/kg.

## **Rimantadina**

Análogo estructural de la amantina que sufre, al contrario que esta, intensa metabolización. Dosis 5-20 veces superiores a la terapéutica cursan, en animales de experimentación, con efectos gastrointestinales (más frecuentemente que con amantadina) y neurológicos (menos comunes que con amantadina) tipo temblor o convulsiones.

## **Ribavirina**

De manera prolongada y por vía oral la ribavirina produce anemia macrocítica dosis-dependiente. Por vía parenteral da lugar a anemia dosis-dependiente, debida a hemólisis extravascular y, con cantidades mayores, es responsable de la supresión de los elementos eritrocíticos en médula ósea.

Es frecuente observar elevación de bilirrubina, hierro y ácido úrico (25%). De forma crónica, se asocia con efectos gastrointestinales y del SNC leves.

La ribavirina en aerosol es bien tolerada, aunque produce irritación conjuntival leve, rash, estornudos y ligera alteración de la función pulmonar.

## **ANTIRRETROVIRALES**

### **Inhibidores de la retrotranscriptasa**

#### **Zidovudina o AZT**

No se han descrito cuadros de toxicidad importante aunque se detecten niveles de hasta 339  $\mu\text{mol/l}$  (niveles terapéuticos: 3-4  $\mu\text{mol/l}$ ) de zidovudina.

De los pacientes que recibieron dosis altas (1.250 mg/4 h, oral, durante 4 semanas) tan sólo uno experimentó anemia y neutropenia. En otros estudios de sobredosis (6-50 g), la zidovudina causó depresión (letargia con 10-20 g) o excitación neurológica (convulsiones con 3 g) y depresión de médula ósea (10-20 g). Tras la ingesta de 22,5 g y evacuación gástrica a las 2,5 h se describe el caso de un paciente que evolucionó sin síntomas ni secuelas.

Puede producir miopatía y otros efectos menores (náuseas y vómitos intensos, cefalea, pigmentación ungueal), ataxia, nistagmo y disminución transitoria de la hemoglobina. Es hepatotóxica.

### **Zalcitabina, dideoxicitidina o ddC**

*Efectos secundarios:* Neuropatía periférica (20%) sensitivo-motora, dolorosa y con afectación especial de los miembros inferiores, junto con otras alteraciones neurológicas que se resuelven en pocas semanas; pancreatitis (< 5%), manifestaciones digestivas, exantema, fiebre, ototoxicidad, artralgias y mialgias.

### **Nevirapina**

Manifestación tóxica principal: exantema grave (16%), incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. Suele aparecer dentro de las seis primeras semanas de iniciar tratamiento y obliga a suspenderlo.

Otros efectos secundarios: fiebre, formación de vesículas, lesiones orales, conjuntivitis, hinchazón, dolores musculares o articulares, malestar general, hepatitis.

Un paciente que ingirió 800 mg en un solo día no presentó manifestaciones tóxicas agudas ni secuelas.

### **Didanosina, ddL o dideoxinosina**

La presencia de alimentos en estómago, la motilidad intestinal acelerada y el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano reducen la absorción; también es menor la absorción de didanosina en niños.

Se desconoce la dosis letal mínima. Las concentraciones inhibitorias (1-10 µM) son 10-20 veces inferiores a las tóxicas para las células de mamíferos.

El efecto más grave, en ocasiones mortal, ha sido la pancreatitis (7%) con dosis de 500 mg/día. Factores de riesgo: SIDA avanzado, más de 10 semanas de tratamiento, historia previa de pancreatitis, uso concomitante de otros fármacos tóxicos para páncreas o insuficiencia renal. Puede observarse un aumento asintomático de la amilase.

Parece que afecta la DNA-polimerasa mitocondrial, lo que explicaría su neurotoxicidad: neuropatía sensitiva periférica, dolorosa y reversible.

Otros efectos: insuficiencia hepática aguda, atrofia muscular (12% de niños) o retiniana. Hipersensibilidad (un caso de Stevens-Johnson), asma, insuficiencia cardíaca, arritmias, tromboflebitis.

A nivel hematológico es menos tóxico que zidovudina, pero puede producir leucopenia, trombopenia y anemia.

Menos grave, pero frecuente: vómitos, diarreas, exantema, cefalea, hiperpigmentación retiniana, fiebre, astenia, confusión, insomnio, convulsiones, neumonía. Aumento de transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, ácido úrico y triglicéridos; alteraciones del metabolismo de la glucosa.

### **Estavudina**

Pacientes adultos tratados con 24 veces la dosis recomendada no presentaron toxicidad alguna.

Otros-, neuropatía periférica dosis-dependiente, elevación de transaminasas, pancreatitis (2-3%). En más del 5%: cefaleas, fiebre, alteraciones gastrointestinales, neumonía, diversas algas y manifestaciones neurológicas menores (depresión, insomnio).

### **Lamivudina**

Náuseas, cefalea, neuropatía periférica.

## **Inhibidores de las proteasas**

### **Ritonavir**

Los casos de intoxicación son escasos. Un paciente que ingirió 1,5 g/día, durante dos días, presentó parestesias que se resolvieron al reducir la dosis. En animales de experimentación se observan: ataxia, disnea y temblores.

Efectos secundarios: náuseas, diarreas, parestesias periorales, cefaleas y elevación de transaminasas, colesterol y triglicéridos.

Dadas sus características farmacocinéticas es poco probable que sea dializable. Por el contrario, por su solubilidad y posibilidad de eliminación intestinal se ha propuesto, además del lavado gástrico, la utilización del carbón activado.

### **Saquinavir**

Una paciente que ingirió 8 g no sufrió secuelas tras inducirle el vómito. Dosis orales de 3,6 g/día, durante 16 semanas, no han aumentado la gravedad de los efectos tóxicos.



Efectos secundarios: astenia, náuseas, diarrea, cefalea, neuropatía periférica y neutropenia.

### **Nelfinavir**

Dosis tóxica:

Ratones: 500 mg/kg/día.

Ratas: 1.000 mg/kg/día: aumento de peso de hígado e hipertrofia tiroidea foliculocelular relacionada con la dosis.

Monos: 800 mg/kg/día: pérdida de peso; desmejoría física general y toxicidad gastrointestinal.

Efectos secundarios: diarrea leve o moderada (25,9%), náuseas (4,5%), *rash* (3%), flatulencia(2,5%), astenia, vómitos, cefalea. Disminución de neutrófilos (4,5%) y aumento de creatinquinasa (3,9%). Aumento de transaminasas (2%) con signos/síntomas clínicos de hepatitis aguda.

### **Indinavir**

La ingesta de indinavir con el estómago lleno disminuye su absorción más del 70%.

Efectos secundarios: nefrolitiasis (3-6%), hiperbilirrubinemia indirecta transitoria.

## **c) ANTIFÚNGICOS**

### **GRISEOFULVINA**

Efectos secundarios infrecuentes. Lo más común es la cefalea *precoz*. Pueden producirse reacciones alérgicas y hepatotoxicidad en pacientes con porfiria aguda intermitente.

### **ANFOTERICINA B**

La anfotericina B presenta toxicidad importante. Al inicio del tratamiento se observa hipoxemia, hipotensión o hipertensión arterial. Es común la azoemia, seguida de una reducción permanente de la filtración glomerular que se correlaciona con la dosis total aplicada. Durante el tratamiento: aumento de la creatinina sérica, cilindruria y disminución del hematócrito, acidosis tubular renal, cefalea, flebitis.

*Raro:* Trombopenia, leucopenia, anafilaxia y sensación de quemazón en los pies que desaparecen en los tres primeros meses del tratamiento.

No se conocen los mecanismos exactos de toxicidad, aunque parece que la anfotericina B induce permeabilidad celular con pérdida de potasio y daño directo de las células tubulares o, bien, vasoconstricción vascular renal.

La forma liposomal es menos nefrotóxica; lo más común es la presentación de hipokaliemia y aumento de creatinina. En administración durante 11 meses, con dosis acumuladas de hasta 56,5 g, no fue significativamente tóxica. No se han observado efectos hepáticos ni hematológicos.

## **KETOCONAZOL**

Náuseas, vómitos, anorexia (15%) y rash alérgico muy pruriginoso (10%) son los principales efectos secundarios de Ketoconazol.

Disminuye la testosterona sérica y la respuesta del cortisol a la ACTH, de forma dosis-dependiente, con lo que se produce hipertensión en la sobredosis. En tratamientos prolongados: ginecomastia, impotencia, oligospermia y disminución de la libido.

Lo más grave, aunque raro (1/15.000), es la hepatitis, que comienza con anorexia, náuseas, vómitos e ictericia con alteraciones de la analítica hepática.

## **FLUCONAZOL**

Los datos de sobredosificación de fluconazol son escasos y responden a la extensión del perfil de efectos secundarios. Se desconoce la dosis letal.

La ingesta de grandes cantidades produce síntomas gastrointestinales (lo más común), vértigo, convulsiones (raramente), hepatotoxicidad (aumento transitorio de enzimas hepáticas), amenorrea, hipokaliemia, trombopenia o rash cutáneo (más frecuente en SIDA). Se han comunicado casos de síndrome de Stevens-Johnson.

## **ITRACONAZOL**

*Efectos adversos:* Náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, anorexia, cefalea, exantema, prurito, fiebre, fatiga. Alteración reversible de las pruebas de función hepática.

## **FLUCITOSINA**

La ingesta de grandes cantidades puede producir síntomas gastrointestinales, disfunción hepática transitoria y alteraciones hemáticas. En el 5%: anemia, leucopenia y trombopenia, sobre todo en caso de insuficiencia renal y pacientes tratados con anfotericina B. Puede haber reacciones de hipersensibilidad. Baja incidencia de rash.

La toxicidad es más frecuente en caso de SIDA o azoemia, cuando el nivel tóxico sérico es de 100 mg/l.

## **d) ANTIPARASITARIOS**

### **EMETINA Y DEHIDROEMETINA**

Se administran por vía im, siendo su eliminación renal lenta, lo que permite encontrarlos en sangre hasta 1-2 meses después del tratamiento.

Produce toxicidad gastrointestinal y debilidad muscular, aunque lo más grave son los cambios a nivel del ECG que revierten, tras cesar el tratamiento, en 1-2 semanas. La dehidroemetina produce menos y más leves efectos secundarios.

### **QUIMACROMA**

Buena absorción oral. Se encuentra en orina a los dos meses de finalizar el tratamiento.

Presenta toxicidad gastrointestinal y produce cefalea. Lo más grave, aunque en menos del 1,5% de los pacientes: psicosis tóxica.

### **FURAZOLIDONA**

Se absorbe poco por vía oral. Presenta metabolismo intestinal y eliminación renal del 5%.

Produce síntomas digestivos y fiebre. Puede producir una reacción disulfiram-like.

## CLOROQUINA

La dosis terapéutica del adulto es letal para los niños. La ingestión de más de 600 mg de cloroquina (1 g de cloroquina fosfato) por un niño o más de 1,5 g por un adulto es una urgencia toxicológica.

Las dosis letales son: 0,75 g (30-50 mg/kg) o 2-3 g de cloroquina base en niños y adultos, respectivamente.

### **Toxicidad**

En las sobredosis se presenta deterioro clínico rápido, que se inicia con cefalea, alteraciones de la visión, disfagia y vómitos. A menudo se han descrito convulsiones y, finalmente, hipotensión, depresión respiratoria y colapso cardiocirculatorio. Se han producido arritmias con dosis de 600 mg de cloroquina base.

### **Peculiaridades terapéuticas**

En diversas series, el 91% de los pacientes que tomaron más de 5 g murieron, mientras que sobrevivieron todos los que ingirieron menos de 5 g. No obstante, con terapia agresiva (intubación, lavado gástrico, diazepam y epinefrina) se ha aumentado el índice de supervivencia de las ingestas masivas.

Forzar una diuresis ácida puede aumentar la excreción del fármaco inalterado pero, dada la experiencia acumulada, no es una medida recomendada. La hemoperfusión podría ser eficaz, aunque no está clara su indicación. Otras técnicas de eliminación extrarrenal son poco útiles, debido al elevado volumen de distribución de la cloroquina.

## PRIMAQUINA

Se absorbe por vía oral, dando un pico plasmático máximo a las 6 h.

La toxicidad más grave es la hemólisis que aparece en sujetos con déficit de G6PDH. A dosis altas produce anemia leve, cianosis y leucocitosis. Rara vez cursa con hipertensión, granulopenia y arritmias.

## QUININA

La repercusión tóxica más importante y relacionada directamente con la dosis es el cinchonismo (tinnitus, sordera, vértigo, trastornos visuales, cefalea,

náuseas y vómitos). Se trata de un cuadro reversible que cursa, además con hipoglucemia y hemolisis, siendo su acción similar al curare.

En sobredosis (dosis letal: 900 mg en niños pequeños y 1,8-8 g en adultos; efectos graves con 1,2 g en una embarazada): convulsiones, coma, delirio, depresión cardiorrespiratoria y muerte. Se han descrito parestesias, bloqueo auriculoventricular y arritmias a las 8-25 h de la ingesta. Las alteraciones del ECG reflejan los niveles tisulares del fármaco.

Los datos sobre técnicas de eliminación no son concluyentes, pero parecen indicar que no tienen efecto. Lo más prometedor sería la hemoperfusión con Amberlite (XAD-4).

## **MEFLOQUINA**

*A dosis altas:* Náuseas, mareos, bradicardia sinusal.

## **PENTAMIDINA**

Se administra por vía im o iv, de forma lenta. Presenta un gran volumen de distribución. Excreción lenta.

*Toxicidad:* Taquicardia, náuseas, vómitos, rash e hipotensión (50%). Hipoglucemia por lesión directa e irreversible de células  $\beta$  pancreáticas (9%). Insuficiencia renal reversible (25%). En aerosol puede producir broncoespasmo.

## **MEBENDAZOL**

Puede causar dolor abdominal o diarrea. A altas dosis ocasiona alopecia, alteraciones de las enzimas hepáticas y supresión transitoria de médula ósea.

## **ALBENDAZOL**

Origina, únicamente, toxicidad hepática.

## **OTROS**

Otros antiparasitarios como tiabendazol, pamoato de pirantel y de pirvinium, piperazina, praziquantel y niclosamida producen síntomas gastrointesti-

nales. La piperazina, a dosis letales, da lugar a convulsiones y depresión respiratoria.

## e) ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales se suelen emplear tópicamente, por infiltración en las ramificaciones periféricas del nervio o de forma regional o troncular. Desde el punto de vista químico, existen tres grupos de anestésicos dependiendo que el enlace entre los grupos amino y aromático sea éster, amida u otro tipo de moléculas, y esto tiene implicaciones en la clínica que pueden desencadenar (Tabla 4.19).

### Farmacocinética

Se *absorben* por mucosas, especialmente si existen lesiones abiertas, por vía parenteral y por tracto gastrointestinal (biodisponibilidad del 30-35%) con un pico plasmático que se alcanza en este caso a los 30-60 min. La velocidad de absorción no se incrementa con la dosis y se ve disminuida por los vasoconstrictores que se añaden. Los anestésicos más liposolubles alcanzan menores concentraciones plasmáticas. Los esteres tienen una unión a proteínas plasmáticas inferior a las amidas. Amplio volumen de distribución. Todos ellos atraviesan la barrera placentaria y hematoencefálica y se encuentran en la leche materna.

Los anestésicos del grupo éster se metabolizan por las pseudocolinesterasas plasmáticas y en menor medida en el hígado. Como resultado del metabolismo se origina el ácido paraaminobenzoico, que parece ser el compuesto respon-

**Tabla 4.19.** Grupos de anestésicos locales

Grupo éster	Grupo amida	Otros
Amilocaína	Bupivacaína	Diperidona
Benzocaína	EHdocaína	Diclonina
Butocaína	Lidocaína	Pramoxina
Cocaína	Mepivacaína	
Meprilocaína	Prilocaína	
Novocaína		
Procaína		
Propoxicaína		
Tetracaína		

**Tabla 4.20.** Correlación entre niveles de anestésicos y clínica

<b>Niveles de lidocaína</b>	
2,4 (µg/ml)	Parestesias en labio y lengua. Vasodilatación periférica leve, con ligero aumento de la frecuencia cardíaca y tensión arterial.
4-6 µg/ml	Cefalea, vértigos, alucinaciones, bradicardia e hipotensión.
14 µg/ml	Convulsiones, coma, arritmias cardíacas.
20-26 µg/ml	Letal

sable de las reacciones de hipersensibilidad. Las pseudocolinesterasas disminuyen en determinadas situaciones, como enfermedad hepática, renal o inmadurez, con lo que se enlentece la eliminación del anestésico. Los compuestos del grupo amida sufren metabolización fundamentalmente hepática con enzimas relacionadas con la citocromo P<sub>450</sub>.

La eliminación de los anestésicos locales se produce, como metabolitos, mayoritariamente por vía renal. Algunos que se degradan totalmente se eliminan por pulmón como dióxido de carbono. La mepivacaína se excreta por bilis y sufre circulación enterohepática.

### **Farmacodinámica**

Los anestésicos locales actúan sobre todo tipo de nervios, pero fundamentalmente sobre los de pequeño diámetro para el dolor y la temperatura (fibras AS) y autónomo (fibras B y C). Previenen la generación y la conducción del impulso nervioso al interaccionar en los canales de sodio, aumentando transitoriamente la permeabilidad al sodio y potasio.

A más liposolubles, los compuestos son más potentes y con un periodo de acción superior por mayor unión a proteínas plasmáticas. Según su duración de acción se encuentran: procaína > prilocaína > mepivacaína > lidocaína > etidocaína > bupivacaína.

Si bien a dosis bajas se comportan como anticonvulsivantes, a niveles moderados deprimen las estructuras inhibitoras cerebrales. Dosis altas deprimen las zonas facilitadoras corticales y subcorticales causando coma y depresión respiratoria.

Sobre el sistema nervioso autónomo se comportan como curarizantes al impedir la liberación de acetilcolina en el ganglio y placa motora.

En el sistema cardiovascular causan disminución de la excitabilidad, conductilidad y contractilidad cardíaca. Son vasodilatadores arteriolas. La lidocaína

es antiarrítmica, deprime la despolarización espontánea (fase 4) y acorta el potencial de acción y periodo refractario del músculo cardíaco y células de Purkinje. Los más cardiotoxicos son los más potentes, liposolubles y con mayor unión a proteínas plasmáticas (bupivacaína y etidocaína). El bloqueo simpático en la anestesia espinal y epidural disminuye el gasto cardíaco y produce vasodilatación; de mayor a menor potencia: bupivacaína, etidocaína, lidocaína, mepivacaína y prilocaína.

Son estimulantes respiratorios por acción central, lo que se sigue de una fase depresiva. De forma tópica en boca o garganta pueden alterar el reflejo de deglución, aumentando el riesgo de aspiración pulmonar.

### **Dosis tóxica**

La dosis tóxica varía con la concentración, edad, peso, lugar de la inyección, presencia de vasoconstrictores y enfermedad hepática concomitante. Hay que tener en cuenta que la toxicidad aumenta en proporción geométrica con la concentración; es decir, una solución al 2% es dieciseis veces más tóxica que una al 0,5%. Los vasoconstrictores disminuyen la toxicidad sistémica.

En niños han aparecido convulsiones, por vía oral, con 10-30 ml de lidocaína al 2-4% y, en general, con dosis superiores a 5-10 mg/kg. La ingesta de 38,7 mg/kg de lidocaína produjo, en un adulto, delirio y taquicardia sinusal sin signos neurológicos o cardiovasculares graves. Un bolus de 1 g iv originó apnea, convulsiones y asistolia que respondió a medidas de reanimación, mientras que otro de 2 g condujo a *exitus* a pesar del tratamiento.

### **Clínica**

Los accidentes toxicológicos durante las intervenciones se producen con una frecuencia del 1-3/10.000. Suelen ser debidos a una dosis alta o concentrada, a la administración accidental intravascular (2-3% de infiltraciones; más común en tejidos inflamados) o a una lentitud en la biodegradación por el paciente, bien por disfunción hepatorenal, bien por insuficiencia cardíaca o respiratoria crónica. También pueden producirse accidentes por ingestión o por vía tópica (p. ej., ocular); los casos de toxicidad en este último caso son infrecuentes. El feto se intoxica tras el bloqueo de los nervios regionales o espinales por intoxicación materna o debido a la inyección accidental intracraneal durante el parto.

Las manifestaciones que se presentan por la sobredosis son neurológicas (desde signos menores como parestesias, hasta somnolencia y coma, aunque lo más frecuente son las convulsiones), cardiovasculares y hematológicas. La lidocaína origina clínica de somnolencia y sedación, mientras que otros anesté-



sicos causan excitación nerviosa. La toxicidad en SNC se correlaciona con la potencia anestésica, mayor en bupivacaína que procaína.

La sintomatología neurológica se manifiesta por una fase inicial con tinnitus, confusión, mareos y aumento de la respiración. Posteriormente, hay una fase de excitación con convulsiones tónico-clónicas, seguida de depresión generalizada del SNC, coma y depresión respiratoria.

La toxicidad cardiovascular es posterior a la acción sobre SNC, excepto en caso de inyección endovenosa masiva. Tras una fase inicial de hipertensión y taquicardia, por vasoconstricción y liberación de catecolaminas y coincidente con la fase de excitación del SNC, aparece depresión miocárdica, disminución del gasto cardíaco e hipotensión de leve a moderada. En casos severos aparecen disritmias cardíacas (bradicardia sinusal, defectos de conducción, arritmias ventriculares), hipotensión importante y *shock*. La bupivacaína puede desencadenar arritmias graves al disminuir la excitabilidad miocárdica y el periodo refractario de la fibra cardíaca, lo que es raro con la etidocaína. Además tiene efecto anticolinérgico a dosis altas. La prilocaína (frecuentemente), lidocaína (raro) y propilocaína pueden producir metahemoglobinemia.

Los anestésicos locales del grupo amida han causado hipertermia maligna. La pramoxina parece tener menor toxicidad sistémica (aunque no hay datos publicados) y no causa sensibilización.

Actualmente, las alergias son raras y se deben, en algunos casos, al metilparaben, un conservante de estructura parecida al paraaminobenceno. Esta sustancia, además, es causa de dermatitis de contacto por uso tópico y de broncoespasmo y urticaria tras la inyección endovenosa. El paraaminobenceno, metabolito de los anestésicos tipo éster, es el responsable principal de las reacciones de hipersensibilidad. Estas se presentan con un cuadro de colapso circulatorio, similar a una sobredosis, con edema de Quincke, subdérmico, de aparición rápida en labios, párpados y cara que puede progresar y ocasionar tos, afonía y distrés respiratorio. Puede producirse urticaria (precoz, rápida y paroxística), crisis de asma y *shock* anafiláctico. Este último cuadro, con un periodo de latencia de uno a varios minutos, se presenta con pérdida de conocimiento, hipotensión, sudoración, hipotermia, náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal. Para la prevención de las reacciones alérgicas se recomienda indagar la existencia de accidentes previos, asma, coriza, etc., y, en estos casos, emplear anestésicos de tipo amida sin conservantes que no van a dar lugar a la formación de anticuerpos.

En enfermos pusilánimes o con una premedicación insuficiente se observan signos vagales, como bradicardia o hipotensión. En estos casos el paciente debe ser colocado en decúbito supino, elevándole las piernas; incluso puede ser necesaria la administración de atropina.

## Tratamiento

En casos de sobredosificación oral está contraindicada la emesis por el posible desencadenamiento de convulsiones. El lavado gástrico es útil si se hace rápido; posteriormente se administrará carbón activado.

Si se ha producido exposición endovenosa o local excesiva se utilizará un torniquete neumático a presión superior a la sistólica, para disminuir la distribución sistémica.

Aparte de las medidas de sostén (liberar vías aéreas, mantener una ventilación eficaz) se debe incluir un tratamiento sintomático. Para las convulsiones: diazepam (10 mg) o tiopental (100-250 mg) vía endovenosa. Si existe hipotensión: fluidoterapia y vasopresores. Si aparece depresión respiratoria: ventilación artificial con O<sub>2</sub>. Para la bradicardia o bradiarritmias: atropina. Para los cuadros de anafilaxia: adrenalina.

En caso de alergia a anestésicos de tipo amida puede inyectarse un antihistamínico, como difenhidramina, en la herida para conseguir un plano de anestesia de 30 min de duración (mecanismo de acción desconocido).

## Toxicidad de los vasoconstrictores

Respecto a la toxicidad de los vasoconstrictores, señalar que son más frecuentes las reacciones adversas que la intoxicación aguda grave: alteración del ritmo cardíaco, hiperglucemia (sobre todo por la adrenalina), hipertiroidismo, hipertensión arterial, palpitaciones, taquicardia y cefaleas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Achmoldt A, Knierer L, Sudeck H. Intoxication with diltiazem: clinic and pharmacokinetics (abstract). En: International Congress on Clinical Toxicology, Poison Control and Analytical Toxicology, *LUX TOX'90*, May 2-5, 1990; 3.16.
- Alien MD, Greenblatt DJ, Lacasse Y *et al.* Pharmacokinetic study of lorazepam overdosage. *Am J Psych* 1980; 137:1414-1415.
- Amrein R, Hetzel W, Hartmann D *et al.* Clinical pharmacology of flumazenil. *Eur J Anaesthesiol* 1988; Suppl 2: 65-80.
- Anón. Joint Committee Statement: Committee on Drugs and Nutrition. The use abuse of vitamin A. *Pediatrics* 1971; 48: 655-659.
- Armour A, Slater SD. Paracetamol cardiotoxicity. *Postgrad Med J* 1993; 69: 52-54.
- Bakchine S, Lacomblez L, Soubrie C. Extrapyramidal syndrome during flunarizine treatment. *Reu Neurol* (Paris) 1988, 144:933-934.
- Baliga BG. Beta-blocker poisoning: prolongation of Q-T interval and inversión of T wave. *Indian Med Assoc* 1985; 83:265-267.
- Barazarte V, Rodríguez Z, Ceballos S *et al.* Exchange transfusión in a case of severe theophylline poisoning. *VetHum Toxicol* 1992; 34:524-529.

- Barkin RM (ed.). *Pediatric emergency medicine*. St Louis, Mosby YearBook, 1992.
- Barrow PM, Houston PL, Wong DT. Overdose of sustained-release verapamil. *Br J Anaesth* 1994; 72:361-365.
- Baselt RC. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. 2.<sup>a</sup> ed. Davis, CA, Bio-medical Publications, 1982.
- Baselt RC, Cravey RH. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. 3.<sup>a</sup> ed. Chicago, IL, Year Book Medical Publishers, Inc, 1989.
- Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E *et al*. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med* 1995; 332: 642-645.
- Baxi SC, Dailey GE. Hypervitaminosis A —a cause of hypercalcemia—. *West J Med* 1982; 137: 429-431.
- Beckett GJ, Donovan JW, Hussey AJ *et al*. Intravenous n-acetylcysteine, hepatotoxicity and plasma glutathione s-transferase in patients with paracetamol overdosage. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9:183-186.
- Beno JM, Nemeth DR. Diltiazem and metoclopramide overdose. *J Anal Toxicol* 1991; 15:285-287.
- Benson RE, Boleyn T. Paracetamol overdose: a plan of management. *Anaesth Intens Care* 1984; 2:334-339.
- Bernard S. Severe lactic acidosis following theophylline overdose. *Ann Emerg Med* 1991; 20:1115-1137.
- Bock E, Keller F, Heitz J *et al*. Treatment of carbamazepine poisoning by combined hemodialysis/hemoperfusion. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1989; 27:490-492.
- Bodenham AR. Death after flumazenil. *Br Med J* 1989; 299: 457-500.
- Bodey GP, Milatovic D, Braveny, I. *The antimicrobial pocket book*. Braunschweig/Wiesbaden, Bertelsmann Publ, 1991.
- Bond GR, Curry SC, Arnold-Capel PA *et al*. Generalized seizures and metabolic acidosis after ketoprofen overdose. *Vet Hum Toxicol* 1989; 31:369.
- Bozza Marrubini ML, Ghezzi Laurenzi R, Ucelli P. *Intossicazioni acute. Mecanismi, diagnosi e terapia*. 2.<sup>a</sup> ed. Milano, Organizzazione editoriale Medico Farmacéutica, 1987.
- Bridge TA, Norton RL, Robertson W. Pediatric carbamazepine overdoses. *Pediatr Emerg Care* 1994; 10: 260-263.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 3.<sup>rd</sup> ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 4<sup>th</sup> ed. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1994.
- Bright TP, McNulty CJ. Suspected central nervous system toxicity from inadvertent nonsteroidal antiinflammatory drug overdose. *DICP* 1991; 25:1066-1067.
- Brimacombe J. Use of calcium chloride for propranolol overdose. *Anaesthesia* 1992; 47:907-908.
- Brimacombe JR, Scully M, Swainston R. Propranolol overdose - a dramatic response to calcium chloride. *Med J Aust* 1991; 155:267-268.
- Browning RG, Merigian KS. Acute beta-blocker poisoning. *Top Emerg Med* 1993; 15: 1-14.

- Buckley N, Dawson AH, Howarth D *et al*. Slow-release verapamil poisoning: use of polyethylene glycol whole-bowel lavage and high-dose calcium. *Med J Aust* 1993; 158:202-204.
- Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Overdose with calcium channel blockers (letter). *BrMedJ* 1994; 308:1639.
- Budavari S (ed.). *The Merck Index*. 11.<sup>a</sup> ed. Rahway, NJ, Merck & Co, Inc, 1989.
- BurkeTG, Mutnick AH. Ventricular fibrillation and anoxic encephalopathy secondary to astemizole overdose (letter). *Ann Pharmacother* 1993; 9:23-25.
- Cabrera Bonet R, Mencías Rodríguez E, Cabrera Forneiro J. *Toxicología de los psicofármacos*. Madrid, MOSBY (Div. Times Mirror España), 1993.
- Cabrera Bonet R. *Efectos secundarios y tóxicos de los psicofármacos. Su tratamiento*. Madrid, Roche Ed., 1990.
- Cardoni AA. Benzodiazepine overdose. En: Edlich & Spyker (eds.). *Current emergency therapy*. Rockville, MD, Aspen, 1985.
- Carroll BJ. Barbiturate overdosage: presentation with focal neurological signs. *Med J Aust* 1969; 1:1133-1138.
- Castor G, Tsai PWC, Ozadi MM *et al*. Nifedipine overdose. *EAPCCTIVInt Congress* Vienna, April, 1994.
- Clark RF, Hanna TC. Calcium channel blocker toxicity. *Top Emerg Med* 1993; 15: 15-26.
- Court H, Volans GN. Poisoning after overdose with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Adv Drug React Acute Poisoning Rev* 1984; 3:1-21.
- Craft TM. Torsade de pointes after astemizole overdose. *Br Med J* 1986; 292:660.
- Danner SA, Carr A, Leonard JM *et al*. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995; 334: 1528-1533.
- Doyon S, Roberts JR. The use of glucagon in a case of calcium channel blocker overdose. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1229-1233.
- Dreisbach RH, Robertson WD. *Manual de toxicología clínica. Diagnóstico y tratamiento*. 6.<sup>a</sup> ed. México, El Manual Moderno, 1988.
- Dymowki JJ, Turnbull T. Glucagon and beta-blocker poisoning. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 1118-1119.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, Elsevier, 1988.
- FDA: Poison treatment drug product for over-the-counter human use; tentative final monograph. *Fed Register* 1985; 50: 2244-2262.
- Frenia ML, Schauben JS, Tucker C *et al*. Multiple dose activated charcoal compared to urinary alkalinization for the enhancement of phenobarbital elimination. *Vet Hum Toxicol* 1993; 35: 367.
- Gandy W. Severe epinephrine-propranolol interaction. *Ann Emerg Med* 1989; 98-99.
- Garden AL, Judson JA. Fatal colchicine overdose. *NZMed J* 1990; 103:402-407.
- Gilman AG, Goodman LS, Rail TW *et al*. (eds.). *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*. 7.<sup>a</sup> ed. NY, MacMillan Publishing Co, 1985.
- Gilman AG, Rail TW, Nies AS *et al*. (eds.). *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*. 8.<sup>a</sup> ed. New York, NY, Pergamon Press, 1990.

- Gómez HF, McClafferty H, Flory D *et al.* Prevention of gastrointestinal iron absorption by chelation from an orally administered premixed deferoxamine-charcoal slurry. *Ann Emerg Med* 1997; 30:587-592.
- Guentert TW, Defoin R, Mosberg H. The influence of cholestyramine on the elimination of tenoxicam and piroxicam. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34:283-289.
- Haddad LM, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 2.<sup>a</sup> ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1990.
- Hicks PR, Rankin PN. Massive adrenaline doses in labetalol overdose. *Anaesthesia & Intensive Care* 1991; 19: 447-449.
- Hitchen V, Skeinner C, Ariyoshi K *et al.* Safety and activity of saquinavir in HIV infection. *Lancet* 1995; 345: 952-955.
- Hruby K, Missliwetz J. Poisoning with oral antiarrhythmics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985; 23: 253-257.
- Jones AL, Proudfoot AT. The features and management of poisoning with drugs used to treat Parkinson's disease. *QJ Med* 1997; 90: 613-616.
- Khan MI, Miller MT. Beta-blocker toxicity - the role of glucagon. *S Afr Med J* 1985; 67: 1062-1063.
- Kim SI, Benowitz NL. Poisoning due to class Ia antiarrhythmic drugs: quinidine, procainamide and disopyramide. *Drug Safety* 1990; 5:393-420.
- Kingswell RS. Mefenamic acid overdose. *Lancet* 1981; 2:307.
- Klaassen, Curtis D, Amdur C *et al.* *Cassarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons*. 3<sup>rd</sup> ed. Macmillan Publishing Company, 1986.
- Knight ME, Roberts RJ. Phenothiazine and butyrophenone intoxication in children. *Pediatric Clin North Am* 1986; 33:299-309.
- Koppel C, Fahron G, Kruger *Aetal.* Prolonged resuscitation efforts in serious metoprolol and verapamil overdose (abstract). Warsaw, Poland, *EAPCCT Scientific Meeting*, 1995.
- Lin JL, Jeng LB. Critical, acutely poisoned patients treated with continuous arteriovenous hemoperfusion in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 75-80.
- Lindberg MC, Cunningham A, Lindberg NH. Acute phenobarbital intoxication. *South Med J* 1992; 85:803-807.
- Love JN. Beta-blocker toxicity: a clinical diagnosis. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 356-357.
- Mandell GL, Douglas RG Jr., Bennett JE (eds.). *Principles and Practice of Infectious Disease*. New York, 1991.
- Martindale. *The Extra Pharmacopeia*. 29.<sup>a</sup> ed. London, The Pharmaceutical, 1989.
- Martindale. *The Extra Pharmacopeia*. 31.<sup>a</sup> ed. London, The Pharmaceutical, 1996.
- May DC, Morris SW, Stewart RM *et al.* Neuroleptic malignant syndrome: response to dantrolene sodium. *Ann Int Med* 1983; 98:183-184.
- McIntyre IM, Ruszkiewicz AR, Crump K *et al.* Death following colchicine poisoning. *J Forensic Sci* 1994; 39:280-286.
- McVey FK, Corke CF. Extracorporeal circulation in the management of massive propranolol overdose. *Anesthesia* 1991; 41: 744-746.

- Milss KC, Curry SC. Acute iron poisoning. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12 (2): 397-413.
- Mofenson HG, Greensher J. The nontoxic ingestión. *Pediatr Clin North Am* 1970; 17:588-592.
- Mueller PS, Vester JW, Fermaglich J. Neuroleptic malignant syndrome: successful treatment with bromocriptine. *JAMA* 1983; 249:386-388.
- Nappi JM, Dhanani S, Lovejoy JR *et al*. Severe hypoglycemia associated with disopyramide. *West J Med* 1983; 138:95-97.
- Newton-John H. Acute upper airway obstruction due to supraglottic dystonia induced by a neuroleptic. *Br Med J* 1988; 297:964-965.
- Olin BR (eds.). *Drug, facts and comparisons*. St Louis, Missouri, Facts and Comparisons, 1991.
- Pérez-Molina JA, Cañas P, Casado JL. Intento autolítico con dosis masiva de zidovudina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 1995; 13: 494-497.
- Picchioni AL. Acute overdose of oral contraceptives. *Am J Hosp Pharm* 1965; 22: 486-489.
- Pickus OB. Overdose of zidovudina. *N Engl J Med* 1988; 318: 1206-1208.
- Rogers MC, Tinken JH, Covino BG *et al*. Principles and practice of anesthesiology. Mosby YearBook, Missouri, 1993.
- Sabouraud AE, Urtizberea M, Benmoussa K *et al*. Fab-bound colchicine appears to adopt Fab fragment disposition in rats. *J Pharm Pharmacol* 1992; 44:1015-1019.
- Scherrmann JM, Urtizberea M, Sabourand A *et al*. Present status in the reversal of colchicine toxicity by specific Fab fragments (abstr). *EAPCCT International Congress*, Milano, Sept 25-28, 1990.
- Simons RJ, Kingma DW. Fatal colchicine toxicity. *Am J Med* 1989; 86:356-357.
- Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning: rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31 (2) 247-260.
- Taboulet P, Cariou A, Berdeaux A *et al*. Pathophysiology and management of self-poisoning with beta-blockers. *Clin Toxicol* 1993; 31: 531-551.
- Temen N, Urtizberea M, Scherrmann JM. Reversal of advanced colchicine in mice with goat colchicine-specific antibodies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 104:504-510.
- Torres Cisneros J. Valaciclovir: una nueva opción en el tratamiento antiherpético. *Rev Esp Quimioter* 1996; 9:126-127.
- Valentine C, Williams O, Davis A *et al*. Case study of zidovudine overdose. *AIDS* 1993; 7: 436-443.
- Wilkinson J. Beta-blocker overdoses. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 982-989.



## ***Intoxicaciones por productos alimentarios***

BALLESTEROS S, RAMÓN F

Las intoxicaciones producidas a causa de los alimentos constituyen un aspecto de la toxicología humana de importancia, probablemente, infravalorada. El incremento de la población urbana que se ve obligada a tomar los alimentos fuera de casa; la disminución del tiempo para cocinar, con lo que se utilizan productos total o parcialmente preparados; el aumento del turismo; los avances tecnológicos con profusión de sustancias químicas y la contaminación ambiental, son factores que contribuyen, entre otros muchos, al aumento en la frecuencia o a la aparición de nuevas formas de intoxicación alimentaria.

Asimismo, tras la aparición del síndrome por aceite tóxico en 1981, la población española está más sensibilizada y denuncia un mayor número de procesos clínicos asociados a los alimentos.

Las sustancias implicadas pueden englobarse en los siguientes grupos: componentes alterados de los alimentos, contaminantes propiamente dicho o no intencionales, y aditivos.

### **ALTERACIONES RELATIVAS A LOS COMPONENTES DE LOS ALIMENTOS**

Los alimentos pueden presentar cambios en sus propiedades organolépticas debido a los mecanismos autolíticos de transformación de los tejidos o a las influencias atmosféricas. Por todo ello, hemos considerado interesante resumir estos aspectos que constituyen *incumplimientos* en la legislación vigente y que son motivo común de consulta al Servicio de Información Toxicológica (Tabla 5.1). En la mayoría de los casos no se origina patología alguna o únicamente cuadros gastroenteríticos leves.

Los componentes que con mayor frecuencia se alteran durante el proceso de almacenamiento, transporte o manipulación de los alimentos son las *grasas*. La oxidación por el aire, el calor, la luz o los metales afecta especialmente a las grasas insaturadas, formándose epóxidos, peróxidos e hidroperóxidos conjugados. Estas sustancias, además de conferir al alimento un aspecto repulsivo,



**Tabla 5.1.** Alteraciones organolépticas que pueden presentarse en los alimentos y su origen más común**LECHE Y DERIVADOS**

<i>Burbujas</i>	Presencia de anaerobios.
<i>Enranciamiento</i>	Lipasas bacterianas.
<i>Filamentación</i>	Presencia de bacterias saprofitas [ <i>Micrococcus</i> , <i>Álcali- genes</i> , <i>Aerobacter</i> , <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus</i> ], exceso de crema, coagulación de lactoalbúmina, presen- cia de leucocitos o fibrina. Los sedimentos se deben a la centrifugación de la leche o a su precipitación parcial por el calor.
<i>Olor y sabor desagradable</i>	Presencia de medicamentos, alcanfor, microorganis- mos (mohos, levaduras, bacterias mesófilas) o sus- tancias alimenticias. Leche caducada más de 4 días (está acidificada, cortada o agriada). El sabor a co- cido y el color marrón se debe a un tratamiento tér- mico excesivo.
<i>Pigmentación</i>	Hemorragia o desarrollo de saprofitos [ <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> , <i>Chromobacterium</i> , <i>Flavobacterium</i> ].
<i>Putrefacción</i>	Microorganismos no patógenos (estreptococos, coliba- cilos, mohos y levaduras).

**CARNES Y PESCADOS**

<i>Puntos blanquecinos en el jamón</i>	Cristales de tirosina o quistes calcificados.
<i>Olores extraños</i>	Cambios en las grasas, absorción de olores del am- biente o crecimiento de actinomicetos o mohos. Las salmueras envejecidas presentan un olor amonia- cal/pútrido, con velos superficiales debido al desa- rrollo de saprofitos.
<i>Pigmentación</i>	Presencia de microorganismos no patógenos, en gene- ral.
<i>Nodulos blancos (0,5-1 mm) en pescados</i>	Larvas de Anisákidos.
<i>Putrefacción</i>	Causa amicrobiana (enranciamiento autooxidativo o li- pólisis) o microbiana (comúnmente sin patogenici- dad para el hombre).

**HUEVOS**

<i>Coloraciones de la clara</i>	Presencia de <i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>Serratia</i> , coli- formes, <i>Proteus melanovogenes</i> .
<i>Olor pútrido</i>	Microorganismos que producen sulfhídrico.

**Tabla 5.1.** Alteraciones organolépticas que pueden presentarse en los alimentos y su origen más común (cont.)**LATAS DE CONSERVAS****Abombamiento**

— de origen biológico Microorganismos que producen gas: anaerobios obligados (sobre todo *Clostridium thermosaccharolyticum*) y *Bacillus*, debido al desprendimiento de nitrógeno. *Clostridium botulinum* origina un olor pútrido y gas \*. *Clostridium butyricum* en el zumo de tomate forma gas y altera su olor y sabor.

— de origen químico Por H<sub>2</sub> (al interaccionar los componentes ácidos del alimento, como las frutas, con los básicos de la cubierta interna del envase): no es peligroso para el hombre. Gas de olor no desagradable. El alimento próximo a la pared aparece con manchas negruzcas, pero el resto es normal.

— de origen físico Por llenado excesivo al congelar los alimentos líquidos o por expansión del alimento con el calor.

— de origen mecánico Por golpes (se recomienda el consumo inmediato), porque las hojalatas sean delgadas o por problemas tecnológicos de las máquinas cerradoras.

**Ennegrecimiento de las sales metálicas sin gas** Por *Clostridium nigrificans*, que produce sulfhídrico (olor pútrido). Los aminoácidos azufrados presentes en la carne de crustáceos, hígado, ajo o cebollas reaccionan con el hierro y producen sulfuro de hierro; El herrumbrado es la aparición de óxido de hierro, por la humedad. No es perjudicial para la salud.

**Líquidos anormales**

Alteraciones microbianas que fluidifican la gelatina.

**Presencia de cristales de estruvita**

Sal contaminada con cloruro magnésico. No es tóxico.

**Sabor ácido sin gas ni abombamiento**

No es por bacterias anaerobias estrictas sino por *Bacillus*, levaduras y mohos, ya que el enlatado actual no permite la presencia de oxígeno residual. Por reducción de los nitratos se pueden desarrollar microorganismos anaerobios facultativos en alimentos escasamente ácidos.

\* *C. botulinum*, especialmente las cepas productoras de toxinas A y B pero no E, puede producir enzimas proteolíticas que no siempre provocan cambios organolépticos visibles. A menudo la alteración es muy discreta e inapreciable, sobre todo en las conservas de pescado donde el crecimiento es moderado.

presentan propiedades carcinógenas y pueden ocasionar un cuadro entérico con diarrea.

En la putrefacción *proteica* inicial del pescado y de la carne, cuando las características organolépticas aún no están muy alteradas, las aminas biógenas (ptomaínas, leucomaínas, histamina, triptamina, cadaverina, tiamina, putrescina y espermidina) provocarían un cuadro de intoxicación inespecífica. Estas sustancias (vasoactivas y psicoactivas) son peligrosas si se ingieren en cantidades importantes o existen trastornos metabólicos para su inactivación (alteración genética de la monoaminoxidasa (MAO), empleo concomitante de anti-depresivos IMAO, trastornos asociados a la edad avanzada o efecto sinérgico con el alcohol).

Los *carbohidratos* pueden descomponerse por reacción enzimática (p. ej., en la superficie de las frutas) en diaminoxidonas que son capaces de originar excitabilidad, enteritis y hepatitis en estudios experimentales a concentraciones superiores a 300 ppm. La flora banal acidófila (*Lactobacillus*) afecta a las bebidas por fermentación alcohólica.

## **CONTAMINANTES O TOXINAS TRANSPORTADAS EN LOS ALIMENTOS**

Los alimentos, directa o indirectamente a través de la cadena alimentaria, pueden ser vehículo de contaminantes externos capaces de causar intoxicaciones. El origen de estas sustancias es tecnológico (durante la manipulación del alimento), químico-industrial o natural.

### **Productos que se originan en la tecnología de los alimentos**

Durante la pirólisis de los hidratos de carbono, grasas y proteínas (creatina), al calentar o ahumar los alimentos con llamas abiertas o al quemar tapones de goma, se producen hidrocarburos policíclicos (fenantrenos y benzopirenos) a bajas concentraciones y nitrosaminas. A estas sustancias se les considera mutagénicas y carcinogénicas de forma experimental cuando se emplean puras en dosis elevadas, y en análisis de correlaciones entre dieta y cáncer. Aunque los límites legales permitidos son bajos, hay que considerar que los alimentos son muy complejos, conteniendo también sustancias antimutagénicas y anticancerígenas.

## Contaminantes químicos o de origen industrial

### Plaguicidas

La peligrosidad de los residuos de los plaguicidas en los alimentos depende de su tipo o de los productos que se derivan de ellos. Basándose en estudios toxicológicos, se establecen niveles aceptables de ingesta diaria, si bien no existen límites de residuos máximos en todos los países. La mayoría de las intoxicaciones por plaguicidas han ocurrido por derrame en la comida durante su almacenamiento o transporte, al comer grano o tubérculos tratados no destinados al consumo humano o por empleo inapropiado, o por fallo al controlar los plazos de seguridad.

Los plaguicidas involucrados han sido aquellos con  $DL_{50}$  baja, como endrín, lindano (contaminando brócolis causó un cuadro de convulsiones e insuficiencia renal), paratión y aldicarb (se han producido intoxicaciones al contaminar hojas de menta, sandías y pepinos), o raticidas como el talio (hoy en desuso) y el fluroruro sódico. El triortocresilfosfato, compuesto organofosforado, fue responsable de alteraciones motoras y sensitivas al contaminar un extracto de jengibre en Jamaica y aceite en Marruecos. Hay que tener en cuenta que algunos pesticidas, cada vez más en desuso, contienen mercurio o arsénico, lo que ha sido causa de intoxicación a partir de granos tratados con los mismos, originando el primero de ellos una epidemia en Iraq.

### Metales

Los metales más tóxicos que pueden encontrarse en los alimentos son el cadmio, peligroso incluso a concentraciones muy bajas, el plomo y el mercurio. Otros menos comunes son arsénico, selenio, antimonio y estaño. El origen de la contaminación suele ser las aguas residuales, especialmente en áreas industriales y urbanas.

El *cadmio*, al igual que el plomo y el mercurio, tiene regulada su concentración en la comida y en el agua de bebida a través de una legislación apropiada. Los países que han estado implicados con más frecuencia en intoxicaciones por este metal han sido Japón y Australia. Así, en Japón se describió el síndrome de *itai-itai* por ingesta de cadmio a partir del arroz regado con agua contaminada de una mina; el cuadro se caracterizó por proteinuria, glucosuria, hipercalcemia y dolores osteo-articulares con fracturas.

La presencia de *plomo* en la cadena trófica continúa siendo el problema de salud más extendido en el mundo. La ingesta diaria puede verse incrementada por la polución ambiental y por la contaminación de los alimentos a partir de los combustibles (incluidos los derivados del carbón), la industria y la aleación de las latas de conservas y los revestimientos cerámicos.

El *mercurio* es uno de los metales más tóxicos presente en la alimentación humana. Produjo episodios de intoxicación en Minamata y Niigata por acumulación en el pescado secundaria a la contaminación industrial.

El *selenio*, tóxico por vía oral, se encuentra en algunos animales marinos por la contaminación de las aguas. Su presencia en la cadena alimentaria humana está especialmente asociada a la agricultura. La ingesta elevada puede ocasionar dermatitis, pérdida de cabello, uñas quebradizas, vértigo, alteraciones gástricas y un olor característico del aliento.

Se ha atribuido al *antimonio* la contaminación de alimentos a través de contenedores para cocinar o almacenar comestibles barnizados con enamel. La toxicidad es aparentemente baja, pero se acumula en hígado, riñones y piel, dando síntomas de dolor cólico, náuseas, debilidad y colapso con hipotermia. La exposición prolongada ocasiona dermatitis, conjuntivitis y ulceración del septum nasal.

El *aluminio* es utilizado como aditivo (estabilizante, acidificante, emulsionante, espesante, blanqueante) en polvos para panadería y procesamiento de quesos, carnes y otros productos. La contaminación puede ocurrir por el uso de utensilios y envases en la industria alimentaria. También se usa en la industria farmacéutica y cosmética. A niveles altos se ha asociado con pérdida de memoria, demencia, parkinsonismo, alteración de la neurona motora, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Alzheimer.

Algunas plantas acumulan metales tóxicos, como *Camellia sinensis* que absorbe *aluminio* y *manganeso* concentrándolos en las hojas que se usan para hacer té. Algunas especies de *Micromyces* acumulan *cobre* o *níquel* en cantidades del 0,3-1,5% de peso del micelio seco.

### **Contaminantes del empaquetado**

Los componentes admitidos para el plástico de empaquetados que va a estar en contacto con comestibles están perfectamente legislados. Los contaminantes tendrían dos orígenes principales:

- Residuos de polimerización como monómeros, oligómeros, catalizadores (sales metálicas o peróxidos orgánicos), solventes, emulsionantes, agentes humectantes, impurezas del material crudo e inhibidores de la descomposición.
- Aditivos coadyuvantes del procesado: antioxidantes, agentes antiestáticos, estabilizadores de la luz y el calor, plastificantes, pigmentos, lubricantes, agentes activadores, fungicidas, etc.

Generalmente, estos compuestos no suelen encontrarse en cantidades suficientes como para producir toxicidad. Sin embargo, sí lo están para afectar las

cualidades del sabor y olor del alimento empaquetado y originar interacciones complejas, como la transesterificación e hidrólisis que producen productos volátiles y transferibles.

### **Otros contaminantes químicos**

No se conocen bien los efectos sobre el organismo a largo plazo de otros productos químicos, tales como los fertilizantes con nitrógeno, hormonas para plantas (giberelinas, etileno, somatotropina) o los agentes para curar productos cárnicos, tipo carbonilos.

Los *difenilos policlorados*, junto con las policloroparadibenzodioxinas, han causado patología por consumo de aceites de arroz contaminado en Yuso (Japón) y Taiwan. La intoxicación cursó con polineuropatía periférica y afectación ocular y cutánea, siendo más sensibles los recién nacidos de madres intoxicadas. Los *difenilos polibromados* originan alteraciones cutáneas y neuromusculares, así como neoplasias.

Mencionaremos más extensamente el cuadro debido al consumo de aceite de colza desnaturalizado por resultar ejemplificador de las implicaciones epidemiológicas de una contaminación a nivel industrial, así como de la complejidad de las sustancias químicas y sus interacciones con los alimentos.

### **Síndrome del aceite tóxico**

El síndrome tóxico por aceite de colza desnaturalizado, que comenzó en Torrejón (Madrid) en mayo de 1981, ha afectado aproximadamente a unas 25.000 personas, con una mortalidad estimada de 800 pacientes.

*Etiopatogenia.* A pesar de que el tóxico aún no ha sido identificado, la hipótesis más coherente apuntaba a una desnaturalización o contaminación del aceite con oleoanilida, producto de reacción de la acetanilida con los ácidos grasos. Actualmente, todos los estudios parecen confirmar la implicación de otros compuestos —ésteres mono-oleil y di-oleil del 3-fenilamino-1,2 propandiol— que se originaron durante el proceso de refinado al calentar la anilida (utilizada para desnaturalizar el aceite y poder importarlo), no habiéndose detectado en otros aceites desnaturalizados no asociados a la enfermedad.

Las oleoanilidas alteran la producción de eicosanoides y son capaces de interferir en la producción de peróxidos y de quimioatrayentes para las células competentes, así como de dañar la membrana celular. De hecho, afectan al sistema hematopoyético en las fases precoces de la enfermedad e inducen alteraciones inmunológicas que se corresponden con las manifestaciones clínicas observadas.

La posible activación de las células T, con liberación de citoquinas, y la presencia de anticuerpos antigangliósidos en la fase aguda y de anticuerpos antinucleares y antinucleolares en la fase tardía, apoyan aún más la teoría de que están involucrados fenómenos de inmunorregulación y autoinmunidad en la patogenia del cuadro.

*Clínica.* Se desarrolló en tres periodos.

En la fase aguda (que duró 2 meses aproximadamente) se presentó un cuadro de bronconeumonía, evidenciándose en la radiología de tórax un infiltrado intersticial o alveolar, con o sin derrame pleural. Un pequeño porcentaje de los casos presentaron alteraciones neurológicas (confusión, hipersomnia e incluso encefalopatía difusa), afectación hepática de distinta gravedad y trombosis vascular. En esta primera fase, los hallazgos de laboratorio más característicos fueron eosinofilia e IgE elevada.

A los 2-4 meses del inicio se describieron, entre otras anomalías: mialgias, pérdida de peso, hepatopatía, debilidad muscular, disfagia y síndrome seco. Otras manifestaciones en este periodo fueron: alteraciones psiquiátricas, ictericia obstructiva (sobre todo en mujeres en la cuarta década de la vida), episodios tromboembólicos, coagulación intravascular diseminada, hipertensión pulmonar y, más rara vez, edema periférico simétrico y glomerulonefritis. En la analítica se evidenció trombocitopenia, hiperglucemia e hipercolesterolemia.

En la fase crónica (a los 4-6 meses) el 23% de los pacientes desarrollaron un síndrome neuromuscular con mialgias y artralgias intensas, déficit motor, atrofia muscular, fatiga y neuropatía sensitivo-motora periférica. Histológicamente se objetivó neuropatía inflamatoria con perineuritis linfocítica que evolucionó a fibrosis perineural con degeneración axonal secundaria. El músculo presentó miopatía intersticial inflamatoria.

Los fallecidos tardíamente mostraron un síndrome de Sjögren y un cuadro esclerodermiforme. Las lesiones, tanto en piel como en glándulas salivares y páncreas, consistieron en fibroesclerosis con arteriolitis. Junto a las anomalías cardiológicas, el cuadro clínico guardaba bastantes similitudes con el síndrome de eosinofilia-mialgia que apareció, con proporciones epidémicas, en EE UU en 1989, habiéndose diagnosticado también en Europa. Este trastorno se asoció a la ingesta de algunos lotes de L-triptófano conteniendo trazas de 1, 1'-etilideno-bis triptófano y 3-fenilamino alanina, químicamente similar al 3-fenilamino-1,2-propanodiol encontrado en el aceite tóxico.

*Evolución.* Aproximadamente el 50% de los pacientes se recuperó de la fase aguda sin secuelas aparentes. En el 10% se mantuvo una moderada hipoxemia con radiología normal; la biopsia transbronquial mostró lesiones endoteliales graves y a veces se encontraron signos clínicos de hipertensión pulmonar moderada. La mortalidad inicial se produjo por causas cardiorrespiratorias. La mayoría evolucionaron favorablemente con dosis altas de corticosteroides

en la fase aguda e intermedia (fundamentalmente de la eosinofilia y edema pulmonar), aunque no evitaron su progresión a la fase crónica. Lo único realmente eficaz fue la fisioterapia, no siendo útiles los vasodilatadores, superóxido dismutasa, etc.

La sintomatología neurológica posterior progresó a atrofia muscular neurogénica grave e hipoventilación alveolar. Un año después, se objetivaba restricción pulmonar y, en ocasiones, neuromiopatía residual y lesiones cutáneas importantes. La muerte en la fase crónica se debió a complicaciones infecciosas e insuficiencia respiratoria.

No se han objetivado más abortos, malformaciones neonatales, tumores o vasculopatías entre la población afectada.

Actualmente, el 18% de los afectados presenta cambios esclerodermiformes moderados, un 2,9% atrofia cutánea y el 4,5% se mantiene sin alteraciones cutáneas; en el 18% se aprecia una polineuropatía evidente y contracturas articulares en el 14,6%.

### **Fármacos de uso veterinario**

Determinadas sustancias como hormonas, antibióticos, sulfonamidas, nitrofuranos y derivados arsenicales se utilizan como aditivos en los alimentos de origen animal con distintos fines.

Con los antibióticos, al igual que con otros fármacos de uso veterinario como los *promotores del crecimiento* (nitrovín, carbadox, olaquinox), se precisa un período de «lavado» o suspensión antes del sacrificio y consumo del animal.

Para prevenir el estrés del transporte se administran a los animales *ataráxicos o tranquilizantes* (diazepam, meprobamato, bromuro potásico o reserpina), pero nunca antes de su sacrificio. De este modo, cuando se consume la carne todo el fármaco debe estar ya metabolizado.

Los residuos deberían evitarse en la alimentación humana porque: pueden causar reacciones de hipersensibilidad; los antimicrobianos son indicativos de infecciones graves del animal de donde proviene el alimento y, además, son capaces de seleccionar resistencias en los microorganismos transferibles al hombre.

Tanto los *finalizadores cárnicos* (sustancias antitiroideas, tales como tiocianatos, tioureas y tionamidas) como los *compuestos hormonales*, utilizados para incrementar la eficacia de la producción ganadera, están prohibidos, excepto con fines terapéuticos, por su relación con el cáncer humano. Éste ha sido el caso de los estrógenos naturales y sintéticos tipo dietilestilbestrol, andrógenos como la testosterona y progestágenos.



Especial interés tiene extenderse en la intoxicación por *clenbuterol*, debido a los dos brotes epidémicos detectados en España en 1990 y 1994.

Además de un brote reciente y de casos esporádicos a lo largo de esta década, el clenbuterol fue responsable en España de un cuadro tóxico que afectó en 1990 a 135 personas al ingerir hígado de animales tratados con el producto. Esta amina simpaticomimética no está aprobada en ningún país para la alimentación del ganado a través de ganaderos o veterinarios; sin embargo, ha sido empleada de forma ilícita para incrementar la masa muscular del ganado vacuno, ovino y porcino al aumentar la capacidad glucolítica de la musculatura esquelética e inducir su hipertrofia.

Este agonista  $\beta_2$  tiene una vida media de 27 horas; el organismo puede quedar sin restos del producto en menos de cinco días. El clenbuterol estimula el depósito de proteínas en el músculo estriado en un 20% y, gracias a sus propiedades termogénicas, reduce el glucógeno muscular y el depósito de grasas en otro 20%. En ocasiones induce hipokaliemia.

**Clínica.** En las personas que consumieron los productos cárnicos afectados (especialmente el hígado, órgano de máxima acumulación) se observaron los efectos adversos típicos de la hiperactividad simpaticomimética. Los síntomas se iniciaron bruscamente (a los 15 min-6 h) con taquicardia, temblores musculares, cefaleas, vértigos, náuseas, fiebre, sudoración, mialgias y escalofríos que duraron de 90 minutos a 6 horas. No se registró ningún caso letal.

**Tratamiento.** En ingestas recientes se recomendó inducir el vómito o bien realizar un lavado gástrico, seguido de la administración de carbón activado y un catártico salino. Se administró propranolol a dosis bajas y lentamente por vía intravenosa, o atenolol. La taquicardia ventricular respondía a la lidocaína intravenosa. En los casos graves la hipertensión arterial se trató con nitroprusiato, nifedipina o hidralacina. El resto del tratamiento fue sintomático.

## **Contaminación de tipo natural**

### **Agentes microbianos y parasitarios**

Las intoxicaciones de origen infeccioso constituyen la forma más común de patología producida a través de los alimentos (Tabla 5.2). En las antropozoonosis, los agentes patógenos (*Mycobacterium bovis*, *Brucella*, *histeria monocytogenes*, *Pasteurella tularensis*, *Bacillus anthracis*, *Coxiella burnetti*, etc.) proceden del animal. Cuando la contaminación es exógena, estaríamos ante una toxiinfección propiamente dicha o intoxicación de tipo microbiológico.

Analizando los brotes de toxiinfecciones ocasionados en España últimamente, los microorganismos implicados, por orden de frecuencia, fueron: *Sal-*

**Tabla 5.2.** Características clínicas de interés de los principales agentes microbianos y parasitarios transmitidos por los alimentos

Agente patógeno	Mecanismo de patogenicidad	Período de incubación	Clínica predominante	Duración	Diagnóstico	Tratamiento
<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterotoxina preformada.	1-6 h	Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal (autolimitados). Un caso de insuficiencia hepática fulminante.	<24 h	Aislamiento en comida y heces. Corto período de incubación.	De soporte.
<i>Bacillus cereus</i>	Toxinas: — termolábil preformada	* 1-6 h	— Cuadro de corta incubación (similar al producido por <i>S. aureus</i> ).	24 h	Clinico.	De soporte.
	— termorresistente, liberada a la luz intestinal	* 8-24 h	— Cuadro de larga duración (similar al producido por <i>C. perfringens</i> ).	12 h.		
<i>C. perfringens</i>	Enterotoxina	6-24 h	Diarrea. Enterocolitis necrosante del adulto.	<24 h	Microorganismo en comida, vómitos y heces. Toxina en alimentos y heces. Antecedentes de viajes.	De soporte.
<i>E. coli</i> enterotoxigénico	Enterotoxina o citotoxina	1-2 d	Diarrea acuosa y vómitos.	3-4 d	Niños <4 meses, en brotes epidémicos.	De soporte y antibióticos.
<i>E. coli</i> enteroinvasivo	Invasivo	1 sem	Cuadro similar al producido por <i>Campylobacter</i> .	>24 h	Microorganismo en heces.	En recién nacidos: cotrimoxazol o quinolona.
<i>Campylobacter jejuni</i>	Invasivo	2-10 d	Dolor cólico, diarrea, fiebre, rectorragias o sangre oculta en heces.	<1 sem	Microorganismo en heces.	De soporte. Si persiste: eritromicina.
<i>Salmonella sp</i>	Invasivo	8-48 d	Dolor cólico, diarrea acuosa, fiebre y escalofríos.	5-7 d	Microorganismo en heces o alimentos.	De mantenimiento. Si grave: ampicilina y/o gentamicina.
<i>Shigella dysenteriae</i>	Invasivo	1-4 d	Dolor abdominal, diarrea, fiebre, tenesmo y rectorragias.	2-20 d	Microorganismo en heces o alimentos.	De soporte y ampicilina, cotrimoxazol o quinolona.

(Continúa)

**Tabla 5.2.** Características clínicas de interés de los principales agentes microbianos y parasitarios transmitidos por los alimentos (cont.)

Agente patógeno	Mecanismo de patogenicidad	Periodo incubación	Clínica predominante	Duración	Diagnóstico	Tratamiento
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Invasivo y/o citotoxina	15-24 h	Dolor cólico, diarrea, fiebre, vómitos, debilidad.	1-3 d	Microorganismo en heces.	De soporte. Es sensible a tetraciclinas y cotrimoxazol.
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Invasivo	16-48 h	Diarrea, fiebre, dolor abdominal. Eritema nodoso, artritis crónica, ileítis terminal, linfadenitis mesentérica.	1-10 d	Microorganismo; emplear cultivos enriquecidos y a baja temperatura.	De soporte y antibiótico (cotrimoxazol, cefalosporinas de tercera generación).
<i>Listeria monocytogenes</i>	Invasivo	Días, semanas	Recién nacidos e inmunodeprimidos más susceptibles: septicemia, meningitis, aborto. En sanos: cuadro pseudogripal.		Microorganismo en heces, sangre, LCR, líquido amniótico o alimentos.	De soporte y ampicilina. En niños o inmunodeprimidos: cotrimoxazol.
<i>Clostridium botulinum</i>	Neurotoxina preformada o esporas	12-36 h	Inicio: síntomas digestivos, vértigos, cefalea y sed. A los 8 días: parálisis de nervios craneales y generalizada. Depresión respiratoria. Ptosis, visión borrosa. No fiebre. Hipotensión.	Sem.-meses	Toxina en suero, heces o comida [inyección intraperitoneal a ratón]. Microorganismo en heces o comida.	Evacuador. De soporte. Antitoxina trivalente.
Virus [rotavirus, parvovirus]	Invasivo	28-48 h	Diarrea, dolor abdominal, vómitos y fiebre. Manifestaciones extraintestinales: otitis.	10-60 h	Serología en heces.	De soporte.
<i>Giardia lamblia</i>	Invasivo	1-3 sem.	Dolor cólico, diarrea explosiva, fiebre leve, náuseas y vómitos. Cuadro de malabsorción subaguda.	Sem.-meses	Identificación de quistes o trofozoitos en heces o líquido duodenal.	De soporte y quinacrina o metronidazol.
<i>Anisakis simplex</i>	Invasivo	Horas-días	Asintomático o clínica abdominal aguda.	Meses	Quistes o trofozoitos en heces o líquido duodenal.	Extracción de las larvas y antihelmínticos.

*momita* sp, especialmente *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus* (en frecuencia decreciente desde 1982), *Clostridium botulinum* (cuya frecuencia descendió del 3% en 1982 al 0,8% en 1990) y *Shigella sonnei*. En el incremento de la incidencia de *Salmonella* ha contribuido la proliferación de los alimentos de moda, con poca sal y aditivos, que se someten a un procesamiento leve para perpetuar sus características organolépticas, y más aún si se almacenan con métodos inadecuados. En la lista clásica de patógenos habría que añadir *Escherichia coli* 0157:H7 y *Listeria monocytogenes* dada su virulencia y capacidad de crecer a bajas temperaturas.

Los virus (rotavirus, virus de Norwalk) constituyen la causa más frecuente de gastroenteritis en la infancia, período en que *Campylobacter* y *Giardia lamblia* originan también un número importante de casos.

Los cuadros clínicos bacterianos inespecíficos por consumo de pescado incluyen la intoxicación histamínica por *Proteus*, toxiinfecciones por *S. aureus* elaborador de enterotoxina, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* o *E. coli*.

Rara vez se producen toxiinfecciones a través de los zumos y bebidas gaseosas ya que su bajo pH dificulta la multiplicación de los microorganismos patógenos. En cambio, sí crecen bien las levaduras y los mohos dado que no necesitan vitamina B y toleran tasas elevadas de CO<sub>2</sub> y azúcar.

En general, los saprofitos del ambiente al sobrecrecer confieren al alimento un aspecto desagradable (Tabla 5.1), pudiendo sintetizar metabolitos secundarios peligrosos, pero no son causa de toxiinfecciones de importancia.

Las características patogénicas, clínicas y terapéuticas de los principales agentes hallados en los alimentos se resumen en la Tabla 5.2.

Destacamos a continuación tres cuadros clínicos dada su especial gravedad o actualidad. Se mencionarán algunos de los aspectos más significativos desde el punto de vista toxicológico ya que una revisión más amplia excede los objetivos de este Manual.

### **Botulismo**

**Aspectos microbiológicos.** El desarrollo y multiplicación de *C. botulinum* en los alimentos se favorece por una serie de condiciones: pH superior a 4,5, asociación a microorganismos que modifiquen el pH, lacado de la superficie interna del envase, tamaño del inóculo y características toxigénicas de la cepa. Factores inhibidores serían la presencia de cloruro sódico o nitritos y la concentración elevada de azúcar.

Las esporas sobreviven a 100 °C durante varias horas y se destruyen a 120 °C durante 30 minutos. La toxina no resiste más de 10 minutos a temperaturas de 100 °C ó a 80 °C durante 30 minutos.

*Aspectos clínicos.* El *botulismo alimentario* está causado por tres tipos de *C. botulinum*: tipo A, presente en los preparados cárnicos; tipo B, en los vegetales, y tipo E, en pescados y mamíferos marinos. La forma más común en Europa se debe al tipo B, aunque los casos más graves están originados por el A. Las toxinas preformadas se absorben en estómago y parte superior de intestino delgado.

En el *botulismo infantil* (niños de 1 a 6 meses) se coloniza el intestino tras ingerir las esporas de los tipos A y B, liberándose las toxinas que posteriormente son absorbidas. Por eso, éstas pueden detectarse en heces en contraposición con el botulismo alimentario en el que se detectarán sobre todo en sangre.

Existe una tercera variedad de botulismo, causado por contaminación bacteriana *de las heridas* y que se produce fundamentalmente en los adictos a drogas por vía parenteral. El cuadro no se presenta con síntomas gastrointestinales y el periodo de incubación varía entre 10-14 días.

*Tratamiento.* Algunos estudios consideran inútil el tratamiento evacuador para el botulismo alimentario ya que no eliminaría por completo la toxina y aún una pequeña cantidad de ésta puede causar la enfermedad. Otros, en cambio, sí recomiendan provocar el vómito y administrar carbón activado y un purgante salino (evitando los magnesados) en las primeras 24 horas. Una medida no bien contrastada sería la limpieza intestinal con una solución electrolítica de polietilenglicol. En caso de íleo debe realizarse aspiración nasogástrica continua.

No son recomendables antibióticos como la penicilina o los aminoglucósidos porque rompen la espora liberando la toxina. Además, los aminoglucósidos y la polimixina aumentan el bloqueo neuromuscular, que se ve potenciado por los purgantes salinos con magnesio.

La antitoxina trivalente ABE (vial de 20 ml, disponible en los Servicios de Urgencias de diferentes hospitales de referencia a nivel Comunitario) es sobre todo eficaz para *Clostridium* tipo E. Neutraliza la toxina en sangre y previene la progresión de la enfermedad. Se administra en las primeras 24 h, cuando existen síntomas gastrointestinales, neurológicos o de pares craneales. Las dosis son de 0,5-1 ml/kg por vía im o iv de forma lenta, diluida al 1:10 en suero fisiológico, hasta que los síntomas no progresen o deje de detectarse la toxina en suero. La antitoxina no revierte el déficit neurológico en las fases avanzadas, pero puede administrarse para neutralizar la toxina que se sigue liberando en intestino. El preparado para los tipos A y B no es útil en el botulismo infantil, aunque algunos autores recomiendan aplicar la antitoxina de forma oral.

A nivel experimental, la guanidina a dosis de 15-40 mg/kg/día *per os*, repartidas en 4-5 tomas, parece aumentar la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular revirtiendo el bloqueo. Actúa sobre los pares craneales, pero no en la parálisis respiratoria; no disminuye la mortalidad. Por otra parte, tiene nu-

merosos efectos secundarios: náuseas, diarrea, temblores, parestesias, rash, hipoglucemia, reacciones idiosincrásicas (arritmias) y discrasias sanguíneas.

### *Anisakiasis*

*Anisakis simplex* es un nematodo que se puede encontrar en la musculatura de los peces y se ingiere con el pescado crudo, deficientemente cocinado, adobado o ahumado en frío (Tabla 5.3).

La prevención de la infestación implica que el ahumado debe alcanzar los 60 °C durante al menos 10 min. Las larvas resisten 50 días a 2 °C y 2 meses en vinagre. Sin embargo, sólo sobreviven 2 horas a —20 °C y 2 minutos a temperaturas superiores a 60 °C. No obstante, hay que tener en cuenta que, aunque muera el parásito, sus proteínas alergizantes se mantienen en el pescado. La evisceración precoz del pescado evita el paso de las larvas al músculo. En Holanda, a partir de la obligatoriedad de congelar durante 48 horas todo pescado que deba consumirse crudo ha disminuido drásticamente el número de casos.

Existen individuos alérgicos a la proteína de este parásito que además de los síntomas alérgicos clásicos —prurito, asma, angioedema— pueden presentar pirosis, gastralgias, vómitos y diarreas episódicas.

El tratamiento de la infestación se basa en la administración de fármacos antihelmínticos. En caso de obstrucción mecánica, se debe proceder a la extracción de las larvas mediante endoscopia en el caso de anisakiasis gástrica o por métodos quirúrgicos en las formas intestinales.

### *Encefalopatía espongiforme bovina*

La encefalopatía espongiforme bovina (BSE) se identificó en Gran Bretaña en 1986 como un cuadro de demenciación, pérdida de coordinación y alteración de las funciones superiores de las vacas (Fig. 5.1). La enfermedad, clasificada como una encefalopatía espongiforme transmisible, es similar al *scrapie* de las ovejas y al síndrome de Creutzfeldt-Jacob en los humanos.

Últimamente se ha detectado un incremento sospechoso del número de pacientes con síndrome de Creutzfeldt-Jacob en Inglaterra y Francia. Además, apareció un acumulo de 14 casos con un periodo de incubación que coincidía con el de la «enfermedad de las vacas locas», sin existencia de antecedentes genéticos y con una edad media inferior al cuadro típico. La clínica consistía en degeneración extrapiramidal y piramidal, acompañada de demencia progresiva y, ocasionalmente, temblor, atetosis y disartria espástica. Esta nueva variante se ha identificado por los distintos patrones de daño cerebral y las características del prion eran similares a las de los ratones y monos infectados por BSE y

**Tabla 5.3.** Resumen de alimentos en los que suelen aislarse los distintos microorganismos patógenos (incluidos datos del Laboratorio Municipal de Madrid)

<i>S. aureus</i>	Comida rica en proteínas, a temperatura ambiente: carnes, ave, pescado y mariscos; salsas, turrón, ensaladas de patata o huevos, leche y derivados (crema, helados, tartas, pasteles, natillas, queso). El cocinado no elimina la toxina. Raro en conservas, salvo que los alimentos estuvieran muy contaminados <i>antes de la esterilización</i> .
<i>B. cereus</i>	Cereales (arroz frito y hervido), derivados lácteos (natillas), salsas, sopas, verduras, carne, pollo, manzanas, pasta.
<i>C. perfringens</i>	Carne cocinada dejada a temperatura ambiente o no refrigerada rápidamente, aves, derivados lácteos (origen exógeno), fruta y verdura.
<i>E. coli</i>	Queso, sustitutos del café, salmón, mariscos y hortalizas regadas con aguas fecales.
<i>C. jejuni</i>	Agua, leche cruda, aves y vísceras.
<i>Salmonella sp</i>	Ahumados, aves, carne, coco, dulces de chocolate, especias, huevos (contaminación exógena en la cascara o endógena por infección en el ave, sobre todo en la yema de los huevos de pata), leche en polvo y pescados. Frutas y hortalizas por el abono y las aguas residuales. Sobrevive muy bien en la miel.
<i>Shigella</i>	Aves, judías, patatas, atún, mariscos, agua congelada, leche, sidra.
<i>V. parahemolyticus</i>	Moluscos o pescados que se consumen crudos.
<i>Vibrio vulnificus</i>	Marisco crudo.
<i>Y. enterocolitica</i>	Carnes (cerdo contaminado), moluscos, chocolate, helados, leche cruda.
<i>L. monocytogenes</i>	Aves, carne (perritos calientes poco cocinados), huevos, leche (contaminación después de la pasteurización o sin pasteurizar) y derivados, queso blando (corteza), verduras crudas (por contaminación de vertidos de plantas tratadoras de agua), pescado congelado o en latas, ahumados.

**Tabla 5.3.** Resumen de alimentos en los que suelen aislarse los distintos microorganismos patógenos (incluidos datos del Laboratorio Municipal de Madrid) (cont.)

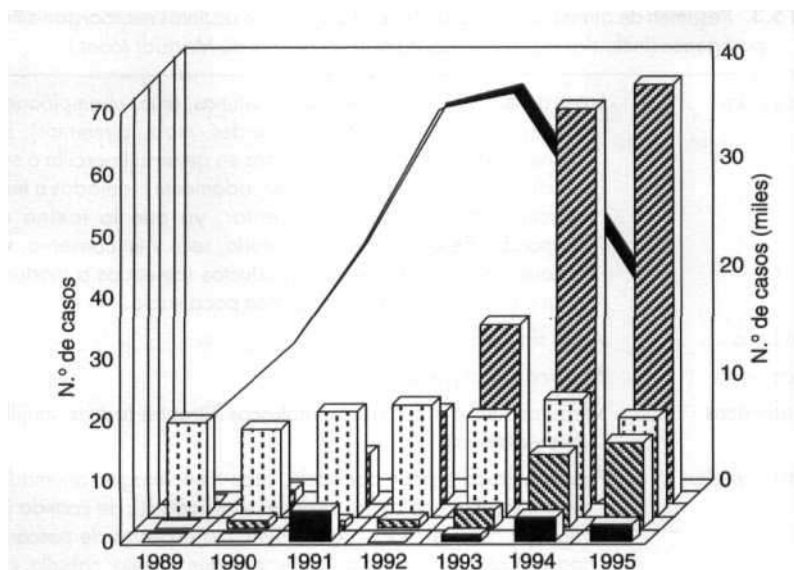
<i>C. botulinum</i>	Latas de alimentos con pH bajo (aceitunas, atún, champiñones, espárragos, espinacas, judías verdes, maíz, pimientos). Jamones curados caseros, embutidos en general (morcilla o salchichas), carnes no cocidas adecuadamente o dejadas a temperatura ambiente sin recalentar, ya que la toxina es termolábil. Pescado ahumado, crudo, seco y en conserva, salazones, caviar. En general, productos sometidos a maduración o en bolsas impermeables con poco vacío.
<i>Aeromonas</i>	Agua sin tratar.
<i>Pleisiomonas</i>	Marisco crudo (viaje a México).
Virus entéricos	Verduras, leche y derivados, moluscos filtrantes (ostras, mejillones y almejas).
<i>Anisakis simplex</i>	Pescado crudo o poco cocinado, seco o en vinagre, ahumado, semiconservas, salazón, ceviches y variedades de comida japonesa como el <i>sushi</i> o el <i>sashimi</i> . Las especies de pescado parasitadas en nuestro país son: arenque, bonito, caballa, calamar, jurel, salmón, sardina. Es de destacar la pescadilla de lomo negro del banco mauritano, merluza, bacalao, anchoas y lubina. También pueden ser portadores del parásito diferentes especies de crustáceos y cefalópodos.
<i>G. lamblia</i>	Agua contaminada (no se destruye con la cloración).

distinta a la de otros seres humanos afectados por la enfermedad. Se ha detectado una proteína (Prp) característica en los cerebros de los fallecidos que también se encuentra en las amígdalas faríngeas. Todos los ratones que ingirieron material de cerebro afectado mostraron síntomas neurológicos, aunque en menos del 55% se detectó PrPres (proteasa resistente a la proteína priónica).

La investigación en otro tipo de encefalopatías transmisibles indica que el agente causal es más pequeño que un virus y resistente a proteasas, nucleasas y otros tratamientos activos para virus convencionales. Actualmente hay tres hipótesis que tratan de explicar la enfermedad: un virus no detectable por técnicas convencionales, un compuesto de un ácido nucleico extraño junto con componentes del huésped o un prion.

Los priones (*proteinaceous infectious particles*) son patógenos que contienen una proteína resistente a los mecanismos que modifican o hidrolizan los ácidos nucleicos; no se sabe si éstos están presentes en el prion. En general, atacan al SNC y ocasionan unos cuadros de periodo de incubación largo, pro-





**Figura 5.1.** Casos de encefalopatía espongiforme bovina en Europa: Francia (barras negras), Portugal (barras rayadas izquierda), Irlanda (barras punteadas), Suiza (barras rayadas derecha). La línea en negro corresponde al Reino Unido (eje Y2).

gresivos y fatales. La anatomía patológica evidencia astrocitosis sin reacción inflamatoria en SNC, con vacuolas pequeñas (cambio espongiforme) y grandes cavidades (estado esponjoso) en el neuropilo.

Respecto a su relación con el síndrome de Creutzfeldt-Jacob, se ha visto que el antisuero antiPrp (proteína del prion procedente de cerebro de hámster infectado de *scrapie*) tiñe las placas amiloides del cerebro humano afectado de este síndrome y de Kuru. Las fibrillas que se asocian a *scrapie* en membranas de cerebros de ratón infectados se han descrito también en el tejido cerebral de los pacientes afectados, así como unas estructuras que tienen forma de bastones.

En el *scrapie* de las ovejas (cuadro caracterizado por prurito, debilidad e incoordinación muscular, de curso fatal) sí se ha aislado un prion o polipéptido que al inocularlo a hamsters reproduce la enfermedad.

Las vacas afectadas por la encefalopatía espongiforme fueron alimentadas con piensos que llevaban adicionados proteínas de despojos de las ovejas infectadas. A principios de los ochenta se produjo un cambio en el procesado de los residuos cárnicos de oveja a la hora de extraer la grasa para la producción de harina de carne y hueso; se pasó de extraerlas mediante disolventes orgánicos,

que parece que descienden el poder infectante del agente, a hacerlo exclusivamente por calor.

En 1988 se tomó la decisión de prohibir el uso de cerebro, médula espinal, ganglios, timo, intestino y estructuras linfoides para la alimentación animal o humana. Aunque parece altamente improbable que la leche y derivados o los productos cosméticos jueguen algún papel en la transmisión de la enfermedad, está prohibido el uso de estos elementos si provienen de vacas sospechosas.

### **Micotoxinas**

Las micotoxicosis son enfermedades producidas por las toxinas de los hongos, en contraposición a las infecciones micóticas o a la intoxicación por ingesta de setas venenosas.

Algunos hongos producen toxinas sobre cualquier sustrato, como *Aspergillus flavus* o *Clauiceps purpurea*, o bien, únicamente, en determinadas circunstancias por perturbar el sustrato donde crecen, como los géneros *Fusarium*, *Cerotocistus* y *Helminthosporium* (solanina e ipomeanina). *Aspergillus* y *Penicillium* producen las micotoxinas durante el secado o almacenaje de los alimentos, mientras que el género *Fusarium* sólo lo hace antes o inmediatamente después de la cosecha del grano.

Para evitar el crecimiento de mohos y así prevenir la formación de las micotoxinas en los alimentos, se aplican antimicóticos (ácido sórbico, ácido propiónico, ácido acético, BHA), flora competitiva o temperaturas bajas.

Las vías de intoxicación principales son la digestiva e inhalatoria. Algunas micotoxinas tienen especificidad por un órgano, siendo los más frecuentemente involucrados hígado y riñón, aunque la capacidad patogénica de muchas de ellas no está demostrada en los seres humanos (Tabla 5.4).

Algunas enfermedades relacionadas con las micotoxinas son las siguientes:

- *Enfermedad de Kashin-Beck*. Osteoartritis bilateral crónica que se cree causada por una sustancia producida por *Fusarium sporotrichilla*.
- *Onyalai*. Forma común de púrpura trombocitopénica en África; podría estar relacionada con una micotoxina de *Phoma sorghina*.
- *Beriberi cardiaco*. Podría deberse a la citreoviridina producida por *Penicillium citreonigrum* o *Penicillium ochrosalmoneum*. Actualmente se han visto brotes coincidiendo con el consumo de arroces contaminados por especies de *Fusarium* toxigénicas.
- *Aspergillus oryzae*. Empleado para la preparación del sake y del koji (arroz fermentado); ha originado toxicosis en Japón por ingestión de maltas fermentadas.
- *Fusarium tricinctus*. Crece en el grano almacenado y ha sido causa de algunas muertes en Rusia.

**Tabla 5.4.** Micotoxinas cuya implicación en intoxicaciones humanas aún no está completamente probada

Toxina	Hongo productor	Órgano diana	Alimento implicado
<b>Butenolida</b> (furocumarina)	<i>Sclerotinia sclerotinorum</i>	Piel (dermatitis hullosa)	Apio (cosechadores)
<b>Citrinina</b>	<i>Penicillium citrinum</i>	Riñón	Leche, huevos y carne
<b>Diacetoxiscirpenol</b>	<i>Fusarium equiseti</i>	Médula ósea (leucemia)	—
<b>Esterigmatocistina</b>	<i>Aspergillus versicolor</i> , <i>Aspergillus nidulans</i> , <i>Aspergillus rugosus</i> , <i>Aspergillus flavus</i>	Hígado (carcinógena)	—
<b>Fumonisin B<sub>1</sub></b>	<i>Fusarium moniliforme</i>	Esófago (carcinógena)	
<b>Luteoskyrina</b> (derivado antracénico)	<i>Penicillium islandicus</i>	Hígado y riñón (cirrosis y carcinógena)	Arroz
<b>Patulina</b> (piranona)	<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>	Sistema neurológico. Carcinógena y fetotóxica al inhibirla RNA polimerasa	Zumos de frutas en putrefacción
<b>Rubratoxina B</b>	<i>Penicillium rubrum</i>	Hígado, riñón y SNC	—
<b>Zearalenona</b>	<i>Fusarium roseum</i>	Hiperestrogenismo	Cerdo

— *Fusarium nivale*. Contaminante del arroz y de otros granos en Japón; es responsable de una enfermedad llamada akakabi-bye.

Describimos a continuación las micotoxinas más estudiadas en toxicología humana.

## Aflatoxinas

Las aflatoxinas están producidas por *Aspergillus flavus*, pero también por *Aspergillus niger*, *Aspergillus parasiticus*, *Aspergillus ruber*, *Aspergillus nomius* y ciertas especies de *Penicillium*.

Los hongos se desarrollan en zonas cálidas con humedad, aunque la toxina se produce a temperaturas inferiores, a un tiempo óptimo de incubación en la oscuridad de 5-12 días. La intoxicación sobreviene al ingerir, principalmente, cacahuetes o su aceite, así como otros frutos secos (pistachos, almendras), derivados animales (carne y leche) o granos (maíz, avena, cebada). Los mohos no siempre son visibles. En un estudio realizado en Alemania, el 62% de los cosméticos analizados contenían aflatoxinas a concentraciones del orden de 0,4-78,5 µg/kg; no obstante, su toxicidad por vía cutánea no está completamente demostrada.

Estas micotoxinas son moléculas de bajo peso molecular, núcleo aromático y resistentes a los tratamientos higienizantes. Únicamente los tipos B1 y G1 son cancerígenos y el tipo M es hepatotóxico. Las aflatoxinas B1 y B2 ingeridas por las vacas se excretan en la leche en forma hidroxilada (aflatoxinas M1 y M2), menos tóxicas pero con repercusión significativa en los niños.

Las toxinas se metabolizan a aflatoxicol mediante una deshidrogenasa NADH dependiente. El proceso es sensible a las hormonas sexuales, lo que explica la diferente susceptibilidad individual, superior en niños y varones. También se ve incrementada en personas con deficiencias proteicas y malnutrición asociada a SIDA en los países empobrecidos. Parece ser que un prerrequisito para la inducción de carcinoma hepático es la exposición previa o simultánea al virus de la hepatitis B.

La forma aguda de la intoxicación cursa con vómitos, convulsiones, desnutrición, coma y muerte. En intentos de suicidio en que se ingirieron 1,5 mg/kg de aflatoxinas durante dos semanas, apareció un cuadro de cefaleas, náuseas y rash no pruriginoso, sin alteraciones hepáticas. Tras una ingesta masiva (2-6 mg/día) se observó hepatitis aguda y muerte súbita secundaria a hemorragia gastrointestinal. Esa misma dosis, durante un mes, produjo una epidemia de hepatitis en la India.

La ingesta de aflatoxinas se ha asociado a síndrome de Reye, carcinoma hepatocelular y, por inhalación en trabajadores (partículas menores de 7 µ), a adenomatosis pulmonar y carcinoma de colon.

## Tricotecenos

Los tricotecenos son un grupo de compuestos sesquiterpenos que se han aislado de una gran variedad de hongos, principalmente del género *Fusarium*,

aunque también de *Cephalosporium*, *Giberella*, *Myrothecium*, *Trichothecium* y *Trichoderma*. En los productos agrícolas se han encontrado cuatro tipos de tricotecenos: toxina T2, vomitoxina, anguidina (utilizada en ensayos de quimioterapia por su capacidad de inhibir la síntesis proteica) y nivalenol.

Se aisló la micotoxina T2, producida por *Fusarium sporotrichoides*, en el curso de un brote sospechoso de aleukia alimentaria tóxica en humanos. Se especula que pudo ser responsable de las muertes producidas en Rusia, entre 1931 y 1947, por el consumo de cereales que permanecieron sin recolectar en el invierno y con los que se elaboró pan. La clínica fue similar a la causada por la radiactividad: fiebre, náuseas, vómitos, diarrea e inflamaciones cutáneas, todo ello seguido, tras un periodo de latencia, de leucopenia, linfadenopatías, hemorragias múltiples y sepsis. La mortalidad fue superior al 10%. Después de este suceso no se han vuelto a describir casos en seres humanos, aunque se ha querido implicar a los tricotecenos en la guerra química, al aislarse de distintos órganos en pacientes con clínica diversa.

La *estaquibotriotoxicosis*, causada por un tipo de tricotecenos, es una enfermedad hemorrágica que ha afectado tanto al hombre como a los animales en la antigua Unión Soviética y en otros países de Europa del Este. La toxina está producida por *Stachybotrys*, que crece en la paja, granos, restos vegetales y papel.

### Ocratoxinas

Las ocratoxinas se producen por determinadas cepas de *Aspergillus ochraceus* y otras especies de *Aspergillus* y *Penicillium*, siendo el tipo A el más tóxico y carcinógeno. Se han relacionado con la nefropatía endémica de los Balcanes a través de datos epidemiológicos de mortalidad, en épocas durante las cuales está favorecido el crecimiento de los hongos. Asimismo, se aislaron con frecuencia especies de *Penicillium* en las comidas de las áreas endémicas. Si bien no existen datos definitivos, es cierto que dan lugar a una nefropatía intersticial crónica en los animales de experimentación.

### Ergotismo

Antiguamente el ergotismo se producía, en forma de epidemias, a través del consumo de centeno y otros cereales contaminados por *C. purpurea*. Se debe a un alcaloide con dos clases de efectos tóxicos: la producción de gangrena con intenso dolor en extremidades, conocido como «fuego de San Antonio», y la aparición de convulsiones. Hoy en día, la mayoría de los casos de ergotismo se deben al consumo excesivo y crónico de preparados terapéuticos que contienen tartrato de ergotamina o metisergida, entre otras sustancias.

### Otros tóxicos de origen vegetal

En los productos alimentarios de origen vegetal existen componentes intrínsecos que, aunque mayoritariamente se inactivan por el calor, a altas dosis podrían causar intoxicaciones agudas. Entre ellos, *merece* la pena destacar:

- Inhibidores de las proteasas: se encuentran en legumbres y cereales.
- Lectinas o fitohemaglutininas: sustancias proteicas que están contenidas en la soja y alubias. Originan hemaglutinación con anemia.
- Glucósidos bociógenos (tioglucósidos): se encuentran en las coles, nabos, soja y mostaza. Al descomponerse forman alilisocianato y 5-viniloxazolidina-2-tiona que interfieren en el metabolismo del yodo produciendo bocio.
- Glucósidos cianogénicos (linamarina o faseolutina): pueden descomponerse y formar ácido cianhídrico en el organismo, inhibiendo la acción de la citocromooxidasa en el ciclo respiratorio. Los niveles más altos se han detectado en la mandioca o tapioca, así como en los frutos secos, sorgo, almendras amargas y semillas de melocotón y albaricoque. La tapioca preparada inadecuadamente ha sido asociada a ambliopía y neuropatía atáxica en Nigeria.
- Diversas sustancias carcinogénicas: aparecen en extractos de setas congeladas.
- Oxalatos (ácido oxálico y oxalato potásico): presentes en espinacas, almendras y té. Normalmente existe suficiente calcio en otros alimentos para inmovilizarlos, pero se han dado casos de intoxicación por consumo excesivo.
- Alcaloides pirrolizidínicos.
- Inhibidores de la tripsina: materias proteicas presentes en la lima y la soja que interfieren en el proceso de la digestión humana.

La adulteración del pan con *almortas* o harina de almortas produce un cuadro clínico conocido como *latirismo*, debido al ácido  $\beta$ -N-oxalil- $\alpha$ -( $\beta$ -diaminopropiónico. Se trata de una mielosis funicular con degeneración de la vía piramidal y parálisis espástica sin alteraciones sensitivas. No hay tratamiento eficaz, aunque se recomienda el empleo de corticoides y vitaminas del complejo B y E.

La *solanina* (derivado de la solanidina) y la *chaconina* son alcaloides de las patatas inmaduras. Están localizadas, sobre todo, en su piel, aumentando con la exposición a la luz solar (la patata se torna verde), cuando tiene lugar el brote, por traumas o por condiciones de almacenamiento adversas. Originan sintomatología gastrointestinal que se acompaña de cefaleas, vértigos, postración, alteraciones renales y crisis hemolíticas.

El *fabismo* está producido por la inhalación del polen o la ingestión de habas o brotes de *Vicia faba*. El agente causante es un nucleótido denominado *vi-*

*ciña*. El cuadro es exclusivo de ciertas razas mediterráneas con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Cursa, precozmente, con trastornos gastroentéricos, fiebre y síncope sobre los que se instaura un cuadro de anemia hemolítica con ictericia y esplenomegalia. Evoluciona bien con el empleo de corticoides, transfusiones y tratamiento sintomático.

Entre los compuestos carcinógenos hay que destacar el *safrole*, sustitutivo del fenol, que se presenta en las patatas y algunas especias. Por otra parte, las plantas cicadáceas contienen un glucósido denominado *cicasina*, susceptible de descomposición bacteriana a metilazoximetanol que es carcinógeno.

Se han comunicado casos de individuos que comieron pájaros alimentados con cicuta (*Conium maculatum*) y presentaron un cuadro de mialgias, artralgias, mioglobinuria y aumento de la CPK. Un brote de similares características sucedió en 1988 en nuestro país, con casos esporádicos en 1996 (datos del SIT, no publicados) por la ingesta de codornices. En esta ocasión, la intoxicación se relacionó con *Galeopsis ladanum*, planta a la que no se atribuyen propiedades tóxicas pero que parece ser el único agente implicado por los estudios epidemiológicos y experimentales.

Cuando las abejas liban de las plantas de *Rhododendron ponticum* (azalea) o *Pieris japonica* se encuentra en el néctar andrometodoxina, que pasa a la miel. Tras un periodo asintomático de 4-6 h, el paciente que ingiere esta miel presenta sialorrea, vómitos, diarreas, debilidad muscular, cefalea, alteraciones visuales, convulsiones y coma. En España se ha comprobado la existencia de mieles tóxicas con néctar de cicuta, belladona y acónito.

### **Toxinas marinas**

En todos los casos de intoxicación alimentaria debida a peces o mariscos, el cuadro se debe a la ingesta de tejidos con toxinas termorresistentes y cuya presencia no se detecta por los caracteres organolépticos.

Excepto en la intoxicación escombroides, de distribución mundial, existe un componente geográfico (el cuadro diarreico por mariscos implicaría a nuestro país) y una asociación a especies determinadas. Las toxinas se acumulan a través de la cadena alimentaria, siendo ya tóxicos los animales en el momento de su captura. Por el contrario, la intoxicación escombroides está causada por cambios químicos inducidos por las bacterias durante la manipulación del pescado, lo cual hace más fácil su control.

El tratamiento de este tipo de intoxicaciones es de soporte y sintomático. Se recomienda el lavado gástrico, carbón activado y catarsis. Se puede intentar la hemodiálisis, y se han demostrado resultados favorables mediante hemoperfusión con carbón activado en estudios animales. La hipotensión puede corregirse mediante el reemplazamiento de fluidos y la administración de inotropos.

En ocasiones, se requiere monitorización electrocardiográfica; las arritmias se tratan con medidas convencionales. El mantenimiento de las vías aéreas permeables está asociado a una importante reducción del índice de mortalidad. El pronóstico es bueno si el sujeto se restablece en las primeras doce horas.

### *Intoxicación por ciguatera*

*Etiopatogenia.* La afectación por ciguatoxina es una de las formas más comunes de intoxicación ictiosarcoide. Los peces pequeños ingieren *Gambierdiscus toxicus*, dinoflagelado de origen caribeño que, probablemente, produce la toxina. Ésta es concentrada en la cadena alimentaria por un considerable número de depredadores.

La intoxicación se debe a la ingestión de pescado proveniente de los arrecifes tropicales endémicos: mero, barbero, bonito, barracuda, pámpanos, escombridos, pez mariposa, pagro, róbalo, perca, labro, morena, tiburón, especies exóticas de arenques, sardinas y anchoas. Todos ellos acumulan la ciguatoxina, especialmente en hígado, gónadas e intestino, siendo su concentración menor en el músculo. También se ha asociado a la ingestión de algas azules como *Schizotrix caldcóla*. El pescado puede contener pequeñas cantidades de otras toxinas —maitotoxina (hidrosoluble) y saxitoxina— y gran cantidad de poliéteres que contribuyen de forma menos importante al cuadro clínico.

La toxina es estable al calor y al ácido, soluble en lípidos y de escaso sabor y olor, por lo que no se puede identificar el pescado contaminado previo a su consumo. Parece afectar a los canales de sodio en la membrana neuronal, muscular y miocárdica. Las parestesias se generan por una despolarización nerviosa exagerada e intensa en las fibras pequeñas A- $\delta$  mielínicas y, en particular, en las fibras nociceptivas c-polimodales de la piel y estructuras profundas. La intensidad de la sensación depende de la intensidad de la descarga en las fibras. La ciguatoxina causa la apertura persistente de los canales de sodio en la membrana y como resultado se producen oscilaciones de los potenciales y descargas espontáneas. También presenta actividad colinérgica y anticolinesterásica, pero no parece ser éste un factor que explique su toxicidad. Dosis tóxica humana: 8 ng/kg.

*Clínica.* Los síntomas de la intoxicación aguda tardan en aparecer entre 30 min y 6 h, aunque el periodo puede variar desde 10 min hasta 30 h, cursando con adormecimiento y parestesias en cara y labios que se van extendiendo a manos y pies. Esto se sigue de náuseas, vómitos, diarrea acuosa, calambres y dolor abdominal. También se pueden asociar sialorrea, alteraciones visuales (diplopia, fotofobia, visión borrosa), odontalgia, disfagia, temblores, atetosis y ataxia.



Otros síntomas incluyen debilidad muscular, mialgias, prurito, artralgias, vértigo y rash cutáneo descamativo y eritematoso. Es raro el desarrollo de hipotensión, bradicardia y cambios reversibles de la onda T en el ECG (en pacientes previamente expuestos a la toxina). La muerte (10% de casos) sería debida a depresión respiratoria tras una crisis convulsiva.

Los síntomas abdominales suelen resolverse en 1-3 días. En cambio, el prurito, vértigos, debilidad muscular y parestesias pueden persistir durante meses o recurrir durante periodos de estrés.

La sensación de escalofrío o inversión paradójica de la percepción térmica (de calor al estimular con frío) es considerada como patognomónica. Se describe como quemazón, hormigueo o sensaciones eléctricas vivas o de «seco parecido al hielo». Se produce, tanto a nivel cutáneo como oral, en el 33% de los casos, a los 3-5 días del inicio del cuadro.

*Diagnóstico.* Se basa en la presentación abrupta de la sintomatología gastrointestinal y neurológica después de la ingestión de pescado contaminado. Hay métodos de bioensayo y radioinmunoensayo desarrollados para detectar la toxina en el pescado, pero raramente se utilizan en la práctica clínica.

La ciguatoxina no produce inmunidad; una ingesta en los siguientes 6 meses cursa con un cuadro clínico muy distinto al de la primera intoxicación.

*Tratamiento.* Es básicamente de soporte. Pueden administrarse eméticos, carbón activado y catárticos salinos (evitando los magnesados) dentro de las primeras cuatro horas de la ingesta.

Aunque se discute la implicación de la acción anticolinesterásica de la ciguatoxina en la clínica, podría tener cierta efectividad la administración de atropina (1-2 mg, vía se) en caso de bradicardia e hipotensión. El prurito se trata con hidroxizina (Atarax®), 25 mg/6 h *per os*, o con cremas que contengan anestésicos (EMLA®, asociación de lidocaína y prilocaína). Se debe hospitalizar a todo paciente con hipovolemia importante o sintomatología significativa después del tratamiento inicial. El diazepam controla las convulsiones y el insomnio. Las disestesias persistentes y el prurito responden a la amitriptilina. Se indica la administración de fluoxetina y carbamazepina en caso de persistir la polineuropatía sensitiva y/o fatiga. Los esteroides son ineficaces. El gluconato calcico (para los síntomas neurológicos y cardíacos), las vitaminas B y C, junto con una dieta rica en proteínas, parecen dar buenos resultados. Deben evitarse las bebidas alcohólicas, ya que agravan la clínica.

La prevención se dirigirá a las personas que viajan por países con aguas endémicas, recomendándoles la ingestión de pescado con peso inferior a 2,3 kg.

### *Intoxicación por anguila-morena*

La anguila-morena puede contener una neurotoxina similar a la ciguatoxina de origen dinoflagelado. En contraste con la intoxicación por ciguatera, están ausentes los signos cutáneos. El tratamiento es similar.

### *Intoxicación escombroide*

La intoxicación escombroide presenta una frecuencia similar a la ciguatera, pero está más extendida geográficamente. Ciertas bacterias entéricas (*Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*) parecen ser responsables de la decarboxilación de la histidina a histamina o saurina (sustancia similar); son inodoras, sin sabor (o «picante») y estables a temperaturas extremas. La afectación se produce por la ingestión de pescado mal manipulado. Se ha asociado a la caballa, atún y bonito, así como a otras especies de pescado azul. Se previene enfriando rápidamente las capturas realizadas a menos de 10 °C y manteniéndolas así hasta su cocinado y consumo.

**Clínica.** Se presenta, rápidamente, a los pocos minutos o varias horas post-ingesta. Los síntomas son de naturaleza histamínica: rubeosis facial, cefalea, disfagia, eritema difuso y afectación gastrointestinal. Con menor frecuencia aparece prurito, urticaria, edema angioneurótico y broncoespasmo, pudiéndose confundir con una reacción alérgica aguda. Los efectos tóxicos sobre el miocardio dan lugar a taquicardia y arritmias.

**Tratamiento.** La eficacia de la descontaminación con jarabe de ipecacuana, carbón activado y catárticos es desconocida; en teoría tendría valor en las primeras horas de la ingestión. El resto de la terapéutica es meramente de soporte. Los antihistamínicos tipo cimetidina (300 mg durante 5-10 min por vía iv) pueden ser útiles.

### *Intoxicaciones paralíticas por mariscos*

**Etiopatogenia.** Los organismos que producen saxitoxina son *Cyanophyta*, *Aphanizomenon* y *Alexandrium* (algas verdeazuladas) y especies neurotóxicas de los dinoflagelados del género *Gonyaulax* (marea roja), *Pyrodirimm*, *Exea vialle* y *Pyrrophyta*. Éstos crecen entre los meses de mayo y octubre (en aguas españolas) y se hacen visibles cuando la concentración supera los 20.000/ml, apareciendo en casi todos los océanos del mundo (entre latitud 30° Sur/Norte). La toxicidad en humanos aparece con 200/ml. Los moluscos bivalvos, como mejillones y almejas, concentran la neurotoxina durante los periodos de marea roja. Los camarones, cangrejos y orejas marinas no se alimentan de este plancton, lo que hace que su consumo sea seguro.

La saxitoxina es incolora, inodora y termoestable. Presenta acción curarizante como resultado del bloqueo de la conducción de sodio (canales tipo II).

*Clínica.* Los signos y síntomas se presentan en los 30 primeros minutos (5 min-4 h) tras la ingesta del molusco, con alteraciones gastrointestinales (sialorrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea) y parestesias faciales. Los casos graves presentan, además, disfagia, debilidad o parálisis muscular y ataxia. Otros síntomas, debidos a la saxitoxina, incluyen cefalea, sed, mialgias, vértigos y taquicardia. La muerte, rara, se produce a las 1-12 h de la ingestión debido a parálisis respiratoria.

Se han registrado intoxicaciones con ingestas tan bajas como 124 µg. La dosis letal aproximada es de 0,5 mg (0,3-1 mg), pero existen pacientes que han sobrevivido al consumo de alimentos contaminados con 43 mg/100 g. Un solo mejillón contaminado puede contener más de 50 dosis letales.

*Tratamiento y prevención.* Debe abarcar la evacuación gástrica y administración de carbón activado y catárticos, asociados a vigilancia de los signos de depresión respiratoria y observación de los pacientes sintomáticos durante 24 horas. Los estudios experimentales han demostrado la efectividad de los anticuerpos antisaxitoxina para la intoxicación paralítica.

Como medida preventiva se aconseja la cuarentena de los moluscos bivalvos.

### *Intoxicaciones neurotóxicas breves por mariscos*

*Etiopatogenia.* *Gymnodinium breve* produce dos toxinas termoestables, conocidas como brevetoxinas A y B, que difieren de la saxitoxina en la estructura química y en los efectos clínicos que producen. La inhalación de *Gymnodinium breve* (son las únicas toxinas que pueden producir sintomatología por esta vía) se produce cuando éste se destruye en la línea costera por acción de las olas al no poseer pared o base polisacárida protectora, permitiendo que las toxinas se liberen y transporten hacia la playa.

La brevetoxina A es más potente y actúa por estimulación de los canales de sodio en el sistema parasimpático, manteniendo abiertos los canales «h». Cuando se inhalan provocan broncoespasmo por liberación de acetilcolina en las terminaciones parasimpáticas postganglionares. Las toxinas inhiben la transmisión en el músculo esquelético, aunque en el ser humano esta acción no se manifiesta con parálisis.

*Clínica.* La ingestión de mariscos contaminados con brevetoxinas ocasiona una intoxicación leve dentro de las primeras tres horas. Cursa con síntomas gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal y diarrea), asociados a parestesias, ataxia, vértigo y, excepcionalmente, convulsiones. Además, pueden aparecer cefaleas, bradicardia y midriasis.

La clínica ocasionada cuando se inhala *Gymnodirimm breve* incluye un cuadro catarral (rinorrea, estornudos), disnea, broncoespasmo, irritación cutánea y ocular.

### *Intoxicaciones por tetrodotoxina*

*Etiopatogenia.* La tetrodotoxina —neurotoxina no proteica y termoestable— se concentra en las gónadas, riñones e intestino de los peces que habitan en las aguas poco profundas de las zonas tropicales y sus niveles varían a lo largo de los años. Entre las especies tóxicas se incluyen: el «pez inflado», de la clase *Tetraodontidae*, esencialmente los diodóntidos o peces erizo y tetraodóntidos o peces globo. Otras familias de esta clase también contienen especies tóxicas, como el pez sol y el pez cabeza. Otras especies incluyen a *Gobius criniger* o *Haplochromis maculosa* y salamandras de la especie *Ambystoma punctatum*.

La toxina posee propiedades anestésicas locales al bloquear los canales rápidos de sodio durante la despolarización celular, de forma similar a como lo hace la saxitoxina, causando un bloqueo competitivo reversible en la terminación de la placa motora. La inversión experimental del bloqueo se produce con anticolinesterásicos, que inducen un incremento en la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. La tetrodotoxina es menos neuroactiva que la saxitoxina, pero sus efectos son más prolongados y causa mayor hipotensión y vómitos.

*Clínica.* Las parestesias comienzan a los 10-45 min de la ingestión, acompañadas de vómitos. También, de forma precoz, aparecen delirios, parestias y sensación de muerte inminente. Se puede asociar sialorrea, diaforesis, dolor pleurítico, disfagia, disartria, temblor muscular y convulsiones. En las intoxicaciones graves aparece hipotensión arterial, bradicardia, disminución de los reflejos corneales y midriasis. Se ha descrito algún caso de flacidez completa, manteniéndose completamente el nivel de consciencia.

A las 6-24 horas de la ingesta se desarrolla parálisis ascendente con depresión respiratoria preterminal. Asimismo, se han observado arritmias cardíacas, disminución de la conducción auriculoventricular y asistolia.

La intoxicación presenta una mortalidad aproximada del 60%. Si bien la dosis tóxica de tetrodotoxina no está establecida, se han dado cuadros graves con 10 µg/kg.

*Tratamiento.* Es fundamentalmente de soporte. Si es factible, es muy importante la extracción endoscópica de la carne del pescado. De forma más simple, se podría conseguir el mismo resultado con una limpieza gastrointestinal utilizando una solución electrolítica de polietilenglicol. En las intoxicaciones leves, la bradicardia e hipotensión responden a la atropina y a la administración

de fluidos intravenosos. Se debe mantener una buena ventilación y aplicar oxígeno en caso necesario. La utilización de edrofonio en dosis de 10 mg iv, o neostigmina, 0,5 mg im, permite la restauración de la fuerza motora.

### *Intoxicaciones por mariscos que cursan con gastroenteritis*

*Etiopatogenia.* Las intoxicaciones diarreicas por mariscos son causadas por un grupo de toxinas liposolubles que incluyen a derivados del ácido okadaico y dinofisostoxina-1. Están relacionadas con los dinoflagelados del género *Dinophysis* como *Dinophysis fortii*, *Dinophysis acuminata*, *Dinophysis mitra*, *Dinophysis acuta*, *Dinophysis norvegica*, *Dinophysis rotundata* y posiblemente también con *Prorocentrum*. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de dos importantes fosfatasa: PP1 y PP2A. Se han implicado en casos de intoxicación por moluscos bivalvos en Galicia.

*Clínica.* Se inicia a los 30-120 minutos; raramente, después de transcurridas más de 12 horas. Los sujetos afectados se suelen recuperar después de 2-3 días. Los síntomas que aparecen incluyen: diarrea, náuseas, vómitos y calambres abdominales. No se han descrito casos fatales.

### *Intoxicaciones por mariscos que cursan con amnesia*

*Etiopatogenia.* Las intoxicaciones que cursan con amnesia están originadas por el ácido domoico producido por la diatomea *Nitzschia pungens*, pudiendo estar implicadas también *Nitzschia pseudodelicatissima* y *Nitzschia pseudoseriata*.

El ácido domoico es distinto de las toxinas policíclicas producidas por los dinoflagelados: tiene una estructura similar al ácido glutámico y puede funcionar como neurotransmisor. Causa un estado de hiperexcitación neuronal que se sigue de necrosis celular a nivel de hipocampo, núcleo amigdalino y núcleo dorsomedial del tálamo. Además, el ácido domoico es un potente despolarizador de las raíces de los cordones espinales anteriores.

*Clínica.* La sintomatología aparece a las 5-6 horas, aunque puede variar entre 15 minutos y 38 horas tras la ingestión. Cursa con afectación gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales), cefalea, pérdida de memoria (más intensa en los ancianos) y confusión mental. En los casos graves se observa mutismo e hipomimia, pudiendo llegar a desencadenarse convulsiones y coma. A nivel cardiovascular se aprecian labilidad de la tensión arterial y arritmias. Aunque la clínica suele revertir con el tratamiento de soporte, pueden quedar secuelas en forma de déficit de la memoria de fijación (15% de los afectados).

El ácido kinurénico, a nivel experimental, parece ser efectivo en este tipo de intoxicación.

## ADITIVOS ALIMENTARIOS

Los aditivos alimentarios son sustancias o mezcla de sustancias no nutritivas añadidas a los alimentos, generalmente en pequeñas cantidades, en el momento de su producción, procesamiento, almacenamiento, empaquetado o preparación para el consumo, con objeto de modificar las propiedades de los mismos (apariencia, sabor, textura o conservación) [véase Tabla 5.5].

Por lo que respecta a la legislación, existen unas listas de aditivos permitidos; son abiertas y agrupan a las sustancias en función de su acción, por el nombre genérico o químico y por el número de identificación (con una «H» si están permitidos en España, «sin H» si están permitidos sólo en la UE, y con una «E» si lo están en ambas). También se hace constar los alimentos a los que se añaden y las concentraciones máximas utilizadas. Para incluir un aditivo en las listas, su empleo debe responder a necesidades manifiestas y mejorar la actividad de otra sustancia conocida; asimismo, estará exento de peligro, en condiciones adecuadas de pureza y será fácilmente detectable por técnicas analíticas sencillas (BOE 28-12-83). La concentración de los aditivos debe figurar en los etiquetados, lo que está regulado por el Código Alimentario Español y la Norma General de Etiquetado. El último listado, que incluye acidulantes, antioxidantes, emulgentes, espesantes, estabilizantes, gasificantes, gelificantes y potenciadores del sabor (no considera aditivos a la caseína y cloruro amónico, entre otros), está recogido en el RD 145/1997 (BOE, 22-3-97). La mayoría de estas sustancias, de origen natural o sintético, no son tóxicas en las cantidades empleadas y únicamente lo serían algunas como el flúor o la vitamina D, a dosis muy altas.

Ciertos aditivos tienen un efecto carcinógeno o cocarcinógeno, pero la carcinogénesis de todos ellos es comparativamente pequeña frente a los componentes naturales de la dieta, el humo del cigarrillo o el alcohol. Dos de las sustancias más notorias, abandonadas en la actualidad por su relación con el cáncer, son los ciclamatos y el safrole.

El mecanismo causal de la intolerancia a los aditivos es desconocida. La atopia suele ser menos frecuente en los niños. Los productos involucrados con más frecuencia son salicilatos, tartracina, benzoatos y sulfitos, así como la goma arábica, tanto por vía oral como respiratoria.

Aproximadamente seis de cada mil personas son sensibles a la *tartracina*. Existe intolerancia cruzada entre este colorante y la aspirina. El 10-40% de los

sujetos sensibles a la aspirina responden a la tartracina con urticaria, rinitis e incluso anafilaxia.

Entre los aditivos asociados con urticaria figuran: butilhidroxianisol (BHA) y butilhidroxitolueno (BHT), nitrito sódico, mentol, quinina, papaína, tetraciclina y penicilina.

Aunque la ingestión de alimentos con *sulfitos o derivados* puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I en sujetos sanos (previa exposición anterior), las reacciones suelen producirse por un mecanismo no mediado por IgE en los asmáticos. El comienzo es brusco, con enrojecimiento generalizado, sibilancias, disnea, cianosis, taquicardia, frialdad cutánea e incluso urticaria y angioedema. En algunos casos se han objetivado crisis asmáticas y distrés respiratorio de curso ocasionalmente fatal. El tratamiento es de soporte, evitando el uso de epinefrina. Hay que tener en cuenta que pueden producirse reacciones paradójicas de broncoconstricción al administrar broncodilatadores orales que contengan bisulfito.

Los pacientes con hipersensibilidad a los colorantes deben ser prevenidos contra el uso de cualquier medicación o producto sin la aprobación médica, p. ej., barras de labios, esmaltes de uñas, bebidas sin alcohol o en polvo, golosinas, helados y otros postres, enjuagues bucales, pastas o polvos dentífricos y duchas vaginales.

**Tabla 5.5.** Enumeración, no exhaustiva, de los aditivos que pueden encontrarse en algunos alimentos

---

#### CONSERVANTES

- *Ácido benzoico*. Yogurt de frutas, ensalada de pepinillos, esencia de café, zumos de uvas.
- *Benzoatos*. Caviar, gambas, caramelos, salsas para barbacoa.
- *Hexamina*. Arenques, caballa en escabeche, queso provolone.
- *Esteres del ácido para-hidroxibenzoico*. Guarniciones de espuma, frutas, pescado en escabeche, járabes de sabores, mermelada, pepinillos envasados.
- *Nitrosaminas*. Alimentos de origen cárnico conservados con salazón y nitritos, ciertos quesos, bebidas alcohólicas.
- *Sulfitos*. Bebidas, alimentos (aceites y grasas) y medicamentos (corficoides o fármacos cardiovasculares de uso parenteral, antibióticos, infusiones intravenosas, soluciones para diálisis peritoneal, anestésicos locales y medios de radiocontraste).
- *Dióxido de azufre*. Sopas, yema de huevo en conserva, nebulización de algunos broncodilatadores: isoproterenol, sulfato de metaproterenol y adrenalina.
- *Metabisulfito de sodio*. Zumos de naranja, cebollas en vinagre, puré de patatas en conserva.

Los alimentos con menor probabilidad de contener sulfitos son las carnes, el pollo, los huevos y el queso.

**Tabla 5.5.** Enumeración, no exhaustiva, de los aditivos que pueden encontrarse en algunos alimentos *[cont.]*

- *Dimetilo dietil dicarbonatos*. Bebidas alcohólicas (cerveza), zumos de frutas.
- *Óxido de etileno*. Frutos secos, harinas, huevos deshidratados, goma, gelatinas, cereales.
- *Peróxido de hidrógeno*. Leche, huevos deshidratados, jarabe de maíz, almidón, té instantáneo, tripas animales, suero, vino, vinagre, materiales empaquetados.

#### ANTIOXIDANTES

- *Esteres del ácido gálico*. Alimentos ácidos, grasas.
- *BHT*. Galletas, pasas, mantequilla.

#### COLORANTES

- *Tartracina*. Colorante en polvo para arroces, alimentos envasados, corteza de queso, salsa para aderezos, bebidas gaseosas, caramelos.

#### MODIFICANTES DE TEXTURA

- *Carragenos*. Helados, postres, queso.
- *Traganato*. Requesón con salmón, pepinos.
- *Sorbitol*. Chocolates, pasteles, mermeladas dietéticas.
- *Manitol*. Caramelos, helados.
- *Glicerol*. Licores, productos de confitería.
- *Estearato de polioxietileno*. Panadería.
- *Goma arábica*. Mezclas o polvos para hacer pasteles.
- *EDTA cálcico-disódico*. Aderezo para ensaladas, bebidas alcohólicas.

#### AROMATIZANTES Y POTENCIADORES DEL SABOR

- *Glutamato monosódico*. Quesos añejos y productos naturales concentrados como la pasta de tomate; alimentación china (sopa y otros alimentos) y japonesa.

#### ACIDULANTES

- *Ácido acético*. Pepinillos, salsas, condimentos, queso, compotas.
- *Ácido cítrico*. Galletas, hortalizas en lata, helados, queso para untar, conservas de mermelada.
- *Citrato potásico*. Confitería, vinos, bebidas gaseosas, patatas fritas.
- *Ácido láctico*. Margarina blanda, bebidas carbónicas.
- *Sal sódica del ácido láctico*. Confitería, quesos.
- *Ácido nicotínico*. Pan, harina, cereales para desayunos.
- *Ácido propiónico y propionato sódico*. Productos lácteos, panadería (pizzas) y pastelería.
- *Ácido tartárico*. Confitería, mermeladas, gelatina, bebidas gaseosas.
- *Tartrato potásico o sódico*. Carnes, quesos.



## Conservantes

### *Conservantes en general*

Los únicos efectos adversos que resultan de la administración prolongada en el tiempo y a altas dosis del *ácido benzoico* son la irritación gástrica y el posible desequilibrio ácido-base. Diversos estudios han demostrado los efectos de los *ésteres del ácido parahidroxibenzoico* sobre el crecimiento.

El *ácido bórico* y los *boratos*, conservantes del pescado, están prohibidos dada su toxicidad al acumularse en cerebro, hígado, riñón y grasa.

El *ácido fórmico* es muy cáustico en la piel y causante de trastornos uterinos tras su absorción.

La utilización prolongada de *hexametilentretamina* ocasiona, a veces, trastornos gastrointestinales a consecuencia de la producción de formaldehído. Además pueden aparecer trastornos urinarios y, con menor frecuencia, erupciones cutáneas.

La toxicidad aguda del *ácido sórbico* y de sus *sales* es rara. El consumo de altas dosis puede originar hipertrofia hepatorenal con anomalías histológicas en los animales de experimentación. Los ensayos a largo plazo han permitido establecer que dosis de 750 mg/kg/día no causan efectos, si bien dependería del metabolismo en el organismo y del impacto sobre la flora intestinal. En el medio intestinal alcalino el efecto debe ser poco marcado dado que su actividad antiséptica únicamente se manifiesta en medio ácido. Su potencial carcinógeno no se ha detectado *in vivo*. El *sorbato sódico* puede ser genotóxico por su rápida descomposición a peróxidos. Su poder patógeno puede potenciarse con la presencia simultánea de nitritos o sulfitos.

*Nitratos, nitritos y nitrosaminas* se utilizan como conservantes de la carne. El nitrito sódico es particularmente eficaz para evitar la proliferación de *C. botulinum*. Los fenómenos tóxicos a causa de los *nitritos* se han debido a sobredosis a través de las conservas de carne, por beber agua con nitrito sódico (como inhibidor de la corrosión) o por confusión accidental con la sal. Otros orígenes fueron la ingestión de espinacas y zanahorias o la sobredosis medicamentosa, como en el caso del nitrato potásico o del subnitrato de bismuto. Estos conservantes son vasodilatadores y dan lugar a un cuadro caracterizado por cefalea, hipotensión y síncope. En los niños, por menor actividad de la metahemoglobina-reductasa, aparece metahemoglobinemia. La sintomatología está dominada por la cianosis, perceptible cuando la metahemoglobina es del 10%; si llega al 20% aparecen cefaleas, vértigos, polipnea, taquicardia y ashenia general; al 60% ocasiona alteraciones de la conciencia y trastornos neurológicos, y al 70% la intoxicación llega a ser mortal (para tratamiento, ver capítulo de *Farmacología toxicológica*). Los nitritos tienen efectos

antivitamínicos y alergénicos. A dosis elevadas pueden ser antitiroideos, mutagénicos y tener efectos sobre el comportamiento y la reproducción. Las *nitrosaminas* más frecuentemente empleadas son dimetilnitrosamina, N-nitrosopiperidina y N-nitrosopiperidina. Se discute si la cantidad aportada por la dieta y formada a partir de los precursores es carcinógena o si se precisaría de los efectos acumulados de varios carcinógenos diferentes.

### **Conservantes de la sal y el azúcar**

Entre este tipo de conservantes se encuentran los *fosfatos*, cuyas concentraciones están limitadas (70 mg/kg/día) debido a la posible producción de nefrocalcinosis.

Las *ferrocianidas* causan hipertrofia renal y daño tubular a concentraciones del 0,5%.

Otros, como el *óxido* y el *carbonato de magnesio*, ciertos *silicatos* y la *celulosa cristalina*, no presentan toxicidad por vía oral. El *dimetilpolisiloxano* es atóxico a concentraciones del 0,1%.

### **Conservantes con acción antimicrobiana**

Los *dimetil* y *dietildicarbonatos* se utilizan como inhibidores de la fermentación en vinos, a concentraciones que no exceden del 0,02%. Así, se evita la hidrólisis y descomposición del alcohol en metanol y etilcarbonato. Se recomienda que la cantidad ingerida diariamente no sobrepase los 10 µg. Cuando están concentrados son irritantes mucocutáneos.

El *óxido de etileno* puede penetrar en muchas materias orgánicas, lo que le hace útil en la esterilización de sustancias sensibles al calor. Es efectivo contra levaduras, mohos e insectos y, menos, frente a bacterias. Su toxicidad se presenta por todas las vías de entrada. Por inhalación da lugar a náuseas, vómitos, convulsiones y cambios olfatorios. También es irritante mucocutáneo y a altas concentraciones produce edema pulmonar. En los alimentos puede formar tóxicos no volátiles, como el etilenglicol y la etilenclorhidrina.

Otros epóxidos, como el *óxido de propileno*, son menos activos y penetrantes, siendo necesaria mayor cantidad para obtener los mismos efectos. Uno de sus productos de degradación, el propilenglicol, es más inocuo y está aprobado como aditivo.

El *peróxido de hidrógeno* se puede utilizar como antimicrobiano, blanqueante, oxidante y conservante. Asimismo, como agente modificador de las féculas, para el tratamiento de la leche, manufacturado de quesos, adición a huevos blancos para la pasteurización a bajas temperaturas y para el tratamiento de los cartones o contenedores de los alimentos procesados asépticamente. Su empleo en la leche fresca (a concentraciones del 30%) no está permitido en

España, aunque se sigue utilizando a tenor de los casos de intoxicación que se registran en el *Servicio de Información Toxicológica*. El compuesto se descompone rápidamente en los alimentos o es inactivado por el calor o por la adición de catalasa.

Algunos productos del metabolismo de los microorganismos poseen actividad antimicrobiana, tales como antibióticos, bacteriocinas, ácido láctico y peróxido de hidrógeno.

El único polipéptido aprobado para su uso en ciertos quesos es la *nisina*, derivado de *Lactococcus lactis*, a un nivel máximo del 0,025% . Cuando se calienta, se descompone y emite vapores irritantes.

La *nitamicina* o *pimaracina* es un antibiótico que todavía se utiliza en los quesos como inhibidor de mohos (en algunos países). La utilización de otros agentes se ha suspendido para evitar la selección de microorganismos resistentes.

El *etil alcohol*, derivado de ciertos microorganismos, se emplea en pastas para pizzas, sin sobrepasar el 2%. Su actividad antimicrobiana se debe a la capacidad para desnaturalizar las proteínas protoplásmicas y a su actividad reductora.

## Agentes químicos sanitarios

No está permitido el uso directo de *agentes químicos sanitarios* en la industria alimentaria. Sin embargo, pueden estar presentes de forma indirecta ya que se emplean para desinfectar las superficies de los utensilios de trabajo y canales de los animales. Estos compuestos incluyen halógenos (clorina e iodóforos) y agentes surfactantes. La *clorina* es un desinfectante del agua de bebida que al reaccionar con la sustancia orgánica forma trihalometanos (compuestos carcinogénicos). El uso de agentes sanitarios *iodóforos* se permite a niveles que no comprometan la salud humana. Los *antisépticos*, *aminas terciarias* y *cua-ternarias*, utilizados para conservar el pescado, son tóxicos sobre la mucosa intestinal.

## Antioxidantes

La inocuidad de los *fenoles* no está completamente admitida, sobre todo la del BHT, cuyo metabolito (butilhidroxitolueno-quinona) podría ser lesivo sobre pulmón; además, es teratógeno en ratas.

Los *esteres del ácido gálico* pueden causar dermatitis de contacto. Los galatos (con excepción del propilgalato), a niveles superiores al 0,1%, provocan un déficit en el aprovechamiento de la leche materna en los neonatos.

Las exposiciones repetidas al BHT en la dieta dan lugar a inducción microsomal hepática y hepatomegalia. La dosis máxima diaria recomendada es de 0,125 mg/kg. Si bien diversos estudios muestran la carcinogénesis de BHA y BHT, no se ha observado ningún componente genotóxico. Cantidades de BHA del orden del 1-2% en la dieta de los animales de experimentación provocan la formación de carcinomas gástricos, precedidos de una hiperplasia, reversible si se trata a tiempo. Sin embargo, dosis bajas de BHT y/o BHA inhiben la carcinogénesis. Los mismos resultados se han obtenido con el  $\alpha$ -tocoferol, utilizado de manera aislada o en combinación con aquéllos.

## Colorantes

Algunas *sustancias inorgánicas* se pueden emplear como colorantes: dióxido de titanio, azul ultramar, óxido de hierro e hidróxido de hierro, carbonato de calcio, plata, oro y aluminio. Debido a su baja cantidad en el alimento son prácticamente atóxicos. (Véase Tabla 5.6.)

La irritabilidad en los niños se achaca a un excesivo consumo de colorantes. Además de las reacciones alérgicas ya comentadas, ciertos tipos de colorantes utilizados en alimentos, medicamentos y cosméticos son sospechosos de causar cáncer en animales de laboratorio. Así, están en estudio los siguientes: FD & C red núm. 3, D & C red núm. 8, D & C red núm. 9, 19 y 37 y orange núm. 17.

## Edulcorantes

Los *alcoholes polihídricos* son edulcorantes higroscópicos de absorción reducida. Por ese motivo, tras su ingestión pueden originar alteraciones entéricas variables según la susceptibilidad individual. No obstante, no se ha visto ninguna manifestación con consumos inferiores a 20 g/día.

No parece que el *aspartamo*, éster metílico de la fenilalanina y el ácido aspártico, cause efectos adversos.

Se ha desaconsejado el uso de *ácido ciclámico* y sus *sales* porque un metabolito, la ciclohexamina, provoca carcinomas vesicales y atrofia testicular. Esto no ha podido demostrarse en el ser humano; la capacidad para formar la amina es muy variable y poco probable por las escasas cantidades que se encuentran en la dieta. De todas formas, su consumo está restringido en el Reino Unido y prohibido en EE UU.

La *sacarina sódica* se comporta como carcinógeno vesical en ratas macho cuando se administra precozmente en la vida del animal y se continúa hasta su edad media. La relación dosis-respuesta sugiere un límite máximo en la dieta del 1%. La sacarina potásica y sacarina calcica, así como los ácidos libres, no se

**Tabla 5.6.** Dosis diarias permitidas (mg/kg) de algunos colorantes en la alimentación

Colorante	Dosis diaria permitida
Curcumina	0,1
Lactoflavina	0,5
Amaranto	0,75
Negro brillante	0,75
Azorubina	2,0
Eritrosina	2,5
Amarillo-naranja	2,5
Azul plateado	2,5
Indigotina	5,0
Carotenoides	5,0
Verde ácido brillante	5,0

asocian a estos efectos. La cantidad diaria admitida para todas las formas de sacarina es de 2,5 mg/kg.

### Modificantes de la textura

Dentro de este grupo existen sustancias minerales como las sales del ácido ortofosfórico, difosfatos, trifosfatos y polifosfatos que, a concentraciones del 0,5%, originan depósitos renales de calcio. La dosis máxima aceptada es de 450 mg/día.

Otras sustancias se discuten de forma amplia a continuación.

### Agentes emulsionantes

El *alginato de propilenglicol*, también utilizado como antiespumante, no produce efectos adversos en estudios experimentales a largo plazo, incluso con niveles superiores al 5%.

Los *carragenos* (*musgo irlandés*), extractos naturales de algas, son agentes emulsionantes, espesantes, suspensores y gelificantes. En especial *Carraghen* (*Chondrus crispus*) puede causar colitis. Pueden ser carcinógenos cuando se degradan.

El *traganato*, goma dragón o goma tragacanto (rezuma del tronco y ramas de *Astragalus gummifer* y otras especies del mismo género) raras veces produce reacciones adversas; por contacto cutáneo puede ocasionar dermatitis.

El *sorbitol* es un alcohol que se produce de forma natural en algunas frutas y se sintetiza químicamente a partir de la glucosa. Se utiliza como agente edul-

corante y sustitutivo del glicerol. En cantidades excesivas puede originar flatulencia y diarrea.

El *manitol* o azúcar de maná, fabricado a partir del exudado de *Fraximus ornus*, desencadena reacciones de hipersensibilidad, así como náuseas, vómitos y diarreas en algunas ocasiones.

La forma comercial del *glicerol* se obtiene de aceites y grasas como subproductos de la fabricación de jabones. La ingestión de altas dosis de glicerol puede producir cefalea, sed, náuseas e hiperglucemia.

Algunos sujetos presentan reacciones alérgicas cutáneas frente al *estearato de polioxietileno*; también puede dar lugar a efectos gastrointestinales y facilitar la formación de litiasis renal.

### **Agentes espesantes-gelificantes**

Los agentes espesantes-gelificantes son de origen natural o bioquímico. Sólo los componentes nativos, es decir los no hidrolizados, se autorizan como aditivos alimentarios. Entre ellos figuran los siguientes: *agar-agar* y *alginatos* (extractos de algas), *goma guar* y *camba* (extractos de granos), *goma arábiga* (*Acacia senegal* y otros árboles), *adraganto*, *karoya* y *goma xantano* (exudados de plantas), *pectinas* (extractos de subproductos vegetales), *metilcelulosa* y *carboximetilcelulosa* (derivado de la celulosa).

Únicamente a niveles muy elevados (> 10% en agua de bebida o en la dieta) ocasionan alteraciones del crecimiento o de los parámetros hematológicos. Por el contrario, a dosis del 1% favorecen el aumento del bolo fecal al incrementar su hidratación.

Las sustancias de origen natural a dosis suficientemente altas pueden alterar la actividad de las enzimas proteolíticas. A dosis del 1% tienen efecto ulcerógeno en colon.

### **Agentes estabilizantes**

Entre los agentes estabilizantes destacamos el *EDTA cálcico-disódico* que, en cantidades superiores a las utilizadas como aditivos, causa vómitos, diarreas y dolores abdominales.

### **Aromatizantes y potenciaciones del sabor**

Los *5' nucleótidos*, como la inosina monofosfato y la guanosina monofosfato, se utilizan como activadores del sabor y se encuentran como tales en forma natural. Tienen baja toxicidad sistémica, lo cual se traduce por una elevada  $DL_{50}$  en ratas y ratones. Dosis cercanas a las letales producen signos de depre-

sión, convulsiones clónicas y disnea, pero a los niveles empleados como aditivos no existen riesgos a corto ni a largo plazo. Las diferentes *sales* utilizadas para condimentar pueden causar hiperkaliemia, hipernatremia y alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico con las subsiguientes alteraciones cardiovasculares y renales si se ingieren a dosis altas.

Entre los aromatizantes más importantes en toxicología podemos mencionar el *alil isotiocianato* que, a altas concentraciones, ocasiona hiperplasia epitelial y úlceras gástricas, hepatitis y aumento de la actividad mitótica en animales. En el hombre puede predisponer al bocio.

El contacto con el aceite de *laurel* o la inhalación de sus vapores produce irritación cutánea, cefaleas e inconsciencia.

La ingestión de *capsaicina* a dosis importantes ocasiona retraso del crecimiento, atrofia testicular y hepatopatía en el perro. En ratas es una sustancia hepatotóxica (hepatomegalia, proliferación de conductos biliares y fibrosis).

La *cumarina*, en el hombre, se convierte en 7-hidroxycumarina (inactiva) y trazas de ácido o-hidroxifenilacético. Este último es un potente inhibidor de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa de los microsomas hepáticos. Un análogo, la 6-metilcumarina, es capaz de producir reacciones fotoalérgicas y dermatitis de contacto.

La *umbellona* tiene efectos atropínicos en las fibras neuromusculares y bloquea la circulación pulmonar.

El *antranilato de cinamilo* causa carcinomas hepáticos en ratón, y de páncreas en ratas.

La ingestión de aceite de *calamus* está relacionada con privación del crecimiento, alteraciones cardíacas y hepáticas y carcinomas intestinales en la rata.

La *proteína vegetal hidrolizada* contiene elevadas cantidades de glutamato monosódico, lisino-alanina y diquetopiperacinas. Estas últimas se relacionan con la formación de pólipos en el animal de experimentación.

Se han registrado casos de fibrilación cardíaca después de un consumo elevado y prolongado de *mentol*, así como psicosis tóxica derivada de los cigarrillos mentolados. La sintomatología desaparece al suspender la sustancia.

El *regaliz*, derivado de las raíces de *Glycyrrhiza glabra*, se usa como demulcente, expectorante y aromatizante en medicamentos de sabor desagradable. La raíz contiene un 5-10% de glucósidos. La ingesta de glicirrina a dosis altas provoca el glicirismo, cuadro similar al hiperaldosterismo. La clínica se caracteriza por hipertensión arterial, retención sódica y cardiomegalia. La glicirrina, por su naturaleza esferoide, puede tener actividad desoxicorticosterónica.

El *D-limoneno* se ha asociado a cáncer a nivel experimental.

La *miristicina*, derivada del aceite de nueces gigantes, inhibe la MAO de forma brusca. Tiene propiedades narcóticas y psicomiméticas. A dosis altas la clínica es comparable a la intoxicación etílica, cursando con cefaleas, náuseas, dolor abdominal, delirium, hipotensión arterial, estupor e incluso daño hepático y muerte.

En la *levadura* y sus extractos se hallan ácidos nucleicos, asociados al aumento de ácido úrico en sangre. El déficit de uratooxidasa junto con la elevación del ácido úrico desencadena cuadros de gota. Por otra parte, la levadura activa la tiramina, lo que tiene importancia en los pacientes en tratamiento con IMAO.

El *tujón* tiene actividad colerética; también es capaz de dar lugar a convulsiones por lesión del córtex cerebral.

A continuación se desarrolla con más detalle un síndrome debido a la ingesta de glutamato monosódico, que está perfectamente definido y es conocido como síndrome del restaurante chino.

El *glutamato monosódico* se encuentra de forma natural en determinados alimentos al reaccionar el ácido glutámico, producido por hidrólisis proteica, con el cloruro sódico. La sustancia sintética es un estimulante del sabor en carnes y pescados.

El *síndrome del restaurante chino o enfermedad de Kwok* está producido por la ingesta de la forma sintética del glutamato monosódico en ciertos individuos.

*Clínica.* Después de una comida con este aditivo, estando el estómago vacío, aparece sensación de tirantez y presión sobre las áreas malares, ocasionalmente extendida hacia la región zigomática y retroorbitaria. Asimismo, se refieren manifestaciones similares a nivel precordial o en el área subesternal, irradiadas hacia axila o cuello, que se describe como «presión torácica» y se siguen de sensación de calor durante pocos segundos. Cuando se administran infusiones de 500 mg de glutamato monosódico no se objetiva alteración del ECG pese al dolor torácico. A veces, se presentan mareos, náuseas y vómitos. La cefalea intensa y las náuseas no suelen aparecer hasta pasadas seis horas de la ingestión, pero pueden continuar durante dos días. En ocasiones, se ha observado remisión espontánea de los síntomas en 30 minutos.

La dosis tóxica oral es de al menos 1 g de glutamato, aunque se ha comunicado un caso con ingesta de 25 g sin clínica. La DL<sub>50</sub> por vía digestiva es más alta que por vía parenteral. Cantidades de 200 ml de sopa incriminada fueron suficientes para provocar un ataque.

*Tratamiento.* No suelen requerirse técnicas de descontaminación o evacuación, ni existen antidotos. Se deben realizar medidas de soporte, así como control ECG y evaluación cardíaca si el dolor torácico persiste.



## Acidulantes

Además de los acidulantes que mencionaremos más extensamente, este grupo de aditivos comprende los ácidos clorhídrico, sulfúrico, succínico y derivados; adípico, benzoico y sórbico, así como sus sales; caprílico, butírico, glucono- $\delta$ -lactona, ácido y anhídrido málico y los aminoácidos valina, leucina, isoleucina, triptófano y cisteína.

El *ácido acético* se obtiene mediante destilación destructiva de la madera y por acción de *Acetobacter* en el alcohol de la cerveza, sidra o vino para la obtención de los distintos tipos de vinagres. El ácido acético al 5% es bactericida y se emplea como diluyente de algunas sustancias colorantes. No se conocen efectos tóxicos.

El *acetato potásico* tiene escasa toxicidad al eliminarse el potasio rápidamente por orina; no obstante, no deberían tomarlo pacientes con nefropatía. Una cantidad elevada de *acetato sódico* en lactantes y niños podría resultar peligroso al aumentar las concentraciones de sodio intercelular e intracelular.

El *ácido cítrico*, sinérgico de los antioxidantes, es estabilizante de la acidez, secuestrante y saborizante. Se fabrica artificialmente mediante la fermentación de melazas con *A. niger*. La ingestión de grandes cantidades puede causar erosión dental e irritación local.

El *ácido fumárico y sus sales* se han asociado con atrofia testicular y mortalidad elevada en ratas con concentraciones del 1,5% en la dieta. La dosis diaria permitida es de 6 mg/kg.

El *ácido láctico* y su *sal sódica* causan problemas únicamente en los lactantes o prematuros que tienen dificultades para metabolizarlo.

El *ácido nicotínico* (niacina o nicotinamida) es un vasodilatador. Administrado a dosis terapéuticas puede producir rubeosis facial, sensación de calor y cefalea.

Del *ácido propiónico* no se conocen efectos tóxicos, siendo su límite de concentración 300 mg/kg, calculado sobre el peso de la harina. El *propionato sódico* puede originar intensas migrañas.

No se han comunicado casos de toxicidad asociados al *ácido tartárico*, aunque si se ingiere de forma concentrada podría ser irritante y provocar gastroenteritis.

La presencia de *citrato potásico* en los alimentos no ocasiona efectos adversos. Sin embargo, incluso cantidades terapéuticas pueden causar sensibilización cutánea y úlceras bucales.

El *tartrato potásico-sódico* (sal de Rochelle) es atóxico, pero hay que considerar que los tartratos de los metales alcalinos se absorben con menor facilidad que los curatos. La cantidad diaria admitida es de 30 mg/kg, absorbiéndose sólo el 20% de lo ingerido.

## INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS

Las intolerancias alimentarias producidas por la reacción a algún componente del alimento podrían ofrecer dificultades de diagnóstico diferencial con las intoxicaciones alimentarias propiamente dichas. Básicamente, se clasifican en cuatro tipos: alergias, aversiones alimentarias, reacciones idiosincráticas e intolerancias propiamente dichas (no alérgicas).

El trastorno se define como *alergia o hipersensibilidad* cuando está mediado inmunológicamente. Se requiere una exposición anterior al alérgeno o a otro producto con reactividad cruzada para que se desencadenen los síntomas. Suele existir una historia de atopia e ingestión de alérgenos conocidos (p. ej., cacahuètes, huevos, pescado, nueces). El test cutáneo o de radioalergoabsorción a los alimentos es positivo. El 10-15% de la población general tiene riesgo de padecer reacciones anafilácticas, habiéndose registrado casos fatales.

Algunos ejemplos de hipersensibilidad serían los ocasionados por las proteínas de la leche de vaca, así como por los antígenos termorresistentes de *Anisakis lumbricoides* y *Toxocara canis*. En el caso de *Anisakis*, la clínica se manifiesta por un cuadro gastrointestinal (a los 15 min-3 h de la ingesta del pescado), urticaria/angioedema o anafilaxia. El congelado o calentamiento previo del alimento no previenen el cuadro clínico.

Existen reacciones de sensibilización por exposición laboral, tras contacto o inhalación, con *Allium cepa*, variedad Brunswick (cebolla roja), perteneciente a la familia de las *Liliáceas*, que incluye también al espárrago, puerro y ajo. Se puede producir un cuadro asmático ocupacional con resultados positivos a los test cutáneos y de provocación. Los ensayos *in vitro* han demostrado la presencia de IgE específica.

También puede ser causa de asma ocupacional y rinoconjuntivitis la inhalación de harina de soja en los panaderos, más frecuente en pacientes atópicos.

La *aversión alimentaria* incluye la intolerancia psicológica, en la cual la comida «disfrazada» no causa reacción. La manipulación de la dieta, eliminando diferentes alimentos (incluso haciendo escoger «a ciegas»), la historia clínica, los test cutáneos y el test radioalergoabsorbente ayudan a distinguirla de la sensibilización a los alimentos; no obstante, el diagnóstico es difícil y complejo.

La *reacción idiosincrática* consiste en una reacción anormal al alimento no mediada inmunológicamente. La ingesta de vino tinto puede dar lugar a este tipo de fenómeno; se debe a una disminución en la degradación de la histamina presente en esta bebida. Clínicamente se manifiesta con eritema, cefalea, diarrea, rinorrea y prurito.

Las *intolerancias no inmunológicas* se desencadenan por alimentos con alto contenido en histamina, aminos vasoactivos o sustancias liberadoras de éstas (clara de huevo, moluscos, fresas, chocolate, alcohol).

Una forma curiosa es la inducida por el ejercicio físico tras el consumo de apio, mariscos o melocotones. Parece ser causada por una respuesta alterada de los mastocitos a los estímulos físicos y/o disminución del metabolismo de la histamina, similar a la ocasionada con el vino tinto. La reacción farmacológica a la comida se debe a un producto químico natural o adicionado que produce una reacción similar a un fármaco, como la tiramina en los sujetos que toman IMAO o las sustancias fermentadas (con alcohol) en los tratados con antabús.

Otros tipos de intolerancias están asociadas a alteraciones gastrointestinales, errores metabólicos (intolerancia a la lactosa o disminución en la actividad de la aldolasa hepática B, que se manifiesta cuando se consumen alimentos con fructosa) o enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).

## BIBLIOGRAFÍA

- Alonso A, Zea AC, Salazar JM *et al.* Toxic oil syndrome: a syndrome with features overlapping those of various forms of scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 200-212.
- Anderson JA, Sogn DD. *Adverse reactions to foods*. Washington DC, Dpt Health and Human Services, 1984.
- Aparicio R, Oñate JM, Arizcum A *et al.* Rabdomiólisis epidémica por ingestión de codornices. Estudio clínico epidemiológico y experimental. Proyecto FISS, expediente 89/48.
- Audicana M, Fernández L, Muñoz D *et al.* *Anisakis simplex*: una nueva fuente de antígenos alimentarios. Estudio de sensibilización a otros parásitos del orden *Ascarididae*. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1995; 10: 325-331.
- Auerbach PS. Ciguatera toxin poisoning. *WestJMed* 1985; 142: 380-381.
- Aune T. Health effects associated with algal toxins from seafood. *Toxicol Lett* 1996; 88: 20.
- Bagnis R, Legrand A. Clinical features on 12.890 cases of ciguatera (fish poisoning) in French Polynesia. En: *Progress in venom and toxin research*. National University of Singapore, 1987.
- Ballantyne B, Mans T, Turner P. *General and applied toxicology*. New York, Stockton Press, 1993.
- Bidard JN, Vijuerberg HP, Frelin C *et al.* Ciguatoxin is a novel type of Na<sup>+</sup> channel toxin. *JBiol Chem* 1984; 259: 8353-8357.
- Bolster MB, Sil ver RM. Eosinophilia-myalgia syndrome, toxic-oil syndrome, and diffuse fasciitis with eosinophilia. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 642-649.
- Boor PJ, Khan MF, Kaphalia BS *et al.* Synergistic vascular toxicity and fatty acid anilides in the toxic oil syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1824-1828.
- Bourdy G, Cabalion P, Amade P *et al.* Traditional remedies used in the Western Pacific for the treatment of ciguatera poisoning. *J Ethnopharmacol* 1992; 36: 163-174.

- Bowman PP. Amitriptyline and ciguatera. *Med J Ansí* 1984; 140: 802.
- Bradberry SM, Gazzard BG, Vale JA. Methaemoglobinaemia caused by accidental contamination of drinking water with sodium nitrate. European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *Scientific Meeting*. Birmingham, UK, 1993.
- Burningham MD, Walter FG, Mechem C *et al*. Wound botulism. *Vet Hum Toxicol* 1992; 34: 346-348.
- Capra MF, Cameron J, Flowe AE. Symptomatology and neurophysiological correlates of human ciguatera poisoning in Australia. 10<sup>th</sup> World Congress on Animal, Plant and Microbial Toxins, Singapore, 1991.
- Catto-Smith AG, Adams A. A possible case of transient hereditary fructose intolerance. *J Inherit Metab Dis* 1993; 16: 73.
- Chodorowsky Z, Sein Annand J. Acute poisoning with clenbuterol - a case report. *Przeglad Lekarski* 1997; 54: 763-764.
- Choy WN. A review of the dose-response induction of DNA adducts by aflatoxin Bi and its implications to quantitative cancer-risk assessment. *Mutat Res* 1993; 296: 181-198.
- CDC. *Wound botulism associated with parenteral cocaine abuse*. New York City. MMWR 1982; 31: 87-88.
- Codd GA. Mechanisms of actions and health effects associated with cyanobacterial toxins. *Toxicol Lett* 1996; 88: 21.
- Concón JM. *Food toxicology. Principles and concepts*. New York, Marcel Dekker Inc., 1988.
- Concón JM. *Food toxicology; Part B. Contaminants and additives*. New York, Marcel Dekker Inc., 1988.
- Daniels JM, Massey TE. Modulation of aflatoxin Bi biotransformation in rabbit pulmonary and hepatic microsomes. *Toxicology*, 1992; 74: 19-32.
- De Giacomo M, Barelli A, Addario C *et al*. Rhabdomyolysis from hemlock poisoning. Another reason not to shoot small birds. European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *Scientific Meeting*. Birmingham, UK, 1993.
- De Vries HR, Maxwell SM, Hendrickse RG. Aflatoxin excretion in children with kwashiorkor or marasmic kwashiorkor — a clinical investigation. *Mycopathologia* 1990; 110: 1-9.
- Denning DW. Aflatoxin and human disease. *Adv Drug React Acute Poisoning Rev* 1987; 4: 175-209.
- Derache R. *Toxicologie et sécurité des aliments. Technique et Documentation*. Paris, Lavoisier, 1986.
- Dvorackova I. Aflatoxin inhalation and alveolar cell carcinoma. *Br Med J* 1976; 1: 691.
- El-Dessouki S. Aflatoxins in cosmetics containing substrates for aflatoxin-producing fungi. *Fd Chem Toxicol* 1992; 30: 993-994.
- Emerson DL, Galbraith RM, McMillan PJ *et al*. Preliminary immunologic studies of ciguatera poisoning. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1931-1933.
- Farese RV, Biglieri EG, Shackleton DH *et al*. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *NEngJMed* 1991; 325: 1223.
- Farid EA. *Seafood safety*. Washington, DC, National Academy Press, 1991.

- Ferrer A, Cabral R. Toxic epidemics caused by alimentary exposure to pesticides: a review. *FoodAddit Contam* 1991; 8: 755-776.
- Fournier E, Efthymiou ML, Lecorsier A. Spanish adulterated oil matter. An important discovery by Spanish toxicologists: the toxicity of anilides of unsaturated fatty acids. *Toxicol Eur Res* 1982; 4: 107-112.
- Frankovich TL, Arnon SS. Clinical trial of botulism immune globulin for infant botulism. *West JMed* 1991; 154: 103-107.
- Gabriel LC, Escribano LM, Villa E *et al.* Ultrastructural study of blood cells in toxic oil syndrome. *Acta Hematol* 1986; 75: 165-170.
- Gallardo S, Del Pozo V, Cardaba B *et al.* Immunological basis of toxic oil syndrome (TOS). *Toxicology* 1994; 93: 289-299.
- Granum PE. *Clostridium perfringens* toxins involved in poisoning. *Int J Food Microbio*/1990; 10: 101-111.
- Gilman AG, Rail TW, Nies AS *et al.* *Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*, 8.<sup>a</sup> ed. New York: Pergamon Press, 1990.
- Goldfrank LR, Flomenbaum EN, Weisman RS *et al* Cardiovascular principles. En: Goldfrank LR, Flomenbaum EN, Lewin NA *et al.* (eds.) *Goldfrank's toxicologic emergenci.es*. 5.<sup>a</sup> ed. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange, 1994.
- Gómez HF, Johnson R, Guven H *et al.* Adsorption of botulinum toxin to activated charcoal using a mouse bioassay. *Vet Hum Toxicol* 1992; 34: 361
- Habermehl GC. *Venenous animáis and their toxins*. New York: Springer-Verlag, 1981.
- Harbone JB, Baxter H. *Phytochemical dictionary. A handbook of bioactive compounds from plants*. Washington: Taylor Francis, 1993.
- Hartigan Go KY, Gorostiza N, Maramba NPC. Nitrite poisoning after ingestión of cured meat. European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *Scientific Meeting*. Birmingham, UK, 1993.
- Hill RH Jr, Schurz HH, Posada de la Paz M *et al.* Possible etiologic agents for toxic oil syndrome: fatty acid esters of 3-(N-phenylamino)-1,2-propanediol. *Arch Environ Contam Toxicol* 1995; 28: 259-264.
- James TN, Gómez MA, Martínez FJ *et al.* Cardiac abnormalities in the toxic oil syndrome, with comparative observations on the eosinophilia-myalgia syndrome. *JAM Coll Cardiol* 1991; 18: 1367-1379
- James TN. The toxic oil syndrome. *Clin Cardiol* 1994; 17: 463-470.
- Kaufman LD, Izquierdo Martínez M, Serrano JM *et al.* 12-year follow-up study of epidemic Spanish toxic oil syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22: 282-288.
- Keeler RF, Tu AT (ed.). *Handbook of natural toxins*, vol. 1: *Plant and fungal toxins*. New York: Marcel Dekker Inc, 1983.
- Kemppainen BW, Riley RT, Pace JG. Skin absorption as a route of exposure for aflatoxin and trichothecenes. *J Toxicol Toxin Rev* 1989; 7: 96-120.
- Kichou F, Walser MM. The natural occurrence of aflatoxin Bx in Moroccan poultry feeds. *Vet Hum Toxicol* 1993; 35: 105-108.
- Kilbourne EM, Posada De La Paz M, Abaitua I *et al.* Toxic oil syndrome: a current clinical and epidemiologic summary, including comparisons with the eosinophilia-myalgia syndrome. *JAM Coll Cardiol* 1991; 18: 711-717.

- Klaaseen CD. *Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons*. 5<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 1996.
- Lehrich JR, Tyler KL. Slow infections of the central nervous system. En: Mandell GL, Douglas RG Jr., Bennett JE (eds.). *Principies and practice of infectious disease*. New York, J. Wiley, 1991.
- Maga JA, Tu AT. *Food additive toxicology*. New York: Marcel Dekker Inc., 1995.
- Martindale. *The Extra Pharmacopeia*. Denver: Reynolds J ed Inc., 1990.
- Meier J, White J. *Handbook of clinical toxicology of animal venoms and poisons*. USA, CRC Press, 1995.
- Ministerio de Sanidad y Consumo, *Boletín Epidemiológico Semanal*, núm. 1584,1631, 1686,1731, 1755, 1806, 1870.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Secretaría General Técnica. Compendio de datos toxicológicos y de identidad y pureza de los aditivos alimentarios. Centro de publicaciones De Ortega, 1994.
- Mira J, García P, Hilario LM *et al*. Anisakiasis, una parasitosis emergente en nuestro medio. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 51-54.
- Mofenson HC, Greensher J, Caraccio TR. Ingestions considered nontoxic. *Clin Lab Med* 1984; 4: 587-602.
- Pascual C, Fernández J. Anisakis, anisakiasis y alergia alimentaria. *Rev Esp Alergol Inmuno! Clin* 1995; 10: 299-302.
- Paterson DL, King MA, Boyle RS *et al*. Severe botulism after eating home-preserved asparagus. *MedJ Aust* 1992; 157: 269-270.
- PohlandAE. Mycotoxins in review. *Food AdditContam* 1993; 10: 17-28.
- Posada de la Paz M, Philen RM, Abaitua *letal*. Factors associated with pathogenicity of oils related to the toxic oil syndrome epidemic in Spain. *Epidemiólogo* 1994; 5: 404-409.
- Prusiner SB. *Prion diseases of animals and humans*. Washington, DC: Toxicology Forum, 1991.
- Rodríguez JA, Gago M. Incidence of diarrhetic shellfish poisoning toxins in bivalve molluscs from Galician Rías. *Toxico! Lett* 1996; 88: 83.
- Ross RK, Yuan JM, Yu MC *etal*. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1992; 339: 943-946.
- Sakamoto Y, Locky RF, Zerzanowsky JJ. Shellfish and fish poisoning related to the toxic dinoflagellates. *So Med J* 1987; 80: 866-872.
- Salieras L, Domínguez A, Mata E *et al*. Epidemiologic study of an outbreak of clenbuterol poisoning in Catalonia, Spain. *Public Health Resp* 1995; 110: 338-342.
- Sanmartín ML, Quintero P. *Nematodos parásitos en peces de las costas gallegas*. Madrid: Ed. Díaz de Santos, 1994.
- Sawyer DR. Conner CS, Rummack BH. Managing acute toxicity from non-prescription stimulants. *Clin Pharm* 1982; 1: 529-533
- SchaffnerW. *Clostridium botulinum* (botulism). En: Mandell GL, Douglas RG Jr., Bennett JE (eds.). *Principies and practice of infectious disease*. New York, J. Wiley, 1991.
- Schreiner MS, Field E, Ruddy R. Infant botulism: a review of 12 years experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Pediatrics* 1991; 87: 159-165.

- Schmidt RD, Schmidt TW. Infant botulism: a cases series and review of the literature. *J EmergMed* 1992; 10: 713-718.
- Scoging AC. Illness associated with seafood. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 1344-1347.
- Soni KB, Rajan A, Kuttan R. Reversal of aflatoxin induced liver damage by turmeric and curcumin. *Cáncer Lett* 1992; 66: 115-121.
- Tyler KL. Prions. En: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds.). *Principies and practice of infectious disease*. New York, J. Wiley, 1991.
- USPDI. Drug Information for the health care professional, 13<sup>th</sup> ed, vol. I. US Pharmacopeial Convention. Maryland: Rockville, 1993.
- Valledor de Lozoya A. *Envenenamientos por animales. Animales venenosos y urticariantes del mundo*. Madrid: Ed Díaz de Santos, 1994.
- Wantke F, Gotz M, Jarisch R. The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Altergy Proc* 1994; 15: 27-31.
- Watson DH. *Ellis Horwood Series in Food Science and Technology. Natural toxicants in food: Progress and prospects*. Chichester: Ellis Horwood Ltd, 1987.
- Wogan GN. Aflatoxin carcinogenesis: interspecies potency differences and relevance for human risk assessment. *Prog Clin Biol Res* 1993; 374: 123-137.

El consumo accidental de setas tóxicas es un hecho relativamente frecuente que data de la antigüedad: Sebastián de Covarrubias, en el primer diccionario de la Lengua Castellana (siglo XVII) cita a Plinio el Viejo, quien consideraba las setas como manjares exquisitos pero peligrosos y alertaba sobre su riesgo.

En la península ibérica están catalogadas mas de 1.500 especies de hongos superiores, de los que aproximadamente cien contienen sustancias tóxicas más o menos potentes. La intoxicación por setas o micetismo es un fenómeno repetido en determinados periodos o condiciones climáticas que favorecen su crecimiento, posterior recolección y consumo. Así pues, se trata de una intoxicación estacional, aunque se pueden encontrar especímenes durante todas las épocas del año.

En el Servicio de Información Toxicológica, durante los últimos cinco años (1991-1995), se recibieron 152 consultas sobre intoxicaciones por setas lo que supuso una media de 30,4 casos por año. Las especies más frecuentemente involucradas fueron *Psilocybe*, *Amanita pantherina*, *Amonita cothurnata*, *Paxillus involutus* y *Gyromifra*. Las consultas provinieron de aquellas Comunidades donde, tanto por sus condiciones climáticas como por su tradición gastronómica, disponen de estos ejemplares. No obstante, haciendo un estudio comparativo con los años anteriores, es curioso observar cómo se va incrementando el número de llamadas desde otras Comunidades, como Castilla-La Mancha y Madrid, debido probablemente a la creciente afición por la recolección de setas.

## IDENTIFICACIÓN DE LA SETA

La seta o carpóforo es la parte superior y más apreciada del hongo por su estructura carnosa y sabor.

La *inspección* de la seta, desde el punto de vista toxicológico, persigue dos *fin*es: establecer la especie botánica para determinar si es o no comestible y valorar sus condiciones higiénicas. Para ello, se deben tomar una serie de precauciones al recogerla: no destrozar estructuras significativas para la identificación; anotar el color inicial y los cambios; conservar el espécimen en papel encerado, no en material plástico y mantenerlo refrigerado.



Con objeto de identificar la especie se ha de observar cómo son sus distintas partes (Fig. 6.1), además de otras características como la localización geográfica, el momento del año, la vegetación cercana y el sustrato donde crece.

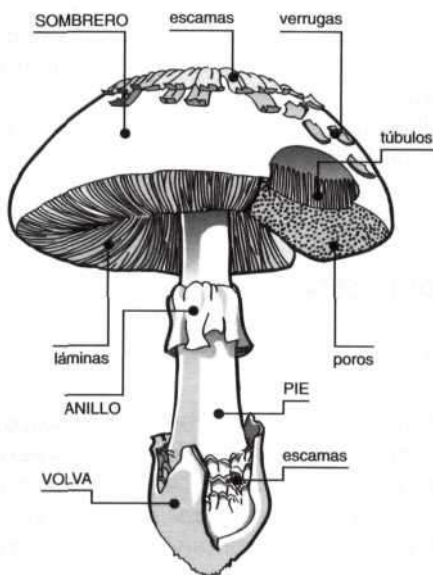
## Partes de la seta

### Sombrerillo

Sombrero propiamente dicho:

- Forma: semiesférica, en embudo, plano, globoso, con depresiones centrales, etc.
- Color: si es uniforme o en gradación.
- Cutícula o piel que lo recubre: lisa, con espículas, seca, viscosa, etc.
- Placas o restos del velo universal en la parte superior del sombrerillo.
- Carne: consistencia (densa, blanda, fibrosa), sabor, color (a veces cambia por traumatismos o al envejecer), olor, etc.

Himenio (en la cara inferior del sombrerillo):



**Figura 6.1.** Esquema simplificado de las partes de una seta. (Ilustrado por Carmen Corrales).

- Laminillas: si existen o no, cómo son (radiales, bifurcadas, desiguales) y forma de insertarse en el talo (libres, adherentes, escotadas).
- Arista.

Tubos (en *Boletus*): longitud, inserción, color, etc.

Poros: diámetro, forma, color, etc.

### **Pie**

Longitud, diámetro (uniforme o no), coloración, superficie (presencia de estriaciones).

Accidentes del pie: volva, cortina, anillo.

### **Esporas**

Para obtener la huella de las esporas se debe quitar el pie de la seta y poner el sombrerillo boca abajo en un papel blanco; transcurridas 2-4 horas, se observará el color y el patrón que forman.

Las muestras en las que se van a buscar las esporas, ya sean vómitos o líquido proveniente del lavado gástrico, se han de conservar refrigeradas. Deben emulsificarse en agua y, posteriormente, centrifugarse a 7000 g durante 10 minutos. El sedimento se deposita bajo el objetivo de inmersión. De la espora anotaremos, entre otras características, la apariencia general, forma, color, grosor de pared, ornamentación y presencia de poros. Si fueran hialinas o blancas se montará la muestra en reactivo de Melzer, observándose la reacción.

## **TIPOS DE INTOXICACIÓN**

Las manifestaciones clínicas por setas pueden ser debidas a varios mecanismos:

- a) Ingestión o inhalación de determinadas setas que contienen toxinas. Contrariamente a la opinión general, la manipulación de los ejemplares tóxicos no da lugar a la absorción cutánea de las toxinas.
- b) Ingestión de setas que originan intolerancia al etanol.
- c) Síntomas vegetativos que se ponen en marcha cuando el paciente se da cuenta de que las setas ingeridas podrían ser tóxicas.
- d) Ingesta de grandes cantidades de setas difíciles de digerir.
- e) Reacciones inmunológicas a los antígenos del hongo. Así, ciertas especies de *Paxillus* y *Suillus* desencadenan anemia hemolítica mediada por IgG.

- f) Algunas especies (*Mycromycetes*) acumulan cobre o níquel, de un 0,3 a 1,5% del peso del micelio seco, lo que podría causar intoxicación por estos metales.
- h) Empleo de setas tipo *A. muscaria* y *A. pantherina* con objeto de buscar sus propiedades enteogénicas, por ingestión o fumando los sombrerillos una vez desecado el espécimen, dado su alto contenido en muscimol. La *A. muscarda* por sus efectos muscarínicos es menos apreciada.

## Clasificación de las intoxicaciones por setas

Para la identificación botánica de la especie causante de la intoxicación se precisa la colaboración del paciente y de un micólogo experto. En múltiples ocasiones y como eso no siempre es viable, el médico suele guiarse por criterios clínicos. Siguiendo a la mayoría de los autores, clasificaremos los micetismos en función del periodo de latencia y de la clínica predominante (Véase Tabla 6.1).

### Síndromes de corto periodo de incubación

En general, son intoxicaciones leves con un intervalo asintomático *inferior a las 6 h*, pudiendo variar entre los 30 min y las 3-4 h.

### Síndromes de largo periodo de incubación

Suelen ser síndromes graves en los que el intervalo desde la ingestión de la seta a la aparición de los primeros síntomas es *superior a las 6 h*, oscilando entre las 8-15 h, aunque se han comunicado casos con periodos de incubación de hasta 10-15 días. Las especies causantes de este tipo de intoxicación son las que contienen amanitinas (*Amonita*, *Lepiota*, *Galerina*), *Gyromiira* y algunas especies de *Cortinarius*.

Hay que considerar varias circunstancias que pueden enmascarar el intervalo libre de síntomas. Cuando se produce una ingesta repetida de setas, es fácil que sólo se refiera al médico la última ocasión precediendo a la clínica, con lo que éste pensará, erróneamente, que está ante un cuadro de periodo de incubación corto. Existe, además, la posibilidad de aparición de síndromes mixtos porque se hayan consumido, a la vez, diferentes especies de setas en la misma comida, o que el micetismo coincida con alguna toxiinfección alimentaria, cuadro de alergia o contaminación del ejemplar con pesticidas.

**Tabla 6.1.** Toxinas, mecanismo de acción y duración del periodo de latencia de los distintos grupos de setas

Grupo de seta	Toxina	Organos diana principal	Mecanismo de acción	Periodo de incubación
Grupo I	Ciclopéptidos: amanitinas y faloidinas	Hígado	Inhibición RNA polimerasa II	6-12 h
Grupo IA	Orellaninay orellina	Riñón	Inhibición fosfatasa alcalina y RNA polimerasa II	36 h-11 d
Grupo II	Giromitrinay MMH	SNC, hígado y hematíes	Sobre receptores GABA en SNC	6-12 h
Grupo III	Coprina	SN autónomo	Inhibición aldehído deshidrogenasa	20 min-2 h
Grupo IV	Muscarina	SN autónomo	Estimulación parasimpática	30 min-2 h
Grupo V	Acido iboténico y muscimol	SNC	Sobre receptores GABA y del glutámico. Cuadro atropínico	30 min-3 h
Grupo VI	Psilocinay psilocibina	SNC	Estimulación de SNC	30 min-1 h
Grupo VII	Irritantes gastrointestinales	Tubo digestivo	Irritación gastrointestinal	30 min-2 h

## INTOXICACIONES POR SETAS DE PERIODO DE INCUBACIÓN CORTO

Los micetismos de corto período de latencia constituyen un amplio grupo de síndromes, generalmente de escasa gravedad, que suelen iniciarse con un cuadro gastroentérico.

### Síndrome gastrointestinal

Este síndrome es la forma de intoxicación por setas más frecuente, suponiendo más del 50% de los casos, y está originado por un gran número de géneros: *Lactarius*, *Russula*, *Tricholoma*, *Entoloma* (Fig. 6.2), *Omphotus*,



**Figura 6.2.** *Entoloma*. Tamaño grande. Sombrero grueso con bordes enrollados con finas fibrillas. Pie robusto e hinchado en la base. Fuerte olor a harina. *Entoloma rhodopollum* (arriba izquierda), *Entoloma vernum* (abajo izquierda), *Entoloma lividum* (derecha). (Cortesía del Dr. M. García Rollan).

*Clitocybe*, *Psalliota*, *Boletus*, *Scleroderma*, *Hebeloma*, *Inocybe*, *Agaricus* y *Paxillus involutus* (Fig. 6.3), entre otros. La ingestión de especies no tóxicas insuficientemente cocinadas, parasitadas, en estado de putrefacción o en exceso, puede producir un cuadro de intolerancia gastrointestinal poco intenso.

Las toxinas causantes de la irritación gastrointestinal se desconocen en su mayoría, a excepción de un sesquiterpeno de *Lactarius* y una hemaglutinina de *Lacearia*. Las especies *Entoloma lividum* y *Trycholoma tigrum*, frecuentes en nuestro país, son responsables de elevaciones de las transaminasas, por lo que se ha especulado que pudieran contener ciclopéptidos similares a las amanitinas. Los géneros *Boletus*, *Russula* y algunas especies de *Lactarius* y *Clavaria* contienen cuerpos cetónicos o antraquinonas que se destruyen por ebullición y sólo producen trastornos graves en personas débiles o en niños.

El síndrome gastrointestinal aparece entre 30 minutos-3 horas después de consumir la seta. Existe susceptibilidad individual e incluso en la misma persona la clínica puede presentarse o no en diferentes ingestas. Los síntomas con-



**Figura 6.3.** *Paxillus involutus*. (Cortesía del Dr. R. Phillips, Londres).

sisten en náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, con una evolución espontánea hacia la curación en el transcurso de 2-3 días.

Ante un cuadro gastrointestinal debe excluirse siempre la posibilidad de que se haya ingerido, conjuntamente o por error, otro tipo de setas que originen al principio una clínica similar.

El *tratamiento* de soporte ha de garantizar una buena hidratación sin que sea preciso el lavado gástrico, debido a la naturaleza de los síntomas.

### **Síndrome muscarínico, colinérgico o sudoroso**

El síndrome muscarínico es poco común y está originado por la muscarina, presente en especies de *Inocybe*, *Clitocybe* y *Boletus*. Este alcaloide, inactivado con la cocción, se encuentra en *Amonita muscaria* en una concentración tan pequeña (3 mg/kg de seta fresca) que no va a originar la sintomatología típica.

El *cuadro clínico* se inicia precozmente, a los 30-60 min de la ingesta, con diarreas de escasa intensidad. Dado que la toxina no penetra a través de la barrera hematoencefálica, los efectos colinérgicos van a ser de tipo periférico: hipersecreción generalizada (lagrimeo, sialorrea, aumento de la secreción bron-

quial y diaforesis), miosis, hipotensión, bradicardia y dolor abdominal; duran 24 horas aproximadamente. La sialorrea y el lagrimeo son signos que no se presentan en ninguna otra forma de micetismo. A diferencia de la intoxicación por insecticidas organofosforados el pronóstico es leve, quizá debido a la escasa absorción gastrointestinal de la muscarina. Los casos graves se caracterizan por hipotensión, disnea y edema pulmonar, ya que algunos componentes muscarínicos poseen efecto histamínico. La mortalidad en niños ha llegado a ser del 4%, aunque en los últimos veinte años no se han registrado casos letales.

La *pauta terapéutica* consiste, prioritariamente, en el control de la deshidratación causada por la intensa sudoración y la diarrea. La atropina se administra ante una bradicardia intensa, después de haber tratado el broncoespasmo y la insuficiencia respiratoria, a dosis de 1-2 mg por vía subcutánea en adultos y 0,01 mg/kg en niños, pudiéndose repetir cada 10-15 min según la evolución clínica. Se interrumpe cuando cesa la hipersecreción bronquial; no es aconsejable guiarse por la midriasis, para evitar una atropinización yatrogénica. Está contraindicado el empleo de morfina, aminofilina y teofilina.

### **Síndrome delirante, micoatropínico, panterínico o «borrachera» por setas**

Las especies causantes del síndrome delirante son *Amonita muscaria* (Fig. 6.4), *Amonita pantherina* (Fig. 6.5), *Amonita cothurnata* y *Genmata*. Su toxicidad depende de la región donde se desarrollan, la época del año, el estado de preparación de la seta, así como de la resistencia individual. Como ejemplo, mencionar que la variedad americana de *Amanita muscaria* es, sobre todo, un irritante gastrointestinal, mientras que la europea ocasiona mayor actividad psicotropa.

Las *toxinas* son derivados isoxazólicos como el ácido iboténico, muscimol y muscazona, presentes sobre todo en *Amanita muscaria*. El muscimol, el más potente, actúa sobre los receptores GABA y el ácido iboténico afecta a los receptores del glutámico. También se han identificado derivados oxidados de la L-Dopa: los ácidos stizolóbico y stizolobínico que originan un cuadro atropínico. Se detectan en orina durante 1 hora.

*Clínica:* A los 20-180 min de la ingestión, además de los trastornos digestivos que pueden estar ausentes, aparece un cuadro similar a la intoxicación etílica. Este se manifiesta con vértigos, mareos, incoordinación, ataxia e incluso convulsiones en los niños; euforia, disfasia, alteraciones de la conducta (histeria intermitente, comportamiento hiperquinético o agitación psicomotriz), alteraciones visuales y alucinaciones. La somnolencia posterior, cuando se presenta, no suele durar más de 8 h. Por la sintomatología anticolinérgica o atropínica



**Figura 6.4.** *Amanita muscaria*. Sombrero naranja o rojo brillante cubierto de restos del velo. Laminillas blancas, anchas, desiguales y harinosas. (Cortesía del Dr. M. García Rollan).

(taquicardia, midriasis, sequedad de piel y mucosas) a esta intoxicación se le ha denominado también micoatropínica.

**Tratamiento:** Irá encaminado a evitar la absorción mediante el lavado gástrico con carbón activado y a incrementar la excreción forzando diuresis. Como medicación específica para la agitación puede utilizarse diazepam, por vía endovenosa, en dosis de 5-10 mg como dosis inicial en adultos y 0,1 mg/kg en niños. Rara vez será necesario el empleo de fisostigmina y, dados sus importantes efectos secundarios (broncoespasmo, convulsiones, bradicardia o asistolia), su uso se restringe para los efectos anticolinérgicos marcados. Se administra la mínima cantidad necesaria por vía endovenosa; dosis: 0,5-2 mg a pasar en 10 min, hasta un máximo de 1 mg/min en adultos y 0,02 mg/kg hasta un máximo de 0,5 mg/min en niños. Debido a su rápida eliminación pueden requerirse dosis adicionales cada 30-60 min. No se aconseja la atropina ya que exacerbaría el cuadro. La excepción sería la aparición, infrecuente, de síntomas colinérgicos por una alta concentración de muscarina en la seta o para revertir los efectos adversos de la fisostigmina.





**Figura 6.5.** *Amanita pantherina*. Color pardo grisáceo, verrugitas pequeñas blancas en círculos más o menos concéntricos. Anillo alto y volva. Crece en bosques de coníferas. (Cortesía del Dr. Francisco de Diego, Jardín Botánico, Madrid).

La evolución del síndrome delirante suele ser buena, remitiendo la sintomatología en 6-24 h. La mortalidad asociada a *Amanita muscaria* es del 2% y a *Amanita pantherina* del 10%.

### Síndrome alucinatorio

Este síndrome apenas se observa en nuestro medio y sí en EE. UU. y otros países de América y Europa, donde las especies de *Psilocibe* se consumen con fines alucinatorios. En Europa la intoxicación es debida al género *Panaeolus* y, en ocasiones, a *Psilocybe semilanceata* (Fig. 6.6) y *Stropharia*. Estas setas contienen derivados indólicos: psilocibina, psilocina y baeocistina, causantes del cuadro clínico. Fueron descubiertos por Albert Hofmann que calculó su actividad como cien veces inferior a la del LSD.

De una a cuatro setas contienen 5-15 mg de psilocibina, aunque hay poca correlación entre la dosis y la clínica. Las toxinas se detectan con la reacción de Ehrlich para Índoles, utilizando p-dimetilaminobenzaldehído, muy sensible. La



**Figura 6.6.** *Psilocybe semilanceata*. Las zonas dañadas de la seta son azul verdosas. Esporas rojas. Suele crecer en montones en céspedes abonados en primavera. (Cortesía del Dr. R. Phillips, Londres).

psilocibina no se detecta con los métodos de screening toxicológicos habituales, sino que se precisa de la espectrofotometría de masas.

El *cuadro clínico* aparece a la media hora de la ingesta con desorientación, confusión, midriasis, alucinaciones (sobre todo visuales), percepciones distorsionadas, hiperquinesia, crisis de pánico o ansiedad, taquicardia e hipertensión. En el 20% de los casos aparecen náuseas y vómitos. Las crisis comiciales y la hipertermia ocurren especialmente en los niños. La sintomatología dura hasta 6 horas, remitiendo posteriormente con la aparición de debilidad muscular y somnolencia.

El *tratamiento* es evacuador en los niños que han hecho ingestas importantes. Deben instaurarse medidas de soporte y sintomáticas, con diazepam para la agitación (5-10 mg oral o 2-5 mg endovenoso en los adultos y 0,2-0,5 mg/kg en los niños) y para las convulsiones (bolus endovenoso de 5-10 mg cada 15 min, hasta un máximo de 30 mg en los adultos y 0,25-0,4 mg/kg hasta un máximo de 10 mg en niños mayores de 5 años), manteniendo al enfermo en una habitación tranquila con poca luz. Para el cuadro psicótico se aconseja la clorpromazina por vía intramuscular (50-100 mg/4-6 h en adultos y 0,5 mg/kg/6-

8 h en los niños), no recomendándose las fenotiazinas u otros tranquilizantes mayores. En caso de presentarse hiperpirexia se instaurarán medidas físicas; si éstas fracasan es útil el acetaminofén.

### **Síndrome coprínico, nitritoide o reacción «antabuslike»; intoxicación cardiovascular por setas**

Algunas especies de hongos como *Coprinus atramentarius* (Fig. 6.7), *Boletus lividus* y *Clitocybe clavipes* contienen una toxina denominada coprina, con propiedades afines al disulfiram. La toxina interfiere en el metabolismo oxidativo del etanol al inhibir a la aldehído deshidrogenasa, con lo que se inactiva la oxidación del acetaldehído.

La intoxicación sólo se va a originar si se asocia la ingestión de las setas al consumo de bebidas alcohólicas, de forma inmediata o incluso transcurridos 3 días.

El *cuadro clínico* es similar al «efecto antabús». A los 20 min o 2 h de ingerir alcohol aparecen eretismo cardiovascular o «flushing» (vasodilatación en cabeza



**Figura 6.7.** *Coprinus atramentarius*. Los especímenes maduros tienen laminillas que al licuarse desprenden un fluido negro, similar a la tinta. Sombrero con largos surcos. (Cortesía del Dr. M. García Rollan).

y cuello con sensación de calor y palpitaciones), parestesias, sabor metálico, hipotensión, taquicardia y alteraciones del ritmo cardíaco (extrasístoles supraventriculares, fibrilación auricular transitoria). Manifestaciones tardías son las náuseas, vómitos (en ocasiones tan intensos que llegan a producir la ruptura esofágica) y sudoración. El pronóstico es bueno, resolviéndose la sintomatología en 1-3 días, aunque puede reaparecer si se ingiere alcohol de nuevo.

Se debe instaurar un *tratamiento* de soporte y sintomático con oxígeno, líquidos y propranolol o amiodarona para restablecer el ritmo sinusal. Para la hipotensión se emplea fluidoterapia y, si fallara, dopamina o norepinefrina. La vitamina C parece tener un efecto favorable a dosis altas por vía endovenosa.

El 4-metil-pirazol parece un antídoto eficaz. Es un fármaco experimental que no se encuentra comercializado en España; tan sólo en Francia se dispone de la fórmula magistral para uso oral y endovenoso. Actúa al inhibir la alcohol-deshidrogenasa, reduciéndose así la formación del acetaldehído. Se administra a dosis de 5 mg/kg en solución salina durante 2-3 min.

## Síndrome hemolítico

Al igual que el síndrome anterior, también sería una intoxicación «condicionada» ya que la ingestión de las setas responsables únicamente dará lugar al cuadro clínico si se consumen crudas o poco cocinadas o, bien, si se ingiere el agua de su cocción.

Las especies que contienen hemolisinas termolábiles pertenecen a los géneros *Helvella*, *Sarcosphaera*, *Morchella*, *Mitrophora*, *Peziza* y *Amanita rubescens*. Aunque no es frecuente, puede producirse una hemólisis de mecanismo inmunológico por sensibilización a los antígenos de *Paxillus involutus*.

A la *clínica* gastrointestinal inicial, siguen manifestaciones de hemólisis, con orinas colúricas durante 2-3 días e ictericia. Los casos graves con *shock* e insuficiencia renal son excepcionales.

Durante el *tratamiento*, de soporte y sintomático, se prestará especial atención a la función renal, procurando forzar la diuresis para evitar el daño por la hemólisis.

## INTOXICACIONES POR SETAS DE PERIODO DE INCUBACIÓN LARGO

### Síndrome gíromitriano o hidracínico

Algunas especies del género *Gyromitra*, como *Gyromitra esculenta* (Fig. 6.8) y, según recientes estudios, otros *Ascomycetes*, contienen al menos nueve tipos de hidracinas distintas. Entre ellas la giromitrina o metil-etil-hidracina (MEH) que, por hidrólisis durante la cocción moderada, se transforma en N-monometilhidracina (MMH). Esta molécula inhibe los procesos metabólicos mediados por el fosfato de piridoxina, lo que origina una alteración multisistémica e inhibición de la formación del GABA. El metabolito posee capacidad mutágena y cancerígena en animales, hemolítica en enfermos con déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa y, además, es irritante gastrointestinal. La dosis letal es de 10-50 mg/kg. Algunos estudios apuntan a que la N-metil-N-formilhidracina (MFH), que se forma de la hidrólisis de la MEH y posteriormente se convierte en MMH, también contribuye a la instauración del cuadro clínico.



**Figura 6.8.** *Gyromitra esculenta*. Sombrero amarillo o marrón oscuro con circunvoluciones. No tiene laminillas. Pie corto y blanco. (Cortesía del Dr. Francisco de Diego, Jardín Botánico, Madrid).

La intoxicación se origina por la ingesta o inhalación de humos con MMH de *Gyromitra* y depende de tres condiciones:

a) *Forma de preparación del espécimen*: la ebullición o la desecación disminuyen el contenido en toxinas. Al desecarse los hongos, la cantidad va disminuyendo con el tiempo de secado pero se estabiliza al cabo de uno o dos meses, de tal manera que siempre queda algo. Por esto, aunque se trate de hongos desecados o cocidos parece que el riesgo persiste.

b) *Predisposición o sensibilidad individual*.

c) *Exposición repetida*: es acumulativa y puede desarrollar inducción enzimática.

El *cuadro clínico* aparece tras un intervalo libre de síntomas de 6-24 h después de la ingesta o 2-8 h postinhalación, con epigastralgias, náuseas, vómitos y diarrea importante. Además, hay cefalea intensa y malestar general. Los casos menos graves se limitan al cuadro digestivo y remiten en 3-6 días. En los cuadros más graves pueden observarse alteraciones de la consciencia, convulsiones, coma, trastornos del ritmo cardíaco (taquicardia), hemolisis, insuficiencia hepática y renal complicadas por la hipovolemia. Además, la MMH es formadora de metahemoglobina.

El *tratamiento*, a parte del general de las intoxicaciones, incluye la vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina) para la sintomatología neurológica: 25 mg/kg por vía endovenosa durante 15-30 min, pudiéndose repetir sin sobrepasar los 15 g al día ya que a dosis elevadas produce neuropatía periférica. Sólo se aconseja repetir la pauta si las convulsiones fueran recidivantes. En caso de aparición de hemolisis estaría indicado un aporte abundante de líquidos para evitar el daño renal. El esquema terapéutico de la intoxicación faloidea es aplicable si se presentara necrosis hepática.

### **Síndrome orellánico, cortinarínico o intoxicación por setas nefrotóxicas**

Las setas causantes del síndrome orellánico pertenecen al género *Cortinarius*: *Cortinarius orellanus* (Fig. 6.9), *Cortinarius splendens*, *Cortinarius speciosissimus*, *Cortinarius gentilis* y *Cortinarius limonium*, entre otras. Afortunadamente, las especies se encuentran rara vez en nuestro medio y tan solo se han descrito casos en países de Europa central y septentrional (Suiza, Finlandia, Noruega, Polonia).

Estas setas contienen dos tipos de *toxinas*: las orellaninas y la cortinarina. Las primeras, detectables mediante cromatografía de capa fina, son derivados dióxidos del tetrahidroxibipiridilo, de estructura similar pero mecanismo de acción diferente a los herbicidas bipiridílicos. La cortinarina posee una estructura



**Figura 6.9.** *Cortinarius orellanus*. Sombrerillo rojo anaranjado al igual que las laminillas que son desiguales y gruesas. Pie fibroso y rallado. (Cortesía de M.<sup>a</sup> Jesús Iturralde,INT).

química ciclopeptídica de tres tipos (A, B y C), de naturaleza química similar a las amatoxinas y probablemente con mecanismo de acción parecido, inhibiendo a la ARN polimerasa II. También inhiben a la fosfatasa alcalina, con lo que interrumpen la producción de ATP. Ambas toxinas poseen un marcado trofismo renal.

El *cuadro clínico* se produce tras un largo periodo de latencia, superior a los 2-3 días y a veces a 15-17 días, lo que permite que se repita el consumo y no se relacione la clínica con la ingesta.

La sintomatología es similar a la intoxicación por *Amanita phalloides*, pero con predominio renal y con una fase digestiva prácticamente ausente. Es frecuente la aparición de sed, poliuria y malestar general inespecífico, que evoluciona a insuficiencia renal por nefritis tubulointersticial, parestesias, somnolencia y convulsiones. Algunas especies de *Cortinarius* producen una intoxicación similar al paraquat. En ocasiones se presenta una hepatitis leve.

*Tratamiento:* La plasmaféresis o la hemoperfusión con resinas, utilizadas precozmente (en la primera semana), pueden ser útiles. No obstante, lo más frecuente es que se establezca una insuficiencia renal que requiera hemodiálisis

y, en ocasiones, trasplante renal por la irreversibilidad del cuadro. Es prioritario vigilar la función renal, pero no debe forzarse la diuresis para no incrementar el daño.

### **Síndrome ciclopeptídico o faloidiano; intoxicación por setas hepatotóxicas**

Alrededor del 90% de las muertes por intoxicación con setas se deben a las amanitinas o amatoxinas producidas por diferentes especies de *Amanita*: *Amanita phalloides* (Fig. 6.10), prototipo de seta hepatotóxica, *Amanita virosa*, *Amanita alba*, *Amanita próxima*, *Amanita gemmata* y algunas especies de los géneros *Galerina* y *Lepiota* (Fig. 6.11). Otras setas comestibles, p. ej., el champiñón de cultivo o el rebozuelo, también contienen amatoxinas a una concentración 10.000-25.000 veces inferior a las especies de *Amanita* tóxicas.

#### **Toxinas**

Las amanitinas son octapéptidos con configuración bicíclica, de las cuales la  $\alpha$ -amanitina y la p-amanitina se hallan en mayor proporción y responden de la toxicidad. Las restantes (proamanulina, amanulina, ácido amanulínico,  $\delta$ -amanitina, e-amanitina y amanina) son prácticamente atóxicas. Se concentran sobre todo en las láminas y mínimamente en la base del pie, habiéndose observado que la cantidad aumenta con la edad de la seta. La concentración de amatoxinas en *Amanita phalloides* oscila entre 5-10 mg/g de la seta seca, que corresponderían a 20-45 mg/100 g del espécimen fresco. La dosis letal en humanos es de 0,1 mg/kg, lo que equivale a un ejemplar de 30 g.

Las toxinas se detectan mediante el test de Meixner, basado en la reacción de catalización ácida de la amatoxina con lignina. Es una prueba muy sensible, aunque si resulta negativa no excluye la intoxicación. El radioinmunoensayo y la cromatografía en capa fina dan resultados positivos hasta el cuarto día en orina.

En el género *Amanita* y no en *Galerina*, se han aislado unos heptapéptidos (falotoxinas) en baja proporción; son hepatotóxicos, pero no parece que contribuyan a la patogenia de la intoxicación. De hecho, apenas se absorben por vía oral, aunque podrían ser responsables del cuadro gastroenterítico inicial. Las virotoxinas y la falolisina (proteína hemolítica termolábil y sensible a los enzimas digestivos) juegan un escaso o nulo papel en la intoxicación humana.





**Figura 6.10.** *Amanita phalloides*. Sombrero verdoso que puede volverse blanco. Láminas libres y blancas. Pie floculoso con anillo. (Cortesía del Dr. M. García Rollan).

### ***Toxicocinética de las amatoxinas***

Las amatoxinas se absorben a nivel intestinal y alcanzan el hígado y la circulación general por vía portal. Se eliminan por bilis, reabsorbiéndose nuevamente a nivel intestinal, con lo que se establece una circulación enterohepática. La absorción a nivel hepático es directamente proporcional a la concentración en el medio; se ha demostrado que la toxina se localiza en las áreas periportales y junto a las ramas venosas portales.

Las amatoxinas circulan en sangre de forma libre, sin unirse a proteínas. Se eliminan por vía renal rápidamente, en un 80-90% desde las primeras horas de la ingesta, pudiéndose encontrar en orina incluso antes del inicio de la sintomatología. Los niveles van disminuyendo progresivamente y son detectables hasta las 72-96 horas. Se excretan por leche materna y atraviesan la barrera placentaria con el subsiguiente desarrollo de hepatitis tóxica en el feto.



**Figura 6.11.** *Lepiota ignivolata*. Sombrero blanco convexo con una umbilicación marrón. Olor desagradable. (Cortesía del Dr. R. Phillips, Londres).

### ***Mecanismo de acción de las amatoxinas***

Las amatoxinas, a concentraciones muy bajas —aproximadamente de 10 ng/ml—, compiten con la enzima ARN polimerasa II, uniéndose a su subunidad SB3. De esta forma, se bloquea el ARN mensajero con la subsiguiente inhibición de la transcripción del ADN a ARN y cese de la síntesis proteica.

Por este mecanismo de acción se explica el que todas las células nucleadas del organismo sean sensibles a las amanitinas. Ahora bien, la toxicidad se manifiesta especialmente sobre determinados tipos celulares, como el hepatocito (se acumulan sobre todo en su núcleo), el enterocito y las células epiteliales de los túbulos proximales renales, por la posibilidad de penetración de las toxinas en su interior y en su ritmo metabólico. Además, si aparecen alteraciones hidroelectrolíticas, como hipovolemia y deshidratación, es frecuente que se desarrolle un síndrome de insuficiencia hepatorrenal por mecanismo indirecto. Las células endoteliales y los macrófagos apenas se afectan.

## **Clínica**

El síndrome faloidiano va a transcurrir en cuatro periodos:

1. *Período de latericia*. Suele oscilar entre 8-15 h, pero clásicamente se acepta que es superior a las 6 h. Los intervalos más largos corresponden a los casos más leves. Esta fase se debe a la existencia de reservas proteicas en las células, que suplen el bloqueo enzimático de la amatoxina durante un tiempo.

2. *Fase coleriforme*. En este periodo el intoxicado acude al servicio de urgencias. Dura unas 48 horas (promedio 1-5 días) y se caracteriza por un cuadro de gastroenteritis grave con diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal; deshidratación, acidosis metabólica, oliguria e hipoglucemia. Si no se procede a una rápida rehidratación puede desencadenarse insuficiencia renal prerrenal por la hipovolemia. Las pruebas de funcionamiento hepático son normales.

3. Aproximadamente a las 48 h de la ingestión y en parte por el tratamiento sintomático y la reposición de líquidos, se produce una *mejoría transitoria*.

4. *Fase de agresión visceral*. Al cuarto día, tras un periodo preictérico con aumento de las transaminasas, el paciente empeora y aparece una hepatitis tóxica con afectación del estado general, subictericia, hepatomegalia blanda y dolorosa y, en ocasiones, coagulopatía de consumo. Tardíamente puede presentarse insuficiencia renal por tubulopatía tóxica. En la analítica se aprecian datos de afectación hepática: hiperbilirrubinemia, elevación de las transaminasas, acidosis, hipoglucemia, hiponatremia, hipokaliemia y alargamiento del tiempo de Quick. A veces: aumento de insulina, péptido C y calcitonina, con hipocalcemia y disminución de la tiroxina.

El restablecimiento de la función hepática (días 5 o 6) se indica por la recuperación de la actividad protrombínica. En las formas más graves se presenta encefalopatía hepática que puede llegar al coma, ascitis, fracaso renal, síndrome de distrés respiratorio y muerte entre el día 6 y 9 después de la ingesta. En algunos casos pueden encontrarse signos meníngeos, anisocoria y miosis, precediendo a las convulsiones y al coma.

## **Tratamiento**

1. Establecer una *rehidratación* para mantener el equilibrio hidroelectrolítico. Se deben reponer líquidos por vía endovenosa con soluciones salinas y glucosadas, a la vez que se monitorizan los electrolitos, corrigiendo la hipokaliemia y la acidosis metabólica. Control de constantes vitales (ritmo cardíaco y respiratorio), presión venosa y diuresis.

2. *Desintoxicación* del organismo, evitando la absorción de las toxinas e incrementando la eliminación de las ya absorbidas.

Con objeto de evitar la absorción de las amanitinas, debe colocarse una sonda nasogástrica o nasoduodenal con aspiración continua y administración periódica de carbón activado (50 g/4-6 h) y un purgante salino (sulfato sódico). Es útil la descontaminación hasta 4 h postingesta. Las diarreas que se presenten no deben ser abolidas.

Para incrementar la eliminación, y a la vez evitar el daño renal, debe forzarse una diuresis neutra (3-4 ml/kg/h de orina durante el primer día) que se mantendrá hasta el cuarto día.

En los casos graves se han de asociar métodos de depuración extrarrenal como la hemoperfusión con carbón activado. Esta técnica sólo es eficaz en las primeras 24-48 h de la intoxicación ya que las toxinas permanecen poco tiempo en el suero. Está especialmente indicada en pacientes que no toleran grandes sobrecargas hídricas y que han ingerido dosis letales.

3. *Tratamiento sintomático.* En caso de insuficiencia hepática se requiere esterilización intestinal (neomicina 1 g/6 h oral) y una dieta pobre en proteínas. Las alteraciones de la coagulación, hipoprotrombinemia e hipofibrinogenemia, se corregirán con vitamina K (50-100 mg/día por vía endovenosa) y plasma fresco. Asimismo, se aplicará el tratamiento de la afectación renal o respiratoria correspondiente.

La principal indicación para el trasplante hepático ortotópico es el descenso de la actividad de protrombina (niveles inferiores al 10 %) sólo en parte corregible. Otras posibles indicaciones serían: acidosis metabólica, hipoglucemia, hipofibrinogenemia, aumento del amonio sérico, seguido de una elevación marcada de las transaminasas, encefalopatía hepática, ictericia importante, hemorragia gastrointestinal e insuficiencia renal inicial. A diferencia de otras enfermedades hepáticas, como la hepatitis viral fulminante, los niveles de bilirrubina o azoemia no han constituido indicaciones válidas para el trasplante para la mayoría de autores. Por los estudios cinéticos, el hígado trasplantado no tendría riesgo de toxicidad por las amanitinas una vez transcurridos cuatro días de la ingesta. La supervivencia es alta, siendo el principal problema el rechazo del órgano.

4. *Tratamientos en experimentación.* Aunque su eficacia no ha sido corroborada completamente, existen una serie de fármacos que se han empleado con distinto éxito en la intoxicación ciclopeptídica.

Para impedir la entrada de amanitinas al hepatocito se puede emplear penicilina G sódica, 300.000-1.000.000 U/kg/día, por vía endovenosa, en administraciones fraccionadas cada 6 h. Aparentemente, también incrementa la excreción renal de las toxinas al desplazarlas en su unión a proteínas plasmáticas.

La silibinina (silibina, silimarina o veratrina) interrumpe la circulación enterohepática e inhibe el sistema de transporte de las toxinas en la membrana

del hepatocito. Se presenta en ampollas de 5 ml con 75 mg de principio activo (Legalón Sil®, suministrado por el departamento de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad y Consumo). Se administra disuelto en 250 ml de suero glucosado en perfusión de 2 h, 20-50 mg/kg/día en cuatro administraciones o 750 mg/6 h, vía endovenosa. Se puede administrar por vía oral —1,4-4,2 g/día— durante 4 días, pero no es útil si el paciente tiene vómitos o está recibiendo, como es preceptivo, carbón activado. Puede ocasionar hipertermia.

El ácido tióctico (Thioctacid®, ampollas de 40 mg o cápsulas de 50 mg) parece útil una vez finalizada la depuración extrarrenal, aunque no se ha demostrado su eficacia. Se administra por vía endovenosa, disuelto en suero glucosado, a dosis de 50-150 mg/6 h durante 5 días o más. Si aumentaran las transaminasas o apareciese encefalopatía se aumentará la dosis a 300-500 mg/día.

En pacientes muy graves se ha visto que la mejoría con el empleo de pautas de inhibición competitiva, especialmente si van asociadas a métodos de eliminación extrarrenal, es superior al uso aislado de la plasmaféresis.

El kutkin es una mezcla de glucósidos y de kulkósido extraídos de las raíces de la planta india *Picrorhiza kurroa* y que presentan propiedades hepatoprotectoras. Se ha utilizado en las intoxicaciones por tetracloruro de carbono y galactosamina. Su eficacia fue similar a la silibina en ratones que ingirieron *Amanita phalloides*.

La aucubina se extrae de las hojas de *Aucuba japonica*; es un glucósido iridoide eficaz a nivel experimental.

La cimetidina, inhibidor de la citocromo P<sub>450</sub>, podría ser una alternativa, aunque faltan pruebas concluyentes en seres humanos.

La N-acetilcisteína administrada de forma única no fue eficaz como protectora hepática en ratones.

Recientes estudios apuntan a un futuro uso de la inumoterapia con anticuerpos anti-amanitina.

### **Pronóstico**

La mortalidad por síndrome ciclopeptídico es alta (5-20 %) en la actualidad. Los casos más benignos, sin afectación hepática, evolucionan sin secuelas; el 5% de los casos graves que sobreviven desarrollan hepatitis crónica activa mediada por inmunocomplejos, cirrosis biliar o polineuropatía mixta.

Los datos que ofrecen una orientación pronóstica al ingreso son:

- Especie de las setas ingeridas (el género más tóxico es *Lepiota* y el menos *Galerina*) y cantidad de las mismas en relación al peso corporal.
- Edad. En los niños es más grave.

- Periodo de incubación. Es más largo, superior a las 15 horas, en los casos más leves, aunque no todos los autores coinciden en la trascendencia de este parámetro.
- Presencia de ictericia, hipoglucemia y coma.
- Insuficiencia renal inicial. Empeora el pronóstico.
- Disminución de la actividad protrombínica. La precocidad y la celeridad de este descenso es el parámetro más valioso. Los niveles de aminotransferasas no parecen ser un indicador pronóstico útil.
- Concentración urinaria de amanitinas al ingreso. Valores entre 120-700 ng/ml el primer día se asocian a intoxicaciones graves.
- Otros datos: hemorragia gastrointestinal, factor V <10%, acidosis láctica, hipoglucemia, bilirrubinemia >25 mg/dl.

En caso de presentarse signos de fracaso hepatocelular severo, el parámetro más útil para predecir la necesidad del trasplante hepático es la determinación de la tasa de antitrombina III: su descenso acusado y precoz se aprecia en las formas más graves, siendo su significado similar al descenso de la tasa de Quick.

Merece la pena recordar que, ante el diagnóstico de sospecha de una intoxicación por amanitinas (presentación de un cuadro gastrointestinal a las 6-24 horas de la ingesta), es prioritario y obligado el ingreso para tratamiento inmediato con rehidratación, diuresis forzada y aspiración digestiva, además de valorar a las otras personas que ingirieron las setas, aunque, aún, no tengan síntomas.

## PREVENCIÓN DE LAS INTOXICACIONES POR SETAS

Algunas de las recomendaciones generales que se suelen dar para prevenir las intoxicaciones por setas son:

1. Conocer bien las setas venenosas sin fiarse únicamente de la práctica, porque algunas pueden parecerse a las comestibles y sólo diferenciarse en las esporas. A pesar de ser útiles los cursillos y manuales de divulgación, la micología es muy amplia y compleja, por lo que es importante aprender a diferenciar al menos las más venenosas: *Amanita phalloides*, *Amanita verna*, *Amanita virosa*, *Galerina marginata*, *Lepiota*, *Cortinarius*, *Gyromitra esculenta*, *Paxillus involutus* y *Entoloma liuidum*.
2. No coger setas alteradas por la edad, parásitos, heladas o lluvias, como tampoco las que crecen en vertederos, cercanías de fábricas o lugares con tráfico.

3. Evitar consumir *Agaricus* (champiñones silvestres) y los tubos himeniales desarrollados de las setas.
4. No dejar especímenes tóxicos cerca de los comestibles.
5. No permitir que los niños manipulen las setas.
6. Revisar todos los ejemplares y tirar los trozos sueltos difíciles de identificar.
7. No comer especies mezcladas, ni setas crudas o poco cocinadas.
8. No ingerir más de 250 g de setas a la semana. Dejar algún ejemplar en el frigorífico por si fuera necesario estudiarlo.
9. No comer setas no identificadas perfectamente.

## ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN LA INTOXICACIÓN POR SETAS

Ante un cuadro gastrointestinal agudo o neurológico e ingesta reciente de setas, los primeros pasos a llevar a cabo son:

1. Tratamiento de soporte.
2. Vigilar el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base.
3. Hidratación parenteral si hay hipovolemia moderada o severa.
4. No administrar espasmolíticos para los síntomas gastrointestinales.
5. Tratamiento del cuadro neurológico.
6. Obtener las setas para su identificación.
7. No dar el alta para seguimiento domiciliario hasta que no se haya excluido la posibilidad de intoxicación potencialmente letal.

De acuerdo con el *período de incubación*:

a) *Corto* (minutos-2 horas).

1. Emesis/lavado gástrico + carbón activado + purgante salino (si el paciente no presenta diarreas).
2. Atropina si hay síntomas colinérgicos pronunciados.
3. Sedación si presenta alucinaciones.
4. Tratamiento de la hipotensión.
5. Identificación de la seta.
6. Tratamiento de apoyo.

Recuperación en 2-24 h.

b) *Largo* (> 2-3 h).

1. Aspiración gastroduodenal intermitente, carbón activado (por sonda, cada 4 horas cuando la ingesta fue en las 24 horas previas) y pur-

gante salino con la primera toma del carbón activado si no tiene diarrea.

2. Hidratación con solución salina y glucosada.
3. Estudio frecuente de la función hepatorrenal, equilibrio ácido-base, electrolitos, glucosa y factores de coagulación (fibrinógeno, protrombina).
4. Obtener ácido tióctico.
5. Dar penicilina G sódica (250 mg/kg/día, por vía endovenosa continua), complejo de vitamina B y vitamina K (40 mg/día, intramuscular); piridoxina (25 mg/kg, endovenosa) para los síntomas neurológicos.
6. Considerar la administración de esteroides (dexametasona: 20-40 mg/día, endovenoso).
7. Identificación de la seta:
  - a) Seta productora de *amatoxinas*:
    - Ácido tióctico (75 mg/6 h, endovenoso).
    - Dejar de administrar piridoxina.
    - Considerar la posibilidad de exanguinotransfusión o hemoperfusión con carbón activado.
    - Hemodiálisis para la insuficiencia renal.
    - Tratamiento de soporte en UCI hasta que se normalice la función hepatorrenal. Corregir las alteraciones de la coagulación y de la glucemia.
  - b) Seta productora de *giromitrinas*.
    - Seguir con piridoxina, hasta 15-20 g/día en casos graves.
    - Dejar de administrar penicilina y esteroides.
    - Tratamiento de apoyo hasta la recuperación.

## BIBLIOGRAFÍA

- Barbato MP. Poisoning from accidental ingestión of mushrooms. *Med J Aust* 1993; 158: 842-847.
- Benjamin DR. Mushroom poisoning in infants and children: the *Amanita pantherina/muscaria* group. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30:13-22.
- Blackman J. Clinical approach to toxic mushroom ingestión. *J Am Board Fam Pract* 1994; 7:31-37.
- Bouget J, Bousser J, Pats B *et al*. Acute renal failure following collective intoxication by *Cortinarius orellanus*. *Intensive Care Med* 1990; 26:506-510.
- Cappell MS, Hassan T. Gastrointestinal and hepatic effects of *Amanita phalloides* ingestión. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15:225-228.



- Castiella A, Arenas JJ. Utility of silymarin in the cyclopeptide syndrome. *J Hepatol* 1994; 21:1148-1151.
- Castiella A, López Domínguez L, Txoperena G. Indication for liver transplantation in *Amanita phalloides* poisoning. *Presse Med* 1993; 22:177.
- Ghang IM, Yamaura Y. Aucubin; a new antidote for poisonous *Amanita* mushrooms. *PhytotherRes* 1993; 7:53-56.
- Chen N, Bowles MR, Pond SM. Polyclonal amanitin-specific antibodies: production and cytoprotective properties in vitro. *Biochem Pharmacol* 1993; 46:327-329.
- Christen Y, Minazio P, De Moerloose P. Monitoring of haemostatic parameters in five cases of *Amanita phalloides* poisoning. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4:627-630.
- Delpech N, Rapior S, Cozette AP *et al.* Outcome of acute renal failure caused by voluntary ingestion of *Cortinarius orellanus*. *Presse Med* 1990; 19:122-124.
- Delpech N, Rapior S, Donnadiou P *et al.* Voluntary poisoning by *Cortinarius orellanus*: usefulness of an original treatment after determination of orellanine in the biological fluids and tissues. *Nephrologie* 1991; 12: 63-66.
- Ducros J, Labastie J, Saingra SA. Supplementary case of *Amanita próxima* poisoning as the origin of acute renal insufficiency. *Nephrologie* 1995; 16: 341.
- Ellenhorn MJ. *Medical toxicology, diagnosis and treatment of human poisoning*. Ed Elsevier, New York, 1997.
- Evodokimova GA, Mozgova NP. Accumulation of copper and nickel by soil fungi. *Microbiólogo* 1991; 60:550-554.
- Feinfeld DA, Mofenson HC, Caraccio T *et al.* Poisoning by amatoxin-containing mushrooms in suburban New York-report of four cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32:715-721.
- Floersheim GL, Bieri A, Koeking R *et al.* Protection against *Amanita phalloides* by the iridoid glycoside mixture of *Picrorhiza kurroa* (kutkin). *Agents Actions* 1990; 29:386-387.
- García Rollán M. *Setas venenosas. Intoxicaciones y prevención*. Madrid, Ed Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990.
- Granda MJ, Clavera I, García CR *et al.* *Amanita virosa* poisoning. *An Med Interna* 1994; 11:309-310.
- Ginestal Gómez RJ. *Libro de texto de Cuidados Intensivos*. Madrid, Ed Libro del Año SL, 1991.
- Gossel TA, Bricker JD. *Principles of clinical toxicology*. 3<sup>rd</sup> Ed New York, Raven Press, 1994.
- Haddad LM, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1990.
- Hanrahan JP, Gordon MA. Mushroom poisoning. *JAMA* 1984; 251:1057-1061.
- Holmdahl J, Blohme I. Renal transplantation after *Cortinarius speciosissimus* poisoning. EAPCCT, XV Congress, Istanbul, Turkey, May 24-27, 1992.
- Hubenova A, Stankova E. Some recent problems in *Amanita phalloides* poisoning. EAPCCT, XV Congress, Istanbul, Turkey, May 24-27, 1992.
- Jaeger A, Jehl F, Flesch F *et al.* Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31:63-80.

- Kelker MJ, Alexander NM. Endocrine hormone abnormalities in *Amanita* poisoning. *Clin Toxicol* 1987; 25:21-37.
- Koppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicol* 1993; 31:1513-1540.
- Kysilka R, Wurst M. A novel extraction procedure determination in mushroom samples. *Planta Medica* 1990; 6:327-328.
- Ladrón De Guevara J, Moya V. *Toxicología médica, clínica y laboral*. Madrid, McGraw-Hill, Interamericana de España, 1995.
- Lallana T, Martínez R, Cabrera R, Sancho M. Los antidotos y otros productos antitóxicos. Madrid, Ed. Cabrera J, ELA, 1994.
- Lambert H, Larcan A. Intoxications par les champignons. *Ene Med Chir* 1989; 3:6077.
- Lampe KF, Ammirati J. Human poisoning by mushroom in the genus *Cortinarius*. *Me ILVainea* 1990; 9:12-25.
- Lang WF, Li DD, Zhou JH *et al.* Relation of IL-2, IL-3 and IL-4 with allergic asthma induced by spores of mushroom (*Pleurotus sapidus*). *Biomed Environ Sci* 1993; 6:281-285.
- Leoni G, Ferreri B. Guía del buscador de setas. Ed. Vecchi, 1993.
- Leray H, Canaud B, Andary *Cetal.* *Amanita próxima* poisoning: a new cause of acute renal insufficiency. *Nephrologie* 1994; 15:197-199.
- Meunier B, Messner M, Bardaxoglou E *et al.* Liver transplantation for severe *Lepiota helveola* poisoning. *Liver* 1994; 14:158-160.
- Meunier BC, Camus CM, Houssin DP *et al.* Liver transplantation after severe poisoning due to amatoxin-containing *Lepiota*. Report of three cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33:165-171.
- Michelot D, Tebbett I. Poisoning by members of the genus *Cortinarius* - a review. *Mycol Res* 1990; 94: 289-298.
- Michelot D, Toth B. Poisoning by *Gyromitra seulpta*. A review. *J Appl Toxicol* 1991; 11:235-243.
- Michelot D. Poisoning by *Coprinus atramentarius*. *Nat Toxins* 1992; 1:73-80.
- Nagy I, Pogatsa Murray G, Zalanyi S Jr *et al.* *Amanita* poisoning during the second trimester of pregnancy. A case report and review of the literature. *Clin Investig* 1994; 72:794-798.
- Oteo JA, Grandival R, Olarte A. Reacción disulfiram-like por ingesta de hongos. *Rev Clin Esp* 1989; 184:394-395.
- Pacioni G. Guía de hongos. Toledo, Ed. Grijalbo, 1982.
- Piering WF, Bratanow N. Role of the clinical laboratory in guiding treatment of *Amanita virosa* mushroom poisoning: report of two cases. *Clin Chem* 1990; 36:571-574.
- Pinson CW, Daya MR, Benner KG *et al.* Liver transplantation for severe *Amanita phalloides* mushroom poisoning. *AmJSurg* 1990; 159:493-499.
- Piqueras J, Durán-Suarez J, Massuet L *et al.* Mushroom poisoning; therapeutic apheresis or forced diuresis. *Transfusión* 1987; 27:116-117.
- Piqueras J. Setas. En: *Toxicología Clínica*. Marruecos Sanz J, Nogué Xarau S, Nolla Sala J (eds). Barcelona, Springer Verlag Ibérica, 1993.

- Ponikvar R, Drinovec J, Kandus A *et al.* Plasma exchange in management of severe acute poisoning with *Amonita phalloides*. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:327-329.
- Ramírez P, Parrilla P, Sánchez Bueno F *et al.* Fulminant hepatic failure after *Lepiota* mushroom poisoning. *J Hepatol* 1993; 19:51-54.
- Scheurlen C, Spannbrucker N, Spengler U *et al.* *Amonita phalloides* intoxications in a family of russian immigrants. Case reports and review of the literature with a focus on orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol* 1994; 32; 399-404.
- Schwartz RH, Smith BM. Hallucinogenic mushrooms. *Clin Ped* 1988; 27:70-73.
- Vanden Hoek TL, Erickson T, Hryhorczuk D *et al.* Jack ó Lantern mushroom poisoning. *Ann Emerg Med* 1991; 20:551-561.
- Wright N, Malloch D, Jalali S. *Amonita* poisoning: 2 case reports and discussion of management. EAPCCT, XV Congress, Istanbul, Turkey, May 24-27, 1992.

## ***Animales ponzoñosos de la fauna española***

CANO A, MENCÍAS E

En el Servicio de Información Toxicológica (SIT) se registran al año una media de 1,83% de casos significativos debidos a picaduras y mordeduras de animales. Tomando como referencia 1991, son los escorpiones los que dan lugar a más llamadas, el 39,57%, seguidos por los reptiles (27,8%) y por los animales marinos (9,63%); el resto de las consultas registradas por este concepto en ese año, un 23%, correspondieron a diversos tipos de artrópodos.

Dichas consultas fueron realizadas en el 83,24% de los casos por personal sanitario, bien desde un Centro de Salud (34,59%) o desde un hospital (43,24%).

Estos datos no recogen la realidad de este tipo de intoxicaciones, ya que sólo comprenden aquellos casos que precisan algún cuidado especial, bien sea por las características del veneno animal, bien por las características particulares del individuo (alérgico, inmunodeprimido, lactante, etc.).

Podemos clasificar a los animales venenosos en varios grupos, y lo haremos conforme a los géneros a que pertenezcan, agrupándolos en los siguientes apartados:

- |                        |                          |
|------------------------|--------------------------|
| 1. Reptiles.           | 3. Anfibios.             |
| 2. Artrópodos:         | 4. Animales marinos:     |
| 2a) Insectos.          | 4a) Invertebrados.       |
| 2b) Arácnidos.         | — Celentéreos.           |
| — Escorpiones.         | — Equinoideos.           |
| — Arañas y tarántulas. | 4b) Vertebrados (peces). |
| — Garrapatas.          | — Arañas de mar.         |
| 2c) Miriápodos.        | — Rayas.                 |

Sólo haremos hincapié en los animales que, con más frecuencia, producen picaduras y mordeduras en nuestro país, destacando los que más consultas han motivado en el SIT y descartando muchos otros que no existen en nuestras latitudes.

## REPTILES

Existen más de 2.700 especies de serpientes en el mundo, de las cuales sólo hay 27 en Europa y no todas ellas son venenosas; en España contamos con cinco de estas últimas, y de estas cinco, tres corresponden a la familia *Viperidae* y dos a la *Culebridae*.

Las especies de *Viperidae* son: *Vípera aspis* o víbora áspid, *Vípera berus*, víbora común europea o víbora péliade, y *Vípera latastei* o víbora hocicuda, con la subvariedad de *V. latastei gaditana*. Estas víboras <sup>1</sup> son animales tímidos, de hábitos crepusculares, que sólo atacan al hombre cuando se encuentran acorraladas, sin salida o son pisadas accidentalmente. Para morder disparan su cabeza y cuello a gran velocidad; las huellas del mordisco suelen ser dos incisiones paralelas de 2 mm de longitud y separadas más de 6 mm. Suelen habitar en zonas relativamente secas, con hojarasca, rocosas y no demasiado soleadas. Ante la presencia del hombre suelen recurrir a la huida y rara vez le hacen frente.

En la familia *Culebridae* contamos con *Macroprotodon cucullatus* o culebra de cogulla, que se localiza en toda la Península e islas Baleares, y *Malpolon monspessulanus*, culebra de Montpellier o culebra bastarda <sup>2</sup>, presente en toda España, a excepción de La Coruña, Asturias, Cantabria y País Vasco. Éstas son más agresivas, concretamente *Malpolon monspessulanus* que antes de atacar produce fuertes silbidos intimidatorios; sin embargo, cuando muere, la inyección del veneno se ve dificultada por la posición de sus «colmillos», situados en la parte posterior de la arcada dentaria superior. Las huellas del mordisco son puntiformes y distanciadas entre 1 y 1,8 cm. Es la serpiente más grande de Europa; puede medir entre uno y dos metros, a veces, incluso, tres. El habitat de las culebras es más amplio que el de las víboras, ya que viven también en ambientes húmedos. Existe también en España una subespecie de *Natrix natrix* o culebra acuática de collar, la *Streptophora*, que es relativamente venenosa; ante la presencia humana tiende a huir, pero en ocasiones hace frente al hombre, incluso se han dado casos de ataque a niños pequeños.

La inyección del veneno se produce por la mordedura que se origina al intentar coger estos reptiles, pero también se puede dar de manera imprevista, accidental. Sólo es probable que se produzca en los meses de verano, ya que hibernan. Por lo general, este tipo de mordeduras son frecuentes y graves en al-

---

<sup>1</sup> La víbora áspid (denominada «escurro» en catalán y «suge» en euskera) tiene su habitat en las regiones pirenaicas; la víbora común europea (llamada en Euskadi «suge-gorri») en la cornisa cantábrica (Galicia, Asturias, Cantabria y País Vasco), y la víbora hocicuda en el resto de España (conocida en Cataluña también como «escurcó», al igual que la áspid), faltando donde moran las otras. En la cornisa cántabra existe la víbora de Seoane (*Vípera seoanei*), que ha sido considerada, hasta hace poco, una subespecie de la víbora europea.

<sup>2</sup> También es conocida como «serp verda» en Cataluña, «suge» en Euskadi y «cobra» en Galicia.

gunas zonas geográficas, pero afortunadamente la mortalidad es escasa, estando por debajo del 1%. La gravedad de la mordedura está en relación con la potencia del veneno y cantidad del mismo, y con el peso, patología previa, localización de la mordedura y reacción psicológica de la persona afectada. Siendo, lógicamente, más grave en niños y aún más en lactantes; puede ser peligrosa en ancianos y personas inmunodeprimidas. También dependerá del tipo de mordedura, esto es, si la intención es la de «cazar» inyecta una gran cantidad de veneno, y si sólo es de «defensa» o «aviso» inyecta poco o ningún veneno (mordedura seca) y el objeto de la misma es la intimidación con el fin de huir; este segundo tipo es el que suelen emplear las serpientes cuando muerden al hombre. Esta posibilidad se debe a la acción que ejerce el músculo temporal al oprimir las glándulas venenosas, por lo que probablemente menos del 50% de las mordeduras se asocian a la inyección, propiamente dicha, del veneno.

Tras la mordedura sueltan rápidamente a la víctima. La vía de exposición es intra o subcutánea; raramente es intramuscular. El veneno no puede penetrar a través de la piel intacta.

El veneno inyectado es una mezcla de proteínas enzimógenas y tóxicas, como enzimas proteolíticas, hialuronidasa, fosfolipasa A<sub>2</sub>, peptidohidrolasas, fosforodiesterasas y L-amino ácido oxidasas. También contiene carbohidratos, aminoácidos, polipéptidos tóxicos y metaloproteínas. La hialuronidasa facilita la difusión local del veneno. Las enzimas proteolíticas lesionan las estructuras tisulares subcutáneas, incluyendo el endotelio capilar con fuga de plasma y eritrocitos. La liberación de histamina, serotonina, bradicinina y prostaglandinas da lugar a efectos sistémicos. La presencia de hialuronidasa, junto a fosfolipasas y otras sustancias alergógenas, ha sido responsable de la alergenicidad que se ha detectado en algunos sujetos que han sido mordidos más de una vez por un mismo tipo de reptil, habiéndose detectado IgE específica al veneno de *Vipera aspis*.

La presencia de fosfolipasas y hialuronidasa en el veneno de las serpientes son la causa, junto a otras sustancias, de producción de alergenicidad en las personas alérgicas al veneno de las avispa y abejas.

Cuando inyectan veneno, la cantidad introducida suele ser de 4-5 mg por mordedura de *V. aspis* y de 3 mg por mordedura de *V. berus*, siendo este último menos activo, al igual que el de *V. latastei*. Esta última adopta hábitos arborícolas al final del verano y puede morder entonces la cabeza y el cuello. También hay que tener en cuenta que las crías de *V. aspis* nacen en el mes de julio y las de *V. berus* entre agosto y septiembre, con un tamaño inferior a 20 cm, teniendo capacidad para inyectar veneno en caso de mordedura.

## CLÍNICA

a) Síntomas locales. La huella de la mordedura se traduce por una lesión donde pueden observarse dos pinchazos, separados entre sí 6/10 mm. Dolor inmediato y de intensidad variable en el lugar de la mordedura. A los 15-30 min aparece una zona equimótica y al cabo de una hora surge un gran edema centrípeto que, progresando en las 48-72 h posteriores, se extiende hasta la raíz del miembro afectado. El dolor secundario al desarrollo del edema es, con frecuencia, intenso y provocado por los movimientos y el contacto. La tumefacción puede ser extensa y afectar no sólo al miembro, sino también las partes adyacentes al tronco. Secundariamente puede producirse necrosis, casi siempre superficial, en la zona mordida. La regresión de la inflamación es lenta y puede durar varias semanas. En los casos más graves pueden existir tromboflebitis y linfangitis.

b) Síntomas generales. Se producen manifestaciones digestivas con sialorrea, vómitos (a partir de los 5 min de la mordedura, que persisten hasta las 48 h), dolor abdominal (a veces imitando un abdomen agudo quirúrgico) y diarrea, a veces con incontinencia; mareos, cefaleas y tendencia al shock, cuyos signos incluyen debilidad, piel fría y sudorosa, sed intensa, confusión, disminución o pérdida de conciencia, cianosis, pulso débil o imperceptible e hipotensión, que pueden aparecer a los 10 min de la mordedura o desarrollarse dentro de las primeras 16 h del accidente.

El *shock* puede ser debido a:

1. Vasodilatación causada por la liberación de agentes vasoactivos endógenos (histamina, bradicinina).
2. Hipovolemia por plasmosis y diapedesis eritrocitaria a través del endotelio capilar dañado.
3. Pérdida de líquidos por vómitos, diarrea y sudoración.
4. Efecto específico sobre la regulación de la presión arterial a nivel central.

Las formas más graves no son frecuentes, pero se pueden producir en niños de corta edad, tras la mordedura con inyección intravascular de veneno o mordedura a nivel de cabeza o cuello. Estas formas presentan inflamación grave y extensa con situación de *shock* y aparición de hemorragias. En ocasiones puede producirse depresión neurológica, aunque es raro el coma. También pueden aparecer arritmias cardíacas, cefaleas, trastornos respiratorios y otra sintomatología de gravedad. Este cuadro suele durar 36 h en su evolución y con frecuencia desemboca en casos mortales.

Como síntomas respiratorios precoces puede presentarse broncoespasmo, inducido por liberación de histamina, o tumefacción de membranas mucosas

en faringe o tracto respiratorio superior. Edema de cara, labios, mejillas y lengua.

Como complicación puede producirse edema pulmonar tardío, especialmente en niños pequeños, cuando comienza a reabsorberse (a los 3-5 días) el fluido extra vascular. Se produce, así, una fase transitoria de sobrehidratación y los vasos pulmonares, vulnerables por el envenenamiento sistémico, no son capaces de resistirlo.

La asociación de los síntomas locales y generales determina tres grados:

Grado I: poca reacción local (+), ausencia de manifestaciones generales.

Grado II: notable reacción local (+++), náuseas, vómitos, alteraciones de la hemostasia, proteinuria y oliguria.

Grado III: reacción local muy extensa (++++), vómitos, rabdomiólisis, CID, insuficiencia renal aguda, neurotoxicidad e insuficiencia respiratoria.

## TRATAMIENTO

Es fundamental contar siempre con la identificación exacta del reptil, con objeto de saber si es venenoso o no. El tratamiento se realiza sobre el cuadro clínico que presenta el paciente y no sobre la posible letalidad del tóxico inyectado.

### *En el lugar de la mordedura:*

a) Constatar la realidad de la mordedura observando las incisiones de los colmillos.

b) Situar en posición de reposo a la víctima, tranquilizarle e inmovilizar la parte afectada en una postura cómoda. Quitar anillos, pulseras, reloj o toda prenda que pueda comprimir sobre el miembro. Sería aconsejable matar al animal (evitando ser mordido, y teniendo en cuenta que pueden morder hasta 30-60 min después de muertas, de forma refleja, incluso tras decapitación) para poderle transportar junto con el accidentado, con la finalidad de determinar el tipo de ofidio de que se trate, así como su peligrosidad. En la medida de lo posible no se debe aplastar la cabeza del mismo, pues ahí residen gran parte de las características morfológicas que le identifican.

c) Desinfección de la herida, utilizando antisépticos locales que no pigmenten la herida.

d) Colocación de una ligadura que comprima ligeramente el miembro afectado por la mordedura por encima del lugar de inyección del veneno. Esta técnica es efectiva en los 30 min posteriores a la mordedura, con objeto de retrasar la absorción del veneno. Dicho torniquete se podrá mantener como máximo dos horas, aflojándolo 30 segundos cada 10 min. En caso de mordedura en



cara, cabeza o cuello, se realizará una presión firme y uniforme sobre la herida para retardar la absorción del veneno. Las ligaduras deben realizarse con una banda elástica de 5-10 cm de ancho que imposibilite la circulación superficial pero no la profunda. Verificar, siempre, que haya pulso por debajo de la banda y quitarla si el miembro se torna azulado o se hincha en exceso. La ligadura debe quitarse lentamente para evitar una diseminación brusca y masiva del veneno y/o de los productos de digestión tisular que podrían dar lugar a *shock* cardiovascular.

e) La incisión de la zona mordida, que era aconsejada hasta hace poco, hoy es rechazada por la mayoría de los autores por inútil y peligrosa, ya que aumenta la superficie de difusión del veneno, los riesgos de infección y de necrosis. La succión sobre la herida se considera, hoy, también ineficaz ya que extrae poca cantidad de veneno y es peligrosa si se realiza con la boca, puesto que podría absorberse por lesiones existentes en la cavidad bucal.

f) La aplicación de frío sobre la zona es aconsejable ya que disminuye la difusión del veneno y la actividad de las enzimas responsables de la respuesta inflamatoria local; se aplicará mediante una bolsa de hielo o de hidrocoloide, protegiendo la piel del contacto directo. Se deben colocar toallas húmedas entre la bolsa criogénica y la piel para facilitar la transmisión del frío. La crioterapia va a dar lugar a una serie de sensaciones fásicas, que se producen en 5-15 min, y deben advertirse al paciente: sensación desagradable de frío, seguida de sensación de quemazón o dolor, para finalizar en una sensación de entumecimiento o analgesia local.

En la actualidad está contraindicada la aplicación subcutánea de vasoconstrictores, dado que aumentan la posibilidad de necrosis local y las complicaciones sobre la parte afectada.

g) Se trasladará inmediatamente al paciente a un centro hospitalario, en condiciones de absoluto reposo (el ejercicio muscular del miembro afectado aumenta el riego sanguíneo de dicha zona y puede producir una rápida distribución del veneno por todo el organismo), para valoración y tratamiento especializado, donde permanecerá en observación un mínimo de 24 h.

#### *Tratamiento a seguir en el centro sanitario:*

a) Limpieza de la herida, aplicación de antisépticos locales, profilaxis con antibióticos de amplio espectro (la infección generalmente es causada por anaerobios) y vacunación y profilaxis antitetánica (si el paciente no está inmunizado previamente).

b) Reposo funcional del miembro afectado y general del enfermo, frío moderado, analgésicos (no salicílicos) o sedantes.

Los cuadros hipotensivos se controlan con soluciones cristaloides y coloides endovenosas, y en caso necesario con adrenalina. La dopamina es útil para mantener una infusión continua (efectos alfa-adrenérgicos periféricos e inotrópicos).

c) Medir la circunferencia del miembro mordido cada hora (a nivel de la zona mordida y 10-20 cm por encima y debajo de esa zona, marcando con tinta los puntos sobre los que deben realizarse las mediciones). En caso de decidir la administración de suero antiofídico, estas medidas se tomarán cada 15 min durante su perfusión. El edema puede ir *in crescendo* hasta alcanzar su punto máximo a las 48-72 h de la mordedura.

Todo paciente mordido o con sospecha de mordedura debe quedar en observación hospitalaria un mínimo de 24 h. Todos los niños deben recibir atención a nivel hospitalario. El paciente debe ser hospitalizado si hay reacción local prominente o progresiva y/o si hay cualquier signo de envenenamiento sistémico.

d) Los antihistamínicos y corticoides han sido utilizados profusamente en casos de mordeduras por ofidios, a pesar de que no existen pruebas claras y evidentes de que sus efectos sean beneficiosos. En caso de que no se disponga de otras medidas terapéuticas es recomendable su utilización. Por el contrario, los corticoides están plenamente indicados para los accidentes alérgicos producidos frente al suero antiofídico.

e) Las reacciones de pánico o alarma catecolaminérgica que experimenta el paciente mordido pueden dificultar tanto la exploración como el tratamiento y evolución del mismo, motivo que puede requerir la administración de un placebo inyectable o terapéutica sugestiva para mitigar dicha sintomatología.

f) El desbridamiento o fasciotomía está justificado en presencia de edema compresivo del miembro afectado. Sin embargo, no es frecuente que se presente este tipo de edema en las mordeduras producidas por las víboras existentes en nuestra área geográfica (el edema local suele ser hemorrágico).

g) El uso de heparina podría estar justificado ante la aparición de graves alteraciones de la coagulación sanguínea (CID o tromboflebitis), con controles muy cuidadosos, aunque no se ha demostrado realmente su utilidad. Se puede considerar la administración profiláctica de heparina a bajas dosis en adultos que presentan tumefacción extensa, aunque la trombosis venosa profunda es infrecuente tras la mordedura de víboras.

h) El suero antiofídico <sup>3</sup> es el antídoto específico y constituye la terapéutica más eficaz ante las mordeduras por víboras. Sin embargo, en España práctica-

---

<sup>3</sup> El suero antiofídico (*Ipser Europe Pasteur*) proviene de caballos hiperinmunizados con venenos de las víboras áspid, común europea y amodites (*Serum Antiuenimeux Áspid, Berus y Amodytes*), por lo que puede dar lugar a reacciones alérgicas graves (tipo I y tardías como la enfer-

mente no se usa debido a la baja toxicidad del veneno de nuestras serpientes, llevando, además, aparejada la posibilidad de inducir una reacción alérgica aguda o, bien, enfermedad del suero.

La reacción alérgica aguda está mediada por IgE y puede ocurrir con la primera inyección. La enfermedad del suero está mediada por inmunocomplejos, variando su aparición entre unas horas e incluso días tras la administración del preparado, siendo dosis-dependiente.

Como indicaciones para la administración del suero antiofidio figuran:

- *Shock* circulatorio que responde pobremente al tratamiento o es recurrente.
- Empeoramiento o recurrencia de los síntomas gastrointestinales.
- Progreso evidente de la reacción local con afectación del tronco.
- Alteraciones circulatorias menos severas, asociadas a uno o más de los siguientes signos:
  - Leucocitosis ( $>20 \times 10^9$  cél/l).
  - Acidosis metabólica.
  - Aumento de CPK.
  - Hemolisis.
  - Cambios ECG.
  - Coagulopatía.
- Síntomas neurológicos, como depresión del SNC, parestias, etc.

Antes de proceder a su aplicación se realizarán pruebas para despistar una posible reacción alérgica y se tendrá el pleno convencimiento clínico de que la mordedura se ha acompañado de la inyección de veneno. El suero *únicamente* debe utilizarse en medio hospitalario (debe ser conservado entre  $-4^\circ$  y  $10^\circ \text{C}$ ) y bajo estrecho control médico en las mordeduras de grado III y en las de grado II cuando se compruebe que existen alteraciones hemostáticas.

El pretratamiento con corticoides y adrenalina, especialmente en pacientes alérgicos, no debe realizarse de forma rutinaria, siendo preferible disponer de forma inmediata de estos fármacos durante la infusión del antiveneno.

Las dosis de suero antiofidio a usar están en función de los signos, síntomas y hallazgos de laboratorio (ver prospecto del fármaco). Hay que tener en cuenta que las dosis de suero a utilizar en pacientes pediátricos serán iguales, o mayores aún, a las utilizadas en adultos.

El suero antiofidio debe administrarse por vía iv, diluido y en infusión. El ritmo inicial de infusión debe ser lento, para aumentarse hasta el punto de per-

---

medad del suero). Aunque no contiene antígenos contra el veneno de la víbora latastei, éste es muy parecido a los de las demás víboras, por lo que su aplicación puede ser también de utilidad en estos casos.

mitir que toda la dosis pase en 30-60 min. La dosis siempre es la misma, independientemente de la edad y peso del paciente. En caso de que la respuesta clínica sea insuficiente o recurran los síntomas se administrará de forma repetida el suero. El tratamiento tardío con el antiveneno tiene especial interés en caso de alteraciones de la coagulación.

Nunca inyectar el suero en un pie o en dedos. En caso de tener que recurrir a la administración im, por ser impracticable la vía venosa, debe inyectarse en el glúteo.

i) El tratamiento del resto de las manifestaciones será sintomático. Debe hacerse control de constantes, función renal y coagulación durante 12 h.

j) La hemodiálisis no tiene utilidad para extraer veneno, quedando su empleo limitado a los casos de fracaso renal.

*Observaciones.* En toxicología veterinaria se deben considerar similares los aspectos clínico-terapéuticos a los expresados con anterioridad.

## ARTRÓPODOS

### Insectos

Existe un gran número de insectos que inyectan veneno; otro número, aún mayor, pican pero no inyectan veneno. Por último, insectos como mosquitos, chinches, piojos y otros, pueden transmitir diversas enfermedades infecciosas por virus y bacterias.

En nuestro país, los insectos venenosos más frecuentes son la abeja doméstica (*Apis mellifica*), la avispa roja (*Vespula rufa*), la avispa común (*Vespa vulgaris*), *Vespula germanica*, el avispon {*Vespa crabro*}, el abejorro (*Bombus hortorum*) y ciertos tipos de hormigas como la hormiga roja chica (*Myrmica rubra laevinoides*) o la falsa hormiga u hormiga de terciopelo (*Mutilla europaea*) dentro de los himenópteros; la procesionaria del roble (*Thaumetopaea processionea*) y la procesionaria del pino (*Thaumetopaea pityocampa*) dentro de los lepidópteros; los mosquitos (*Theobaldia annulata* y *Culex pipiens*, principalmente) y el tábano de la lluvia (*Haematopoda pluvialis*) dentro de los dípteros; la carraleja o aceitera (*Meloë L.*) y la cantárida, abadejo o mosca de España (*Lytta vesicatoria*) entre los coleópteros.

La procesionaria se caracteriza por poseer unas glándulas urticariantes situadas en un mechón de pelos (urticantes) en la parte media de cada uroterguito y cuya secreción provoca irritaciones cutáneas peligrosas; particularmente se ven afectadas las mucosas.

## CLÍNICA

Leve, limitándose sólo a afectación local con dolor, hinchazón y enrojecimiento de la zona de la picadura, no siempre acompañada de prurito. Sólo existiría peligro cuando alguien fuese picado de manera múltiple, es decir, por varios insectos a la vez (p. ej., un enjambre de abejas) o bien cuando la picadura se produjera próxima a la glotis o en la misma (esto puede ocurrir al dormir con la boca abierta) produciendo edema de la misma con el consiguiente riesgo de asfixia. Los dípteros producen sólo una reacción habonosa pruriginosa.

El veneno de abeja contiene, entre otras sustancias, histamina, fosfolipasa A<sub>2</sub>, hialuronidasa, péptido MCD, tertiapina, apamina (neurotoxina) y melitina (veneno de membrana), siendo esta última la responsable de la mayoría de los efectos tóxicos. La picadura produce dolor e inflamación locales, hemólisis y aumento de la permeabilidad capilar, teniendo también una acción paralizante sobre las terminaciones nerviosas por inhibición de las colinesterasas y por salida del potasio intramuscular.

Existen personas alérgicas al veneno de estas picaduras en las que puede desarrollarse un cuadro clínico que puede ser de extrema gravedad. Ante cualquier síntoma sospechoso se precisa asistencia médica urgente; una sola picadura puede resultar fatal.

## TRATAMIENTO

- a) Limpieza y desinfección de la zona de la picadura.
- b) Extracción del aguijón cuando éste se haya introducido en la piel y permanezca en la misma (sobre todo en las picaduras de las abejas). Se hará con sumo cuidado, para no comprimir el aguijón provocando una mayor inyección del veneno, con unas pinzas finas, previamente desinfectadas, o con una hoja de afeitar por raspado.

Los pelos urticariantes de las orugas se pueden desprender con la ayuda de un esparadrapo o cinta adhesiva, a los que se fijan al situarlos sobre la zona de contacto.

- c) Aplicación de frío y antiinflamatorios locales.
- d) Mantener en reposo la zona de la picadura y el miembro afectado.
- e) No aplicar remedios caseros tales como barro, saliva, amoniaco y otros productos difundidos entre el vulgo. No son útiles, o lo son en menor medida que una buena crema antiinflamatoria que contenga antihistamínicos, y pueden ser, en ocasiones, más perjudiciales que beneficiosos.

## Arácnidos

Dentro de este grupo de animales, caracterizados entre otros aspectos por poseer ocho patas, en vez de las seis que tienen los insectos, hemos de destacar tres por su especial toxicidad: el escorpión, las arañas y la tarántula, si bien estos dos últimos los agruparemos por su relativa semejanza.

## Escorpiones

Los escorpiones forman parte de uno de los grupos de animales vivos más antiguos de los que subsisten hoy en la biosfera, ya que aparecieron hace más de 400 millones de años. Existen aproximadamente 650 especies, pero en España sólo existen dos tipos de escorpiones peligrosos <sup>4</sup>: el escorpión amarillo o común, también denominado alacrán (*Buthus occitanus*) o escorpión campestre, de color claro y tono amarillento, y el escorpión de cola amarilla, con aguijón terminal de color negro (*Euscorpius flavicaudius*); más pequeño, de color pardo o marrón oscuro, pero con la tonalidad más clara y viva. El primero de ellos puede llegar, en la edad adulta, a medir hasta 10 cm como máximo, aunque lo normal es que oscile entre los 4 y 6 cm. Los escorpiones del norte de África son más venenosos (*Androctonus australis* y especies relacionadas, *Buthus occitanus* y *Buthacus arenicola*).

El escorpión posee un largo abdomen, llamado «cola», levantado hacia adelante y sobre el céfalo-tórax, con una uña al final del mismo, por donde inyecta el veneno neurotóxico. Las picaduras son relativamente frecuentes en nuestro país aunque, dada la pequeña cantidad de veneno inyectado en cada picadura, rara vez producen sintomatología de gravedad. No todos los escorpiones segregan veneno de igual toxicidad, e incluso puede darse el caso de que haya picaduras sin inyección del veneno. Los principios activos de este veneno son serotonina, hialuronidasa, fosfolipasa A<sub>2</sub>, acetilcolinesterasa, histamina, fosfomonoesterasas, bradicininas y una toxina albuminosa que bloquea el cierre de los canales rápidos del sodio.

## CLÍNICA

Fuerte reacción local con dolor agudo en la zona de la picadura, inflamación y edema regional del miembro afectado, asociado a linfangitis, y eritema local que suele ceder a las 48 h. De forma excepcional puede provocar la aparición de trastornos neurológicos, que suelen manifestarse con agitación, inquietud, desorientación, midriasis, hipotensión, obnubilación y convulsiones. Todavía

---

<sup>4</sup> Otros escorpiones que habitan en España son *Euscorpius carpathicus*, que se encuentra en Baleares, y *Centruroides nigrescens* que, procedente de América, se ha aclimatado en Canarias.

son más raras las manifestaciones más graves, que, en todo caso, se darían en niños muy pequeños (lactantes), ancianos o adultos inmunodeprimidos y que consistirían en una grave depresión del SNC, con coma e incluso parada respiratoria.

Con frecuencia, la picadura provoca en el miembro afectado un gran edema, de carácter centrípeto y, en ocasiones, calambres musculares, temblores y parestesias, que se pueden acompañar de reacciones sistémicas con náuseas, vómitos, síntomas colinérgicos, hipotensión, fiebre, sudoración profusa, disnea y ansiedad. No hay que descartar que se puedan producir reacciones anafilácticas.

Los escorpiones de zonas tropicales son más tóxicos que los de nuestro medio y son capaces de provocar espasmo laríngeo, fibrilaciones musculares, convulsiones, hipertensión, insuficiencia renal, arritmias cardíacas y edema pulmonar que puede ser causa de grave insuficiencia respiratoria que acabe con la vida del paciente. Los dos tipos de escorpiones que existen en España no producen esta sintomatología, aunque pueden provocar graves reacciones alérgicas que complicarán el cuadro clínico y que requieren un tratamiento en medio hospitalario, incluso con suero específico <sup>5</sup>.

## TRATAMIENTO

*En el lugar del accidente:*

- a) Inmovilizar al individuo, en especial la zona de la picadura.
- b) Aplicar frío sobre el lugar de la picadura (a ser posible una bolsa de hielo); la vasoconstricción que produce retardará la absorción del veneno.
- c) Aplicar una banda constrictora que comprima tan sólo la circulación venosa superficial, sin influir en la circulación profunda del miembro afectado. En ningún caso es útil la aplicación de esta banda 30 min después de la inyección del veneno. Si la banda está correctamente aplicada, no debería suprimirse hasta la instauración de un tratamiento específico por personal sanitario, pero cuando se trate de personal no adiestrado se recomienda mantenerla 15 min y después cambiarla de lugar, dejando un corto periodo de tiempo el miembro sin la misma.
- d) No se recomienda la incisión en el lugar de la picadura porque conlleva más riesgo.

---

<sup>5</sup> En España se dispone del *Antiscorpion venom serum* de los laboratorios Pasteur Vaccins, que contiene inmunoglobulinas heterólogas específicas contra las picaduras de escorpión del medio, este y norte de África (especies *Leirus*, *Androctonus* y *Buthus*), comercializado por Sanofi Pharma y distribuido a través de «Medicamentos Extranjeros» (C/ Sinesio Delgado, 8, 28029 Madrid), del Ministerio de Sanidad y Consumo. También se pueden encontrar sueros específicos en algunos hospitales militares, así como en los principales zoológicos de nuestro país.

e) Sería recomendable empezar a instaurar tratamiento sintomático lo antes posible, sobre todo si el lugar donde se ha producido el accidente se encuentra a distancia considerable de cualquier centro sanitario o del médico más próximo. Para ello recomendamos la siguiente pauta:

- Fármacos antihistamínicos: administrados por vía oral en forma de comprimidos o tabletas.
- Corticosteroides: administración también por vía oral (aunque lo ideal sería su administración intramuscular). Puede administrarse algún corticoide de acción rápida, p. ej., Urbasón®, a dosis de 2 mg/kg de peso.
- Analgésicos-antiinflamatorios (p. ej., ácido acetilsalicílico) a dosis habituales.

#### *Tratamiento médico más específico en un centro asistencial:*

Suelen requerirse las siguientes medidas:

- a) Desinfección local.
- b) Control de las convulsiones con diazepam.
- c) Administración de gluconato calcico al 10% (5-10 ml) por vía iv lenta, para aliviar los calambres musculares.
- d) Administración de anestésicos locales o regionales para aliviar el dolor. Deben evitarse los derivados morfínicos, ya que pueden interaccionar con el tóxico animal. También es útil el uso de compresas frías para combatir el dolor.
- e) Puede ser necesaria la descompresión quirúrgica en caso de que el edema producido comprometa la circulación del miembro.

### **Arañas y tarántulas**

La mayoría de las 25.000 especies de arañas son consideradas venenosas, pero no existen en España arañas o tarántulas realmente peligrosas, tratándose en la mayor parte de las ocasiones de la araña de las bodegas (*Segestria sexoculata*), la araña marrón o araña de los rincones (*Loxosceles rufescens*), la argironeta o araña buzo (*Argyroneta aquatica*), la araña de jardín o epeira (*Epeira diadematus*) o la araña doméstica (*Tegenaria doméstica*), del género *Loxoceles*, que se encuentra en las habitaciones. La viuda negra (*Latrodectus tredecimguttatus*) se da en los campos de cultivo mediterráneos, en lugares húmedos y oscuros como garajes y bodegas y, a veces, en los lavabos. La tarántula (*Lycosa tarentulla* y *Lycosa radiata*), a la que se atribuyó la producción del tarantismo <sup>6</sup> con su mordedura, se encuentra en toda España, predominando en la costa mediterránea.

<sup>6</sup> Con este nombre se conocía una enfermedad de carácter nervioso que se manifestaba con



Suelen vivir en zonas no muy iluminadas y frescas, aunque no excesivamente frías. No acostumbran picar a seres humanos, excepto en casos extremos o cuando se ven amenazadas; las arañas raramente muerden más de una vez.

## CLÍNICA

La mordedura es poco peligrosa en general; en ocasiones, muerden sin soltar veneno. Un atento y minucioso examen del punto de la mordedura puede revelar dos pequeñas marcas, separadas entre sí de 1 a 10 mm.

El dolor suele aparecer pocos momentos después de la misma, acompañándose de una reacción inflamatoria local alrededor de una zona cianótica. Rara vez provocan más síntomas, como hinchazón del miembro afectado, dolor de cabeza, náuseas o dolores articulares.

La tularemia puede ser vehiculada por las arañas.

La tarántula, además de dar lugar a las manifestaciones histéricas del tarantismo, suele ocasionar edema localizado, levemente doloroso, aunque, a veces, puede dar lugar a eritema pruriginoso que evoluciona a escara necrótica, acompañándose raramente de sintomatología general (náuseas, vómitos, cefaleas, fiebre, etc.). Otra picadura de araña que puede producir escaras necróticas tras una pápula pruriginosa y dolorosa es la debida a la araña de los rincones.

La acción necrótica se debe a los diversos componentes del veneno como la fosfolipasa A, que actúa a nivel del endotelio, la esfingomielasa D y enzimas hemolíticas colaboradoras con la anterior.

La mordedura de la viuda negra produce intensa reacción local, con edema urticariforme y dolor que se puede acompañar de adenopatías regionales, y sintomatología general con síndrome muscarínico, calambres y contracturas musculares, disnea, hipertensión, angustia y, más raramente, conjuntivitis. La linfangitis es infrecuente.

## TRATAMIENTO

Aplicación de frío en la zona de la mordedura tras su limpieza y desinfección, corticoides y antihistamínicos de forma tópica, según la edad y evolución del paciente, y analgésicos contra el dolor de forma tópica, por infiltración o vía general. Dependiendo del tipo de araña incriminada en la mordedura habría que considerar una cobertura antitetánica.

---

movimientos convulsivos frenéticos a modo de corea histérica; la sudoración que provocaban dichos movimientos se suponía que eliminaba las toxinas capaces de producir la muerte.

No suelen revestir serio peligro y rara vez requieren un tratamiento médico más extenso, aunque en el caso de que apareciese un aracnoidismo necrótico estaría indicado el tratamiento quirúrgico para limpiar la zona necrótica. Estas mordeduras necrotizantes conllevan un tratamiento controvertido con antibióticos, corticoides, antihistamínicos, fasciotomía, dextrano de bajo peso molecular, dapsona, fentolamina y heparina. Precisan reposo funcional con el miembro elevado y requieren un periodo de observación de 24-72 h, tiempo en el que podría presentarse sintomatología debida a trombocitopenia, anemia hemolítica, hemorragia GI, coagulación intravascular diseminada o insuficiencia renal. Los defectos tisulares persistentes están abocados a tratamiento reparador quirúrgico en 3-6 meses, aunque el tratamiento médico instaurado sea el correcto.

Los pelos que cubren las patas de las tarántulas son urticariantes, reacción que se trata con antihistamínicos y corticoides tópicos. No está de más desprender sus restos por raspado. En algunos casos se requiere mantener corticoterapia sistémica durante 1-2 semanas.

Existe un antiveneno específico contra la mordedura de la viuda negra que se reserva para aquellos casos, inusuales, que no consiguen revertir la sintomatología con calcio, relajantes musculares o analgésicos, y en cuadros hipertensivos refractarios al tratamiento convencional. Previo despistaje ante la sensibilidad (suero de caballo) del antídoto, vía conjuntival o dérmica, se administra un vial, vía im, en la cara anterolateral del muslo. En casos graves (*shock*, hipertensión, ancianos, menores de 12 años) se recurre a la administración iv, vehiculando un vial en 10-50 ml de suero salino, a pasar en 15 min.

### **Garrapatas**

Aunque las garrapatas no son consideradas como acáridos venenosos, sino que son temidas por ser agentes vectores en la transmisión de enfermedades, hay que tener en cuenta que los géneros *Dermacentor*, *Amblyomma* e *Ixodes* tienen una toxina en la saliva que da lugar a parálisis motoras ascendentes con reflejos disminuidos o nulos, fiebre ligera o normotermia y líquido cefalorraquídeo normal. Para que dicha neurotoxina produzca clínica la garrapata debe estar prendida, como mínimo, cinco o seis días, cediendo el cuadro cuando ésta es desprendida y el cuadro no haya evolucionado demasiado.

La garrapata común (*Ixodes ricinus*), transmisora de la fiebre botonosa del Mediterráneo y de la meningoencefalitis de comienzos de verano, puede producir por su fijación a la piel un edema eritematoso de 3-4 días de duración, que puede evolucionar a escara necrótica, aunque también se han descrito neuro-

patías periféricas por la acción de la toxina. *Ixodes dammini* transmite la enfermedad de Lyme.

## TRATAMIENTO

Desprender la garrapata lo antes posible, pero sin emplear la tracción ya que podríamos dejar la cabeza del animal dentro y estimular la secreción de neurotoxina que puede producir, incluso, un *shock* anafiláctico.

Para desprender la garrapata podemos aplicar una gruesa capa de aceite, grasa o crema, dejándola actuar el tiempo suficiente (entonces el animal caerá por sí solo o se podrá desprender con ligeros movimientos de rotación). A veces es suficiente agua caliente (ducha o baño); también se puede desprender instilando éter sobre ella y traccionando perpendicularmente a la piel con una pinza o, bien, aturdiéndola con un algodón embebido en gasolina, petróleo o alcohol concentrado. También tiene éxito la aplicación de pegamento no hidrosoluble, goma arábiga o laca de uñas que obstruye sus poros respiratorios y la sofoca. Tras soltar la garrapata hay que realizar desinfección local de la zona de la picadura e instaurar el tratamiento médico correspondiente si se hubiese transmitido alguna enfermedad (fiebre botonosa, meningoencefalitis, enfermedad de Lyme, etc.).

## Miriápodos

Existe un único animal de verdadero interés desde el punto de vista toxicológico: la escolopendra (*Scolopendra cingulata* y *Scolopendra morsitans*). Otros miriápodos, que por sus escasas dimensiones apenas inyectan veneno, son el ciempiés doméstico (*Scutigera coleoptrata*), muy frecuente en Galicia y Asturias, y el género litobio (*Lithobius*), siendo el *Lithobius forficatus*, de un tamaño entre 2 y 4 centímetros, habitual de los huertos y jardines.

La escolopendra es un animal plano, alargado (puede llegar a los 15-20 centímetros) y dotado de múltiples patas (entre 21 y 23 pares de pies); es conocido, vulgarmente, con el nombre inapropiado de ciempiés. En su extremo caudal posee dos uñas o pinzas, llamadas forcípulas o maxilípedos, con las que inyecta el veneno.

En España abundan en lugares oscuros, abrigados y pedregosos. Puede tener gran actividad nocturna, descansando durante el día debajo de alguna piedra, en huecos rocosos o en zonas oscuras.

## CLÍNICA

Se aprecian dos punciones hemorrágicas que cursan con gran dolor, enrojecimiento y edema en la zona de inyección del veneno. En ocasiones puede provocar la aparición de pequeñas vesículas cutáneas. Excepcionalmente provocaría síntomas generales que, en todo caso, serían parecidos a los que produciría un pequeño escorpión.

## TRATAMIENTO

Inmovilizar la zona afectada y aplicar compresas frías sobre la misma tras su limpieza y desinfección. Puede utilizarse una pomada que contenga corticoides y antihistamínicos, así como analgésicos para calmar el dolor, tanto por vía tópica como oral. En caso de persistir los síntomas se requiere tratamiento por vía general. A veces, el edema producido hace necesaria la descompresión quirúrgica.

## ANFIBIOS

Las lesiones que producen algunas variedades de este grupo son secundarias a la irritación que produce su contacto, fundamentalmente a nivel de mucosas.

Dentro de este grupo vamos a citar la salamandra común <sup>7</sup> (*Salamandra salamandra*), con una secreción cutánea que contiene varios alcaloides (samarina, samandarona y samandaridina); el sapo verde <sup>8</sup> (*Bufo viridis*), que contiene como tóxicos bufotenidina y bufoviridina; el sapo común <sup>9</sup> (*Bufo bufo*), cuyas secreciones contienen bufotoxina, bufotalina y bufotenina, que llegan a tener un efecto cáustico; y la ranita de San Antonio <sup>10</sup> (*Hyla arborea*), que contiene péptidos hemolíticos todavía no identificados.

## TRATAMIENTO

Lavado con abundante agua tras estar en contacto con estos animales, procurando no tocarse los ojos ni las mucosas. Habrá que tener un cuidado particular si se lleva el animal a la boca, ya que se ha registrado algún caso mortal en niños pequeños que han chupado, inconscientemente, el sapo común.

---

<sup>7</sup> Conocida en Cataluña como «salamándria», en Euskadi como «arrubi» y en Galicia como «pinchorra» y «pecoña».

<sup>8</sup> Conocido en Cataluña como «gripau verd» y en Baleares como «calápet».

<sup>9</sup> Llamado en Cataluña «gripau» y en Euskera «apo».

<sup>10</sup> Denominada en catalán «reineta», en euskera «igel» y en gallego «râ das figueiras».

## ANIMALES MARINOS

### Invertebrados

#### **Celentéreos**

Dentro de este grupo nos encontramos, entre otros, por un lado a los cnidarios y, por otro, a los actiniarios como responsables de accidentes tóxicos en nuestras costas.

Al primer grupo pertenecen las medusas, siendo la más frecuentemente implicada en las picaduras la perteneciente al género *Physalia*, que contiene en su ectodermo unas células urticariantes (cnidoblastos), las cuales están alojadas, en reposo, en el interior de un conjunto de pequeñas cápsulas piriformes (llamadas nematocistos), donde contienen un líquido tóxico. Otras medusas muy corrientes en nuestras costas son la medusa luminiscente (*Pelagia nocticula*) y el acalefo radiado o medusa de compases (*Chrysaora hysoscelh*), ambas muy urticariantes; las medusas de cabellera (*Cyanea*) y la medusa azul (*Rhizostoma pulmo*) lo son en menor medida.

Al segundo grupo pertenecen las actinias, ortigas de mar o anémonas de mar, así denominadas por sus colores brillantes, siendo las más frecuentes en nuestras costas *Actinio equina* o tomate de mar y *Anemonia sulculata* o anémona de mar propiamente dicha.

### CLÍNICA

Intenso dolor urente y prurito, seguido de enrojecimiento e hinchazón. Posteriormente, pueden aparecer vesículas similares a las producidas por una quemadura. La distribución del veneno por todo el organismo puede conducir a sensación de opresión torácica, calambres musculares e incluso dificultad respiratoria. Aparece con cierta frecuencia un cuadro con angustia, agitación, anorexia, vómitos, conjuntivitis y, en ocasiones, cefalea.

De manera más rara y en personas especialmente sensibles a estas picaduras, como lactantes, ancianos o pacientes con graves enfermedades generales, la sintomatología pudiera ser de mayor gravedad y cursar con depresión importante del SNC, convulsiones y algún otro síntoma de importancia.

Hay que tener en cuenta que el veneno de la «carabela portuguesa» o «guerrero portugués» (*Physalia physalia*), visitante ocasional de nuestras costas y de las islas Canarias, puede producir en un primer contacto sintomatología leve, mientras que en un segundo o tercer contacto se pueden advertir trastornos más graves, que pueden producir incluso la muerte, ya que el organismo reacciona al tóxico produciendo una sustancia sensibilizante.

## TRATAMIENTO

Inmovilizar la zona afectada y aplicar compresas calientes, pero antes de esto se deben retirar los restos cutáneos del aparato inyector por medio de una gasa empapada en alcohol o amoníaco diluido (también se puede realizar el lavado de la zona con ácido acético —vinagre— al 5% durante media hora), ya que estas sustancias neutralizan el veneno. Se administrará una pomada antiinflamatoria que contenga corticoides y antihistamínicos. Pueden ser útiles los analgésicos para mitigar el dolor, aunque no mejoran el cuadro clínico. Puede necesitarse la administración de gluconato calcico para aliviar los calambres musculares y la utilización de soporte cardiorrespiratorio en caso de sintomatología sistémica.

### **Equinoideos**

Dentro del grupo de los equinodermos, al que pertenecen los erizos de mar (*Equinodermos equinoideos*), sólo estos tienen cierto interés desde un punto de vista médico en nuestro país, pero no toxicológico, ya que en nuestras costas no existe ninguna de las, aproximadamente, 80 especies venenosas que hay en el mundo.

Su interés radica en la fragilidad de sus púas que, una vez incrustadas, se parten fácilmente, requiriendo para su extracción la utilización de unas pinzas de punta fina y el posterior tratamiento igual que el de cualquier otra herida.

## Vertebrados

### **Arañas de mar**

Las arañas de mar o dragones marinos son peces conocidos como tóxicos desde la antigüedad. Hay varias especies, pero, quizás, las más importantes de la familia sean la gran araña o *Trachinus draco*<sup>11</sup> y la pequeña araña o *Echiichthys vipera*<sup>12</sup>. Poseen glándulas cutáneas venenosas cuyas secreciones son transmitidas por espinas de 1 a 3 cm de longitud, situadas en las aletas dorsales y operculares.

<sup>11</sup> También es conocida como araña blanca y peje araña. En Cataluña es conocida como «aranya blanca» y «dragó», mientras que en Euskadi se la denomina «rabiroi» y «rabilron».

<sup>12</sup> Es más conocido como pez escorpión o salvariego; también se le denomina «aranya capruda» o «aranyo» en Cataluña, «xabiroyá» en Euskadi y «escurpión», «faneca brava» y «ariego» en Galicia.

## CLÍNICA

Cuadro local con dolor fortísimo, prurito y necrosis local de la piel en la zona de la picadura por la vasoconstricción y el edema. Existe siempre el grave peligro de una sobreinfección de la herida que complique el cuadro clínico porque, además de la necrosis local, las picaduras pueden ser algo anfractuosas y relativamente profundas, pudiendo desembocar en gangrena. Los síntomas generales se caracterizan por cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, cierta sensación de opresión o dificultad respiratoria y cianosis. Rara vez pueden aparecer trastornos del ritmo cardíaco (arritmias y bradicardias), vértigos o depresión del SNC, así como midriasis, visión borrosa y paresia en la extremidad afecta.

## TRATAMIENTO

Inmovilización del miembro afectado y aplicación de compresas de agua caliente sobre la zona de la picadura; también es eficaz sumergir el miembro en agua caliente (tanto como pueda resistirse): la toxina puede destruirse por la acción del calor. Se aplicará asimismo un antiséptico tópico tras la limpieza y extracción de los posibles cuerpos extraños. Se recomienda la administración de profilaxis antitetánica y antibiótica, analgésicos para calmar el dolor y antiinflamatorios.

Otros *Trachinidos* corrientes en nuestras costas son el *T. araneus* (pez araña) y el *T. radiatus* (pez víbora o araña de cabeza negra).

## **Raya**

Las rayas pertenecen al orden de los plagióstomos (familia ráyidos), existiendo en nuestras costas únicamente el género *Raja* (*Raía*). Son animales planos y con una larga cola que posee un aguijón por el cual inyecta el veneno.

## CLÍNICA

Intenso dolor local, inflamación, decoloración de los tejidos circundantes y, en ocasiones, edema hemorrágico en la zona de la picadura. En determinadas circunstancias puede seguirse de la formación de una escara que, al desprenderse, produce pérdida de los tejidos afectados; también pueden observarse linfangitis y adenopatías próximas a la zona de la picadura. La sintomatología general suele consistir en náuseas, vómitos, dolor abdominal, vértigo, cefalea, debilidad, calambres musculares, sudoración y caída de la tensión arterial. Suele ser frecuente la infección de la herida.

## TRATAMIENTO

Limpiar cuidadosamente la herida utilizando un antiséptico local y retirando la púa si es que ésta quedó clavada. Sumergir la zona de la picadura en agua caliente durante 30-60 min. Tratamiento con analgésicos, antiinflamatorios y profilaxis antitetánica. Suele ser de gran utilidad la aplicación de antibióticos tópicos sobre la zona de la picadura. En ocasiones requiere desbridamiento quirúrgico de la herida.

Otra familia de peces cuyas espinas suelen contener sustancias tóxicas es la de los *Escorpénidos*, entre los que citaremos *Helicolenus dactylopterus* (gallineta), *Scorpaena scrofa* (cabracho), *Scorpaena porcus* (rascacio) y *Scorpaena notata* (escorпора). Los pinchazos con sus espinas son extraordinariamente dolorosos, siendo inactivada la sustancia tóxica por acción del calor.

## ADDENDA

Para terminar con el presente capítulo vamos a comentar algunas complicaciones médicas que pueden ocasionar ciertos mamíferos en nuestro país. La mordedura de la mayoría de los mamíferos que pueblan nuestra fauna no representa problemas especiales, salvo los típicos de heridas sépticas, pero existen dos casos concretos que consideramos que se deben reseñar por las dudas que surgen sobre cómo deben ser tratados, siendo estos casos el de la rabia y la enfermedad por arañazo de gato, teniendo en común las dos que dichos accidentes sirven para la inoculación de gérmenes nocivos para el hombre.

### Rabia o hidrofobia

La rabia es una enfermedad transmisible, de declaración obligatoria, causada por un virus de la familia *Rhabdoviridae*, género *Lyssavirus* y que está compuesto de RNA.

Los mecanismos de transmisión no son sólo las mordeduras de diversos animales domésticos —rabia urbana— (perros y gatos, básicamente, y bóvidos y équidos, más raramente) o animales salvajes —rabia silvestre— (perros vagabundos, lobos, zorros, zorrillos, murciélagos y roedores), sino que también los lamidos de animales infectados pueden transmitirla a través de pequeñas heridas de piel o mucosas (ocular o genital) sin erosiones aparentes. Por vía aérea o por areosoles también se han comunicado casos (inhalación de excrementos de murciélagos, tanto por animales como por el hombre). Otras vías posibles, aun-



que raras, son los trasplantes (se ha dado algún caso en trasplantes de córnea) y la laboral, que se produce en la manipulación del virus en los laboratorios.

En España la situación es de expectativa vigilante ya que, aunque el último caso de rabia humana fue declarado en 1978 en Málaga, existen dos vías de entrada posible, una por la cornisa pirenaica y otra por el sur (Ceuta y Melilla). En 1995 se detectaron seis casos de rabia en animales domésticos en Melilla (5 perros y 1 gato). En 1994 se detectaron casos de rabia en animales salvajes en Granada y el Levante (murciélagos).

La vacunación antirrábica es obligatoria en todas las Comunidades, excepto en Andalucía, Cantabria, Cataluña, Galicia y País Vasco.

La sintomatología aparece en el hombre tras un periodo de incubación que varía entre 3 y 8 semanas. El virus se replica, inicialmente, en las células estriadas del músculo en el lugar de la inoculación, infectándose el sistema nervioso periférico a nivel de los husos neuromusculares o neurotendinosos y diseminándose centripetamente hacia el SNC, alcanzando el mismo a través de esta vía (banda de Schwann y fibroblastos perinerviosos); otra vía de menor importancia, consiste en la reabsorción linfática y sanguínea. El periodo de incubación depende de la carga viral inoculada, la cantidad de tejido infectado, el sistema defensivo del huésped y la distancia desde el lugar de la inoculación hasta el SNC. Una vez que el virus ha infectado el SNC se replica casi exclusivamente en la sustancia gris, formando dos tipos de cuerpos de inclusión: los corpúsculos de Volpino (o elementales) y los corpúsculos de Negri (o de inclusión), siendo considerados estos últimos como patognomónicos de la rabia, aunque no existen en un 20% de los casos, por lo que su ausencia no descarta la enfermedad. Tras su multiplicación en el SNC se difunde de forma centrífuga por los nervios del SNA para llegar a otros tejidos (glándulas salivares, médula suprarrenal, pulmón, hígado, musculatura esquelética, piel, etc.).

Las manifestaciones clínicas se dividen en varias fases:

1. *fase prodrómica*: dura entre uno y cuatro días, caracterizándose por fiebre, cefalea, insomnio, mialgias, aumento del tono muscular, fatiga, anorexia, náuseas y vómitos, disfagia, etc. Sólo como datos sugestivos de una posible rabia pueden aparecer parestesias y fasciculaciones en el lugar de la inoculación; pueden presentarse trastornos psíquicos (desde depresión hasta alucinaciones).

2. *fase de excitación* o de *encefalitis*: se inicia con periodos de actividad motora extrema, irritabilidad general de los centros nerviosos con hiperexcitabilidad de los músculos faríngeos, laringeos y esofágicos (de ahí proviene el nombre de hidrofobia<sup>13</sup>), espasmos musculares, meningismo, opistótonos,

<sup>13</sup> La hidrofobia aparece sólo en el 50% de los pacientes, originándose por la contracción do-

convulsiones y parálisis focales, asociados a trastornos psíquicos (estados confusionales, alucinaciones, agresividad y pensamiento aberrante). Otros datos que se encuentran en esta fase con la exploración clínica son hipertermia (hasta 40,6 °C), midriasis, epífora, sialorrea, hipotensión postural, hiperestesia sensorial, etc.

3. *fase paralítica o de disfunción del tallo cerebral*: se aprecian diplopia, parálisis facial, neuritis óptica, aumento en la dificultad para deglutir, así como priapismo y eyaculación espontánea por afectación del núcleo amigdalino. El enfermo cae en coma y muere de forma rápida, por apnea, al lesionarse el centro respiratorio, siendo rarísimos los casos de recuperación.

Las pautas terapéuticas a seguir las resumimos en los siguientes puntos:

A. Tratamiento local de la herida (bien sea mordedura directa o por lameadura de una herida) lavándola con una solución jabonosa al 20%, siendo también útiles los amonios cuaternarios (cloruro de benzalconio o bromuro de cetrimonio). Profilaxis antitetánica y antibioticoterapia de amplio espectro.

B. Averiguar los máximos datos posibles sobre el accidente (sospecha de animales rabiosos en la zona, circunstancias exactas de la mordedura o contacto, así como posible captura para el control del animal, etc.), ya que no hay que retrasar el tratamiento del sujeto mordido si existen evidencias de rabia en la zona (sólo se esperará el resultado de los análisis si en los dos últimos años no se ha presentado ningún caso de rabia —animal o humana— en la zona).

C. Si se cuenta con datos suficientes (animales rabiosos en la zona y éste se ha escapado) se comenzará con la *inmunización activa con vacuna antirrábica*, que variará en cantidad y número de dosis según el tipo de vacuna. Al mismo tiempo se iniciará *inmunización activa con suero antirrábico*, poniéndose en una extremidad distinta a la de la vacuna para no inhibir la formación de anticuerpos que produce ésta. La misma pauta se adoptará en caso de que el estudio con anticuerpos fluorescentes diese positivo en el caso de animales salvajes capturados, ya que deben ser sacrificados aunque no tengan síntomas de enfermedad.

D. Si el animal es un perro o gato sano y de comportamiento normal, deberá estar bajo observación durante al menos 10 días. No es necesaria la profilaxis antirrábica si en ese periodo no existen signos de enfermedad. En caso de que aparezca cualquier enfermedad o comportamiento anómalo deberá ser sacrificado para examinar su cerebro.

E. Si el animal tiene presuntos síntomas de rabia, se iniciarán las medidas profilácticas, suspendiendo la vacunación en caso de que el animal siga sano

---

lorosa, violenta e involuntaria de la musculatura diafragmática, músculos accesorios de la respiración, faríngeos y laríngeos al intentar deglutir líquidos.

tras la observación o cuando, tras el estudio anatomopatológico y con anticuerpos fluorescentes, se descarte la enfermedad del animal.

F. El tratamiento de la enfermedad instaurada es de muy mal pronóstico, ya que la evolución del proceso suele terminar, en muy poco tiempo, con la vida del paciente, pero, a pesar de ello, hay que poner en marcha todas las medidas específicas y sintomáticas oportunas, porque se han descrito algunos casos de curación.

### Enfermedad por arañazo de gato<sup>14</sup>

Esta enfermedad se caracteriza por la aparición de una linfadenitis regional indolora, algunas veces con supuración, que se produce por el arañazo de un gato o por un contacto muy estrecho con este animal, siendo más común en el otoño y el invierno, y dándose particularmente en los niños.

La bacteria causante de la infección se pensó que tenía cierta semejanza con *Chlamydia*. Hoy se piensa que puede estar relacionada con el género *Rathia* de bacterias que se tiñen con la coloración argéntica de Warthin y Starry, sobre todo en los ganglios infectados.

Las manifestaciones clínicas aparecen tras un periodo de incubación que varía entre tres días y varias semanas, aunque en general se ponen de manifiesto en los diez primeros días. En los casos típicos, aparecen una o varias pápulas elevadas, eritematosas, discretamente dolorosas y no pruriginosas, que progresan hasta formar una pequeña vesícula o escara en dos o tres días. La linfadenopatía regional aparece a los pocos días (a veces tarda hasta seis semanas) tras la infección. La adenopatía se limita a una sola región, siendo unilateral y asimétrica, afectándose, en la mayoría de los casos, sólo un ganglio que se vuelve edematoso y doloroso, frecuentemente con enrojecimiento de la piel que lo cubre y llegando, a veces, a supurar y drenarse espontáneamente. El dolor disminuye poco a poco y los ganglios, no dolorosos y duros, persisten durante semanas e incluso meses. Los síntomas generales pueden ser leves y consisten en cefaleas, fiebre y malestar general.

Otras formas de manifestarse la enfermedad, aunque más raras, son: a) Encefalitis que cursa con fiebre, convulsiones, alteraciones de la conciencia, etc. b) Síndrome oculoglandular de Parinaud o conjuntivitis granulomatosa con adenopatía preauricular. c) Linfadenitis mesentérica. d) Lesiones osteolíticas que cesan espontáneamente, e) Púrpura trombocitopénica o no trombocitopénica.

---

<sup>14</sup> No hay que confundir esta enfermedad con la infección por *Pasteurella multocida* que también está relacionada con heridas producidas por los arañazos o la mordedura de gatos (forma más común), perros, ratas, ganado, etc.

La enfermedad es benigna, cura espontáneamente y los síntomas se resuelven en uno o dos meses, careciendo de utilidad tanto los antibióticos como los esteroides. Su importancia clínica radica en que hay que establecer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades más graves del sistema linfático, incluida la tularemia que, ocasionalmente, puede ser transmitida por los gatos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Altmann H. *Pequeña guía de las plantas y animales venenosos de Europa*. Barcelona, Ed. Omega, S. A., 1980.
- Arnold EN, Burton JA. *Guía de campo de los reptiles y anfibios de España y de Europa*. Barcelona, Ed. Omega, S. A., 1978.
- Bozza Marrubini M, Ghezzi Laurenzi R, Uccelli P. *Intossicazioni acute, meccanismi, diagnosi e terapia*. 2.<sup>a</sup> ed. Milano, Organizzazione Editoriale Medico Farmacéutica, 1987.
- Caprotti G. *El médico turista*. Barcelona, Iatros Edicions, S. L., 1995.
- Cardiel A, Izquierdo J. Mordeduras y picaduras. *JANO*, vol. XLIV, 1042, Barcelona, 1993.
- De Juana Sardón E. *Guía de pescados y mariscos de consumo usual en España*. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1985.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical toxicology, diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, Elsevier, 1988.
- Frejaville JP. *Toxicología clínica*. Barcelona, Ed. Jims, 1979.
- Garms H, Eigener W. *Plantas y animales de España y Europa*. Pamplona, Ed. Universidad de Navarra, 1977.
- Ginestal Gómez RJ. *Libro de texto de Cuidados Intensivos*. Madrid, Ed. Libro del Año, 1991.
- Habermehl G. *Venomous animals and their toxins*. New York, Springer-Verlag, 1981.
- Haddad LM, Winchester JM. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 2.<sup>a</sup> ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1990.
- Harman R. Mordeduras y picaduras de insectos. En: *The Practitioner*, vol. VIII, 70 (8) 1971.
- Kessler P. Mordeduras y picaduras de animales. En: Medina J (ed.). *Manual de urgencias médicas. (12 de octubre)*. Madrid, Díaz de Santos, 1997, 685-695.
- Mata P. Compendio de toxicología general y particular, 3.<sup>a</sup> ed. Madrid, Carlos Bailly-Bailliere, 1857.
- Nogué S. Intoxicación por plantas, setas y picaduras de animales. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*, 12.<sup>a</sup> ed. Barcelona, Ed. Doyma, 1991, 2556-2560.
- Pérez-Santos C. *Alergia a animales*. Barcelona, Iatros Edicions, S. L., 1995.
- Pumarola F. Rabia. En: Verger Garau G (ed.). *Enfermedades infecciosas*. Barcelona, Ediciones Doyma, 1988, 298-301.
- Repetto M. *Toxicología fundamental*, 3.<sup>a</sup> edic. Madrid, Díaz de Santos, 1997.

- Solsona-Narbona B. Picaduras o mordeduras de animales. En: Marruecos L, Nogué S, Nolla J (eds.). *Toxicología Clínica*, Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, S. A., 1993, 293-313.
- Valledor de Lozoya A. *Envenenamientos por animales. Animales venenosos y urticariantes del mundo*. Madrid, Ed. Díaz de Santos, S. A., 1994.
- Verger G, Huguet J. Infecciones de heridas, mordeduras, arañazos y quemaduras. En: Verger Garau G (ed.). Barcelona, Ediciones Doyma, 1988, 608-611.
- Viccellio P. *Handbook of medical toxicology*. Boston, A Little Brown and Company, 1993.
- Wallace JF. Enfermedades causadas por venenos, mordeduras y picaduras. En: Harrison, *Principios de medicina interna*. 7.<sup>a</sup> ed. Interamericana-McGraw-Hill, 1989, 1017-1025.

## ***Fitotoxicología: bayas y drupas tóxicas***

CANO, A

Se dice que una planta es venenosa cuando toda ella o alguna de sus partes contiene sustancias que pueden provocar trastornos de distinta importancia, e incluso la muerte, bien sea en el hombre o en los animales.

Dentro de esta definición se pueden englobar, prácticamente, la mayoría de las plantas conocidas y utilizadas por el hombre ya que un excesivo consumo de las mismas (pueros, cebollas, etc.), su utilización para la alimentación en alguna fase de su desarrollo (patatas, habas, etc.), mal o insuficientemente cocinadas (garbanzos, lentejas, etc.) o, bien, la ingestión accidental de algunas de sus partes (semillas de manzana o pera, huesos de melocotón, albaricoque, ciruela, cerezas, etc.) pueden dar un cuadro claramente tóxico.

Otras plantas usadas por el hombre con un fin ornamental, por su colorido o vistosidad, también pueden ser tóxicas (véase Tabla 8.1).

Los principios activos de las plantas varían en función de diversos factores, como puede ser una distribución desigual en las mismas, el habitat, la hidratación y tipo de subsuelo, así como la época del año.

Los principales grupos de sustancias tóxicas que podemos mencionar se encuentran dentro de los siguientes grupos:

1. *Alcaloides*. Compuestos orgánicos cristalinos, con pH alcalino, que contienen nitrógeno y ozono en su molécula, habiéndose descrito más de 5.000 tipos diferentes; tienen una acción enérgica sobre el organismo de los animales y del hombre (aconitina, atropina, colchicina, gelsemina, hielsumina, hiosciamina, mandragorina, nicotina, papaverina, solanina, taxina, etc.).

2. *Glucósidos*. Son sustancias químicas que se descomponen durante la fermentación o al ser tratadas químicamente, dando lugar a un azúcar y ciertos compuestos tóxicos. Éstos los podemos dividir a su vez en:

- *Glucósidos cardiacos*: ejercen su acción fundamentalmente sobre el corazón (digitalina, digoxina, convalamarina, eleborina, neriosido, olean-drina, etc.).
- *Glucósidos cianogénicos*: llamados así porque forman una espuma jabonosa al ser mezclados con agua (amigdalina, esculina, etc.). La amig-

**Tabla 8.1.** Plantas ornamentales tóxicas.

---

*Allomando cathartica*  
*Anthurium scherzerianum*  
*Browallia speciosa*  
*Clivia mimata*  
*Codiaem* (toda la familia)  
*Cyclamen* (toda la familia)  
*Dieffenbachia* (toda la familia)  
*Euphorbia* (toda la familia)  
*Evonymus Gloriosa superba*  
*Granóla offiánalis*  
*Hederá* (toda la familia)  
*Hoya* (toda la familia)  
*Laburnum anagyroides*  
*Lantana cámara*  
*Narcissus pseudonarcissus*  
*Neríum oleander*  
*Philodendron* (toda la familia)  
*Prímula obconica*  
*Rhododendron* (toda la familia)  
*Senecio cruentas*  
*Sinningia* (toda la familia)  
*Tulipa*

---

dalina, y otros glucósidos cianogénéticos similares, libera ácido cianhídrico al descomponerse por la acción de los jugos gástricos.

3. *Fitotoxinas* (toxalbuminas). Son moléculas proteicas que no son descompuestas en el proceso digestivo; para ello necesitan un calentamiento prolongado. Las plantas que las contienen se consideran como las más tóxicas (p. ej., ricino).

4. *Oxalatos*. Constituidos por finos cristales de oxalato calcico que producen un efecto irritante local en caso de contacto y graves alteraciones renales si son absorbidos a nivel intestinal.

5. *Resinoides* (resinas). Sustancias complejas que una vez extraídas son semisólidas a temperatura ambiente, pudiéndose quemar o fundir fácilmente.

Algunas de estas sustancias tóxicas son tan potentes que han producido intoxicaciones graves por simple contacto o utilización inadecuada, como la madera de *Coriaria myrtifolia* (emborrachacabras) al hacer flautas con sus tallos, o al hacer collares o rosarios con las semillas de *Abrus precatorius* (árbol del

Rosario). Otras veces el contacto no es tan directo, y así se han descrito intoxicaciones por la ingesta de animales que habían comido semillas venenosas, como codornices que habían picoteado cicuta o caracoles que habían comido hojas de la emborrachacabras.

También podemos encontrar plantas que, pudiendo ser comidas, resultan tóxicas por contaminación ambiental, ya sea fruto de los productos fitosanitarios (herbicidas, plaguicidas, etc.), o por agentes naturales (hongos fundamentalmente).

Durante 1994 se registraron en el Servicio de Información Toxicológica, sobre el total de llamadas recibidas, un 0,98% de consultas relacionadas con la exposición a plantas (cualquier parte de éstas). En 1996 se recibieron un 0,82% y en 1997 un 0,85%.

Como podemos apreciar tras lo expuesto, necesitaríamos un *tratado* para hablar de todas las plantas tóxicas, por lo cual sólo vamos a considerar un campo muy delimitado que corresponde a las bayas y drupas tóxicas que pueden encontrarse en España. El por qué de esta elección es la atracción que representan para los niños y su posible confusión con otros frutos comestibles. Para facilitar su identificación se han clasificado por colores y se ha incluido una amplia lista de sinónimos.

Las bayas son los frutos de ciertas plantas, carnosos y jugosos, que contienen semillas rodeadas de pulpa, como la uva, tomate, grosella o belladona. Las drupas son los frutos de mesocarpio carnoso y con una sola semilla (p. ej., melocotón, endrino). Muchas de estas bayas y drupas son tóxicas, por lo que suelen dar lugar a intoxicaciones accidentales con relativa frecuencia, ya que pueden ser confundidas con otras que sí son comestibles o, bien, son consideradas como inocuas.

En la mayoría de las intoxicaciones por plantas el tratamiento es inespecífico. A la hora de valorar las medidas evacuadoras, consideramos que es más eficaz inducir el vómito que realizar un lavado gástrico cuando se sospeche que, por las características de la planta sugerida, puede obstruirse la luz de la sonda; esta posibilidad obliga a utilizar sondas del máximo calibre posible por vía orogástrica. En algunos casos es preferible realizar un lavado gástrico por el peligro de que se desencadenen convulsiones.

El carbón activado adsorbe la mayoría de los alcaloides y se recomienda en todas las intoxicaciones previsiblemente graves. El purgante salino se administrará siempre, excepto en los casos que cursen con diarreas, las cuales no deben ser abolidas. Al existir gran número de fitotóxicos liposolubles debe evitarse la ingesta de grasas animales o vegetales, incluidos los lácteos y derivados.

La técnica del lavado intestinal con solución de polietilenglicol puede utilizarse cuando se sospecha una ingestión elevada de bayas o drupas, habiéndose sobrepasado el tiempo recomendado para realizar un lavado gástrico efectivo o



cuando no se consiguen extraer cantidades significativas de restos de la planta por obstruirse la luz de la sonda o por utilizar un calibre de sonda incompatible con el diámetro de las partes de la planta ingerida. Los métodos de eliminación extracorpórea (hemodiálisis) sólo son útiles si se presenta insuficiencia renal.

## FRUTOS TÓXICOS

### Bayas y drupas tóxicas de color rojo y pardas

***Actaea rubrea.***—Barba de cabra roja. Variedad de la *actaea spicata* (ver esta planta).

***Arutn maculatum.***—Aro, aro manchado, Sarriassa clapada (catalán). Planta de la familia de las aráceas, rara en España, donde predomina *Arum italicum* (hierba de Aarón, flor de primavera, yaro, jaro, jarro, humillo, sumillo, zumillo, candiles, pie de becerro; xairo, velas del diaño (en Asturias); herba das añades (portugués y gallego); senia, cugat, orella d'ase, peu de bou, punta de relta, en catalán; suge-artaburu, errebedarr, illarandoko, ñaztarr y yaroa (en euskera) que produce la misma clínica en caso de intoxicación, ya que contiene los mismos principios activos (aroina, saponina, almidón, oxalato calcico y glucósidos cianogenéticos).

Las bayas son extremadamente tóxicas, al igual que sus hojas y raíces.

Su *habitat* son los bosques, setos, matorrales y lugares similares, a la sombra; en España se dan en el norte, centro y este del país, incluido Baleares.

Los *síntomas* de la intoxicación principian con un efecto irritativo mecánico que causa edema de labios, lengua, paladar, faringe y cuerdas vocales, manifestándose por gingivorragia, afonía (24-48 h de duración), disfagia y obstrucción respiratoria que progresa en las seis primeras horas. Igualmente, se producen gastroenteritis aguda, desvanecimientos y colapso, más raramente la muerte. La linfa de esta planta puede dar lugar a dermatitis de contacto con sensación quemante que dura hasta 12-24 h y exantemas. El contacto ocular se traduce por conjuntivitis e incluso abrasión corneal y depósitos de oxalato calcico en epitelio corneal.

El *tratamiento* es sintomático, realizando lo antes posible las medidas generales para cualquier intoxicación (lavado gástrico, carbón activado<sup>1</sup>, purgan-

---

<sup>1</sup> El carbón activado se administra en una proporción diez veces mayor a la cantidad de tóxico ingerida, admitiéndose como dosis inicial la de 50 gramos de carbón activado disueltos en 300 ml de agua en el adulto y de 30 g en los niños, pudiéndose dar una segunda dosis a las dos horas de la primera.

te salino <sup>2</sup> y sintomático <sup>3</sup> en caso de ingestión, y lavado —con abundante agua— de las superficies de contacto con ulterior tratamiento sintomático).

***Bryonia dioica*.**—Nueza, anorza, carbasina, congoira, brionia, alfesera, tuca, tucar, ceñidero, espárrago de cruz, revientaelbuey (Zamora); caiño, noca-branca, nabo-do-diabo, ervacobra, nevo da nouza, nabo deu, saltasebes, herbas dos lamparons, herba papeira, cabeceira de raposa, en portugués y gallego; carbassina, napcoent, en catalán; asta matz e indarrgoi, en euskera. Planta de la familia de las cucurbitáceas, cuyos principios activos son la briorresina, glucósidos purgantes (brionidina o brionina), un aceite esencial y briocinina.

Su *habitat* es casi toda la península, criándose en los setos, en lugares de suelo profundo y fresco y en la cercanía de ríos y arroyos. La planta femenina es la que produce las bayas rojas (verdes antes de madurar y del tamaño de un guisante), que junto con la raíz son las partes más tóxicas, pudiendo llegar a ser un puñado de ellas mortales para un niño. Para un adulto pueden ser letales 40-50 bayas.

Los *síntomas* de la intoxicación consisten en dolores abdominales, vómitos violentos, diarrea coleriforme, deshidratación, hipotermia, palidez, calambres, cuadros de tetania e incluso la muerte; el jugo o látex lechoso de esta planta es irritante, produciendo su contacto vesículas y ulceraciones.

El *tratamiento* es sintomático, instaurando lo antes posible las medidas generales para cualquier intoxicación (lavado gástrico, carbón activado, purgante salino y sintomático en caso de ingestión, y lavado con abundante agua de las superficies de contacto, con ulterior tratamiento tópico sintomático).

***Convallaria majalis*.**—Convalaria, lirio convalio, lirio de los valles, mugete, lirio de Salomón, lágrimas de la virgen; muget, conval-laria, Uiri de maig, en catalán; mugetatze y larlirijua, en euskera.

Planta de la familia de las liliáceas que contiene, como principios activos, glucósidos cardiacos (convalarina, convalamarina y convalotoxina), saponina, resinas, asparagina, ácido quelidónico y otros ácidos orgánicos, y aceite esencial con farnesol. Se usa en medicina natural y en homeopatía en diversas afecciones cardiacas, siendo muy peligrosa su utilización si no se realiza bajo estricta supervisión médica. También se usa como planta ornamental.

Su *habitat* son los bosques planifolios, claros y setos, sobre suelos calcáreos y secos, en el norte de España (Asturias y Aragón, principalmente).

<sup>2</sup> Como purgante salino se utilizará sulfato sódico o sulfato magnésico.

<sup>3</sup> Al referirnos a un tratamiento sintomático estamos indicando la no existencia de una pauta terapéutica establecida, debiendo reponer los electrolitos perdidos por las diarreas y vómitos, hidratación, espasmodolíticos, antieméticos, corticoides, analgésicos, etc., según el cuadro que presente el paciente.

La ingestión de unas pocas bayas puede tener consecuencias fatales. Los *síntomas*, si la ingestión es escasa —aunque también pueden aparecer con sólo masticar sus hojas o bayas—, consisten en dolores abdominales, vómitos, diarrea y bradicardia; a dosis mayores cursa, además, con vértigos, espasmos musculares, arritmias ventriculares, hipotensión arterial, *shock*, alucinaciones, convulsiones, coma e incluso puede producir la muerte por fallo cardíaco.

El *tratamiento* es, de entrada, el mismo que en el caso anterior. Debe valorarse la necesidad o conveniencia de realizar un lavado intestinal con solución de polietilenglicol. Posteriormente se actuará como en el caso de la intoxicación por *Digitalis purpurea* que exponemos a continuación.

- Establecer una vía aérea y mantener la respiración.
- Determinar niveles de potasio y magnesio séricos cada hora, corrigiendo su alteración. Con niveles de potasio superiores a 6 mEq/l se administran 0,2 UI/kg de peso de insulina regular con 200-400 mg de dextrosa al 50%.
- Monitorizar ECG.
- No administrar adrenalina u otros estimulantes ya que pueden desencadenar fibrilación ventricular.
- Administrar colestiramina por vía oral para disminuir la vida media de los glucósidos cardíacos y evitar su reabsorción intestinal.
- Atropina en caso de observar aumento del espacio PR en el ECG; incluso marcapasos en caso de bloqueo AV que no responde al tratamiento con atropina y/o fenitoína. Dosis de atropina inferiores a 0,5 mg pueden causar bradicardia paradójica en niños.
- Lidocaína: 1 mg/kg en cinco minutos, manteniendo una perfusión de 1-4 mg/min en caso de taquiarritmias ventriculares. La lidocaína no mejora la conducción a través del nodo AV. Si no se obtiene respuesta, administrar fenitoína. Hasta que no se presenten arritmias no deben utilizarse los antiarrítmicos.
- Forzar diuresis puede resultar eficaz, según algunos autores.
- La hemodiálisis no es efectiva. La hemoperfusión elimina cantidades inferiores al 1%.
- En casos graves se administrarán fragmentos F<sub>ab</sub>, antidigoxina, que neutralizan tanto los glucósidos localizados a nivel miocárdico como los circulantes en suero.

***Coriaria myrtifolia*.**—Emborrachacabras, garapalo, hierba zapatera, roldón, redor; roldó, raudor, roldor, raola, emboraxcabres, en catalán.

Planta de la familia de las coriariáceas cuyos principios tóxicos son un glucósido (coriamirtina o myrtifolina) —excitante del sistema nervioso—, el alca-

loide coriarina, la miricetina, quercetina, etc., afectando todos ellos, de forma desigual, a las distintas especies animales.

Su *habitat* son los ribazos, los torrentes y laderas de los bosques, naciendo en las tierras bajas (hasta los 900 metros) y suelos calcáreos de la cuenca mediterránea española, desde Cataluña y Aragón hasta Andalucía, junto a los zarzales, llegando a confundirse sus bayas con las de las zarzamoras.

Los *síntomas*, que no suelen durar más de 24 h, van evolucionando desde embriaguez acompañada de cefaleas, vértigos, sequedad de boca, midriasis y agitación psicomotriz, hasta un estado de coma (excepcional), apareciendo, en el periodo de estado previo, crisis epilépticas con pérdida de conocimiento y convulsiones tónico-clónicas; en intoxicaciones leves suelen presentarse náuseas y vómitos con un estado de ebriedad y contracturas tónicas de favorable y rápida evolución.

El *tratamiento* es sintomático y consistirá en tomar las medidas generales; algunos autores recomiendan forzar diuresis osmótica.

***Cotoneaster horizontalis*.**—Planta de la familia de las rosáceas, introducida en Europa procedente de China.

Su *habitat* son las laderas abiertas, soleadas y pedregosas. Se utilizan como plantas muy decorativas para rocallas, parques y jardines.

Las bayas contienen glucósidos cianógenos (20 mg HCN/100 g = 200 ppm = 0,02% del fruto fresco), haciéndolas potencialmente peligrosas, ya que la concentración de dicho glucósido varía según la especie (*C. hybridus* = 185 ppm; *C. integerrimus* = 15 ppm; *C. congestus* = 1.350 ppm; *C. prae-cox* = 1.772 ppm, etc.). Existe una cotoneaster de fruto negro (*Cotoneaster melanocarpus*) cuyas bayas son de color negro-azulado.

Los *síntomas* y el *tratamiento* se corresponden con la intoxicación por cianhídrico. La clínica cursa con vértigo, taquipnea, cefalea, somnolencia, hipotensión arterial, pulso rápido, convulsiones, coma e incluso muerte. El tratamiento se basa en la administración de oxígeno y antidotos específicos expuestos en otra parte de este Manual.

***Daphne gnidium*.**—Bufalaga, matapollos, torvisco; astruc, matapoll, tell y tintorell, en catalán; baladre, en Menorca; trovisco y torvisco-fêmea, en portugués y gallego; torbiskao, en euskera. Planta de características similares a *Daphne mezereum*, cuyos frutos son de color rojo anaranjado (los de *D. mezereum* son rojo brillante).

Su *habitat* son las arenas, pedregales, roquedos, margas, valles y ramblas de ambas Castillas, Aragón, Andalucía, etc. Se ha utilizado esta planta para envenenar la pesca o charcos donde beben pájaros, y así facilitar su captura.

El *tratamiento* consiste en inducir el vómito precoz, realizar lavado gástrico e intestinal, administrar carbón activado y purgante salino, con posterior administración de demulcentes y protectores de la mucosa gástrica.

***Daphne mezereum.***—Mecéreo, mezereón, leño gentil, laureola hembra; herba deis fias, olivella, tintorell divella, en catalán; ario, erenoski, avernuntztxo, surrburu, saradomi, en euskera). Planta de la familia de las timeleáceas cuyos principios activos son un glucósido de la cumarina, mezereína, dafnina (alcaloide alucinógeno), resina y un aceite graso.

Su *habitat* son los bosques planifolios, mixtos y de montaña, matorrales y roquedales; se cría en el centro y norte de España (ambas Castillas), en los bosques elevados del Pirineo (Aragón, Cataluña, etc.), generalmente en los hayedos y abetales, entre los 1.000 y 2.000 metros de altura, siendo frecuente su utilización como arbusto ornamental.

Los principios activos son dafnina (glucósido que contiene dihidrocumarina), mezereína (resina presente en las hojas y corteza), sustancias irritantes y rubefacientes (dafnetoxina) que producen ampollas en la piel cuando se prolonga su uso (es utilizada como revulsivo ligero en el tratamiento de los reumatismos y contra la leucemia, empleándose para ello su corteza).

La intoxicación por las drupas puede resultar mortal para los niños, cursando con los siguientes *síntomas*: ardor o escozor en boca y garganta, náuseas, vómitos, diarreas (pueden ser sanguinolentas), dolor de estómago y abdominal, irritación de vías urinarias (nefritis con hematuria y proteinuria), hemorragias y calambres. En los casos graves se observa hipertermia, cefalea, convulsiones y depresión cardio-respiratoria. La muerte ocurre tras la ingestión de más de 10-12 drupas en adultos. Algunas personas sufren cefaleas, irritación nasal e incluso epistaxis al oler sus flores.

El *tratamiento* consistirá en la evacuación urgente del contenido gástrico e intestinal (inducir el vómito, lavado gástrico e intestinal) y administración de carbón activado y demulcentes. Proceder al traslado del intoxicado a un centro hospitalario, ya que requerirá cuidados especializados (*exitus* en el 30% de estas intoxicaciones) con especial atención a la función cardiocirculatoria.

En caso de contacto cutáneo con cualquier parte de la planta (especialmente el látex) se producen lesiones irritativas y ampollosas que requieren un triple lavado prolongado y la aplicación de compresas con agua tibia.

***Daphne oleaide.***—Aunque su fruto (drupas de color rojizo y cubiertas de pelo corto) se considera comestible, hay que tener cuidado ya que su ingestión produce náuseas y vómitos. El *tratamiento* será sintomático.

***Ephedra distachya.***—Belcho, uva de mar; trompera, en catalán. Planta de la familia de las efedráceas.

Su *habitat* son, junto a efedra fina (*Ephedra nebrodensis* o *major*), las tierras áridas, los peñascos calcáreos, los collados pedregosos, las garrigas y laderas rocosas de Castilla, Aragón y Valencia, principalmente.

Sus principios activos son 1-efedrina, d-pseudoefedrina, 1-N-metilefedrina, 1-norefedrina, d-N-metilpseudoefedrina y d-nor-pseudoefedrina, variando su concentración en alcaloides según la época del año.

Aunque algunos autores consideran sus frutos comestibles, a dosis elevadas produce *síntomas* de excitación nerviosa, cefalea, vértigo, palpitaciones, sudores, náuseas y vómitos e incluso, en ocasiones, dolores precordiales.

El *tratamiento* será sintomático, adoptando las medidas generales.

***Euonymus (Evonimus) europaeus.***—Bonetero, aliso negro, arracán, evónimo, bonetillo, husera, falso boje (Burgos), matapijos (Álava), palo de cuatro carreras (Guadalajara); barrete de padre, fuseira, bonete de crego, bonete de preste, árbore-de-serpe, árbore-da-rabia, pauguirgoriño en portugués y gallego; evónim, bonets, barretets de capellá, barretets vermells, en catalán; árbol mada-rikatu, basaerramu, zapatari-egur, ollakabar, en euskera. Planta de la familia de las celastráceas.

Su *habitat* son los lugares aclarados de los encinares y robledales, los barrancos, las cercanías de las corrientes, con chopos y alisos, y, en el norte, los setos y ribazos, con árboles residuales, prefiriendo los suelos limosos húmedos; se extiende por todo el Pirineo y montes cantábricos, de extremo a extremo de la península, así como por las montañas de la mitad septentrional.

Contiene un glucósido denominado evonimina, así como aceite formado por los ácidos oleico, palmítico, esteárico y acético, además de ácido benzoico libre, vitamina C y una materia colorante amarilla.

Las bayas son tóxicas ingeridas en grandes cantidades, produciendo síntomas, pasadas 10-12 h, que cursan con vómitos, diarreas y estimulación cardíaca; puede aparecer un estado de inconsciencia muchas horas después de la intoxicación. En casos graves aparecen vómitos persistentes, alucinaciones, pérdida de conciencia, convulsiones y sintomatología similar a la meningitis, pudiendo culminar en diarreas sanguinolentas, convulsiones intensas y *exitus*.

Su *tratamiento* consiste en la aplicación de las medidas generales (lavado gástrico, carbón activado, purgante salino, lavado intestinal, demulcentes) y atención sintomática en un centro hospitalario, siendo similar al de la intoxicación por *Digitalis purpurea*.

***Ilex aquifolium.***—Acebo, agrifolio, cardonera, cebro, crebol, xardón, cardón; aquifolio, acibo, acevinho, teio vidriciero, picarato, pica-folha, espinha-sempre-verde, cibro, xando y xardón en portugués y gallego; grévol, grevoler, greu, greuler, boix grevol, grevol de vise, arbre de vise (Mallorca); coscoll del vesc, cascó mari, arbre de mal fruit y agrifoli en catalán; gorosti, korosti,

koosti, khorostu, garratz y garratx en euskera. Planta de la familia de las aquifoliáceas.

Su *habitat* son los bosques planifolios, mixtos y aciculifolios, brezales, setos y matorrales; generalmente crece sobre suelo seco, encontrándose en las montañas del centro, norte y este de España (incluida Mallorca), aunque frecuentemente se cultiva como adorno en otras partes.

El fruto es una drupa escarlata y tóxica, algo más grande que un guisante.

Tiene como principios activos: tanino y principios amargos, ilexantina, iliceno, ileicina, teobromina, ácidos cafetánico, ursólico e iléxico.

Los *síntomas* de intoxicación son somnolencia, vómitos y diarreas que pueden ser coleriformes, acompañados de intensa deshidratación y estado de *shock* que pueden causar la muerte a un niño tras la ingestión de 20-30 drupas.

El *tratamiento* consistirá en tomar las medidas generales y tratar el caso de forma sintomática en un centro especializado, prestando especial atención a la función cardiocirculatoria y neurológica. En algunos casos es útil la administración de gluconato calcico al 10% por vía iv.

***Lonicera caprifolium.***—Madreselva común, madreselva perfoliada o madreselva de jardín; lligabosc de jardí, dolgamel y mareselva en catalán. Planta de la familia de las caprifoliáceas.

Su *habitat* son los setos y bosques de la Alcarria, la Rioja y El Escorial; también es plantada, a menudo, como arbusto ornamental.

Los *síntomas* de intoxicación son eritema facial, midriasis, fotofobia, sed intensa, contracciones musculares, parestesias en los miembros, sudoración y coma. El *tratamiento* es sintomático especializado.

***Lonicera periclymenum.***—Madreselva, mariselva; bigordo, chuchamel, herba salgueira, en gallego; lligabosc atlántic, en catalán; basoetako-atxaparra, bermigarcia, ezkerria-ayena, en euskera. Planta de la familia de las caprifoliáceas.

Su *habitat* son los linderos de los bosques, bosques mixtos y de ribera, laderas con matorrales y setos.

Las bayas son ligeramente tóxicas, con acción emetizante.

El *tratamiento* consistirá en aplicar medidas generales y sintomático.

***Lonicera xylosteum.***—Cerecillo de Europa, sanguaña (Álava); xuclamel xilosti, en catalán. Planta de la familia de las caprifoliáceas.

Su *habitat* son los bosques planifolios y mixtos, linderos de los bosques, matorrales y setos, prefiriendo los suelos más bien secos, calcáreos y ricos en humus, hasta los 1.500 metros de altitud.

Los *síntomas* son de irritación gastrointestinal (vómitos y diarreas violentas), pudiendo haber, si son ingeridas en gran cantidad, eritema facial, alteraciones del ritmo cardiaco, convulsiones, coma e incluso *exitus*.

El *tratamiento* se basa en medidas generales y es sintomático.

***Melia azedarach.***—Lila de Persia, cinamono, agriaz, acederaque, aze-derach y rosariera. Árbol de la familia de las meliáceas.

Su *habitat* son las zonas cultivadas, plantándose mucho en los jardines del siglo xix, aunque en el clima del litoral mediterráneo español es totalmente rústica, creciendo bien y rápidamente; es oriunda del Himalaya y China.

Su fruto es de color lila pálido, a veces amarillo; en su corteza se encuentra un alcaloide denominado margasina.

Su ingestión provoca *síntomas* digestivos que cursan con sed intensa, náuseas, vómitos y diarreas; excitación, confusión, somnolencia, convulsiones, disnea y parálisis.

El *tratamiento* será evacuante y sintomático y consistirá en aplicar las medidas generales.

***Ruscus aculeatus.***—Rusco, pequeño acebo, arrayán salvaje, arrayán morisco, capio, brusco, gilbarbera, jusbarba, orusco; gilbarbeira, xilbarbeira, en gallego; brusc, cirerer de Betlem, galzerán, en catalán; arkasahatsa, basarra-yana, erratza, en euskera. Planta de la familia de las liliáceas.

Su *habitat* son los lugares umbríos, en matorrales poco densos, en la zona mediterránea, El Escorial, la Alcarria, Aragón, Cataluña, la Rioja, etc.

La ingestión de las bayas por niños puede producir vómitos, diarreas y convulsiones.

El *tratamiento* es evacuante y sintomático.

***Sambucus racemosa.***—Saúco rojo, sauquera; saüc racemos, en catalán. Planta de la familia de las caprifoliáceas que contiene vitaminas C y B, aceites, azúcar, pectinas, pigmentos orgánicos (carotenos), ácidos e indicios de glucósidos. Son sudoríficos y febrífugos.

Su *habitat* son los bosques abiertos en zonas de montaña, linderos de los bosques, claros; se cría sobre suelos ricos, poco calcáreos y hasta los 2.000 metros de altitud en el norte y este de España. Se usa ocasionalmente como arbusto ornamental de parques y jardines.

Las bayas, de color rojo coral, pueden provocar diarreas o vómitos.

El *tratamiento* es sintomático.

***Smilax aspera.***—Zarzaparrilla, zarza morisca, zarzaparrilla de España; artíjol, hedra del diablo, matavelles, sarsaparrelle, en catalán; endalaharra, en euskera. Planta de la familia de las esmilacáceas que contiene saponinas esteroideas (esmilagenina y sarsapogenina) y un glucósido (sarsaponina o sarsaponósido).

Su *habitat* es, como planta trepadora de matorrales, muros y bosques, la región mediterránea (Cataluña y Baleares), Cantabria, Andalucía, etc. Son con-



sideradas muy poco tóxicas, habiéndoselas dado, antiguamente, a los bebés, machacadas y maceradas, para protegerlos contra envenenamientos. Algunos autores consideran que, comidas crudas, son venenosas. El *tratamiento* sería sintomático.

***Solanum dulcamara*.**—Dulcamara, uvas del diablo, dulce amarga, pariza, matagallinas; escornacabra, mexacán, doce-amarga, uva-de-cáo, en portugués y gallego; dolcamara, en catalán; azerimahatsa, azari-mats, en euskera. Planta de la familia de las solanáceas que contiene saponinas, glucósidos neutros, glucoalcaloides (dulcina), solaneína, solasonina y tanino. Los frutos maduros son menos tóxicos que los verdes.

Su *habitat* son los bosques de ribera, orillas, matorrales y setos húmedos y playas, creciendo en suelos ricos en nitrógeno.

Los *síntomas* de intoxicación por ingestión de sus frutos, tras un periodo de latencia de 2-24 h, son irritación bucofaríngea, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, tenesmo rectal, calambres, mareos, anorexia, enrojecimiento de la piel; cansancio, midriasis, parálisis y coma hiporreflexico precedido de convulsiones violentas si se ingieren más de seis bayas. La muerte se produce por parálisis respiratoria

El *tratamiento* es sintomático, debiendo realizar las medidas evacuatorias en las cuatro primeras horas, y de mantenimiento. Las solanáceas por su contenido en alcaloides tropánicos (efectos anticolinérgicos) tienen un antídoto específico: fisostigmina.

***Sorbus aucuparia*.**—Serbal, serbal silvestre, serbal de cazadores, cervellón, aliso (en Aragón), serbellon, azarollera borde, capurrio, caputre, caputrio; trauazeira, cornogodinho, cornabais, caucereixo, sorba, en portugués y gallego; seridador, moixerade guilla, besurt, en catalán; udalatx, ostalizarra, us-tain (Álava), en euskera.

Planta de la familia de las rosáceas cuyos principios activos son ácido málico, ácido parasorbico, ácido cítrico y succínico, sorbitol, vitamina C, azúcares, pectina y tanino. Se emplea como laxante suave, diurético y reconstituyente general; sus bayas se han utilizado contra el escorbuto por tener abundantes vitaminas, sobre todo C, aunque su alto contenido en taninos hace que éstas, crudas, sean prácticamente incomedibles, por lo que hay que prepararlas antes de consumirlas. Por otro lado, las semillas contienen glucósidos cianogénicos, que liberan ácido cianhídrico al ser masticadas y entrar en contacto con los jugos del estómago.

Su *habitat* es la mitad septentrional de la península, en los bosques planifolios y aciculifolios poco densos de los Pirineos y montañas próximas, la cordillera cantábrica hasta Galicia y Portugal, Moncayo, Sierra de la Demanda, Guadarrama, Gredos, etc.; también es, frecuentemente, plantado en jardines y

calles. Contiene ácidos orgánicos (málico, cítrico y succínico), azúcares, pectinas y abundantes vitaminas.

Los *síntomas* y el *tratamiento* son idénticos a las intoxicaciones por cianhídrico en caso de haber masticado las semillas; si no, se tomarán las medidas generales y el tratamiento será sintomático.

***Symphoricarpos orbiculatus*.**—Planta de la familia de las caprifoliáceas. Su *habitat* son las zonas de cultivo; es originario de norteamérica. El *tratamiento*, en caso de ingestión, consistirá en aplicar las medidas generales y será sintomático.

***Tamus communis*.**—Nueza negra, brionia negra, vid negra, sello de la Virgen; uvas d'o can, norca-preta, en portugués y gallego; gatmaimó, en catalán, maimó (Menorca), corrióla de cavall (Mallorca); asta-mats, apomahatsa, en euskera. Planta de la familia de las dioscoreáceas que posee como principios activos: glucósidos, trazas de un alcaloide, una sustancia parecida a la histamina, mucílago y oxalato potásico.

Su *habitat* son los setos, montes bajos, límites de los bosques, a lo largo de valles y sobre suelo calcáreo en la Alcarria, Aragón, Cataluña y Andalucía.

Toda la planta es tóxica, en especial las bayas, que pueden provocar heridas y quemaduras en la boca, acompañándose su ingestión de otros *síntomas* como vómitos, diarreas, dolores abdominales e incluso la muerte; la savia de la planta también produce escozor e incluso lesiones ampollosas y heridas en piel y mucosas.

El *tratamiento* consistirá en suministrar grandes cantidades de leche o demulcentes y proceder a la hospitalización inmediata para realizar las medidas evacuantes y un tratamiento sintomático.

***Taxus baccata*.**—Tejo, tejón, taxo, texo; teixo, teixeiro, teixeira, en portugués y gallego; teix, teixera, en catalán; agin, agina, hagina, hagintze, en euskera. Planta de la familia de las taxáceas cuyos principios activos son taxina (alcaloide muy tóxico, que no se encuentra en las falsas bayas, pero sí en las semillas que portan, que contienen efedrina), otro alcaloide como milosina y un glucósido, taxicantina, aparte de colorantes y otras sustancias.

Su *habitat* en estado silvestre sólo es frecuente, actualmente, en algunas zonas, aunque quedan rastros toponímicos en los lugares donde crecía; se encuentra en las llanuras y en las montañas (entre los 500 y 1.800 metros), preferiblemente en suelos calcáreos y laderas sombrías, en los bosques caducifolios y de coníferas, siendo frecuente como planta ornamental en jardines, parques y cementerios.

Las intoxicaciones no suelen ser por la ingestión de las falsas bayas, sino por masticar las semillas que portan o por mordisquear las agujas y ramas del tejo. Los extractos de tejo tienen una marcada cardiomiotoxicidad.

Los síntomas de intoxicación principian una o dos horas tras la ingestión, apareciendo un periodo de excitación con náuseas, vómitos, palpitaciones, midriasis, ptosis, polipnea, dolores gástricos, diarrea, manchas purpúricas, debilidad muscular, estupor, somnolencia y pérdida de conciencia. La acción cardiaca de la taxina da lugar a trastornos de la conducción (tras la excitación y pulso rápido, se pasa a un pulso lento e irregular, debilidad circulatoria e hipotensión). También hay depresión respiratoria, pudiéndose producir el *exitus* por parálisis respiratoria o parada cardiaca y siendo posible la existencia de convulsiones previas. En ocasiones, tras una recuperación aparente, se aprecia una hepato-nefropatía tóxica que requiere vigilancia continuada a *posteriori*. Los alcaloides son absorbidos rápidamente por el intestino.

El *tratamiento* consiste en aplicar las medidas generales: lavado gástrico precoz o emesis, carbón activado y purgante salino; forzar la diuresis sin alcalinizar la orina y monitorización cardiaca. Puede objetivarse hiperkaliemia que puede ser responsable, también, del efecto cardiotóxico; requiere ser controlada cuando sus niveles son superiores a 6 mEq/l. En caso de bradicardia o arritmias ventriculares, si no se controlan con atropina, puede ser necesario implantar un marcapasos.

***Viburnum lantana*.**—Lantana, barbadejo, morrionera, viburno, barbatijo (Álava); tortellatge, en catalán; marmaratila, en euskera. Planta de la familia de las caprifoliáceas.

Su *habitat* son los bosques claros, laderas rocosas, matorrales y linderos de los bosques, prefiriendo los suelos calcáreos y ricos y lugares cálidos hasta los 1.500 metros de altitud. Sus bayas son rojas y negras dentro del mismo racimo, predominando unas u otras.

Los síntomas de intoxicación son náuseas, vómitos, diarreas y dolores gastrointestinales y hematuria en los niños.

El *tratamiento* es sintomático.

***Viburnum opulus*.**—Bola de nieve, mundillo, rodela, rosa de Gueldres, saúco rodel, sauquillo; lamagueiro, en gallego; aliguer, boles de neu, en catalán; andora, gaukarra, en euskera. Planta de la familia de las caprifoliáceas, cuyos principios activos son viburnina, ácido baldriánico, resina, pectina y azúcar.

Su *habitat* es casi toda la península ibérica, aunque de forma principal se puede encontrar en el centro y en el noroeste (Castilla y Aragón), en setos, matorrales y bosques.

Las drupas son ligeramente tóxicas, provocando *síntomas* de irritación gastrointestinal que cursa con vómitos y diarreas, pero si son ingeridas en gran cantidad se llega a producir colapso que resulta mortal.

El *tratamiento* consistirá en adoptar las medidas generales y será sintomático.

## Bayas y drupas azules y negras

*Actaea spicata*.—Hierba de San Cristóbal, barba de cabra. Planta de la familia de las ranunculáceas (antiguamente, acteáceas).

Su *habitat* son los bosques de montaña umbríos. Las bayas son de color verde al principio, para pasar luego a un color negro brillante.

La intoxicación cursa con *síntomas* gastroentéricos graves (náuseas, vómitos y diarreas) y delirios, habiéndose descrito casos mortales; su savia puede causar dermatitis con vesiculación dolorosa sobre la piel.

El *tratamiento* es sintomático, requiriendo, a veces, la asistencia hospitalaria.

*Atropa belladonna*.—Belladona, belladama, solano furioso; tabac bord, en catalán; belaiiki, beladar, en euskera. Planta de la familia de las solanáceas que contiene alcaloides derivados del tropano (hiosciamina y atropina), ácido atrópico, escopolamina, glucósidos de la flavona, tanino y, en menor medida tropina, escopina, N-metil-pirrolina, cuscohigrina, nicotina y belladonina. Todas las partes de la planta son tóxicas. Los alcaloides se concentran en mayor cantidad en bayas y raíces y menos en las hojas.

Su *habitat* son los bosques planifolios y mixtos, criándose en España en el Pirineo y en las montañas prepirenaicas, hasta la serranía de Cuenca y la sierra del Segura, entre ruinas, setos y campos no cultivados.

Las bayas, del tamaño de una cereza y que pueden ser confundidas con las del arándano, son tan tóxicas que tres o cuatro pueden provocar la muerte en niños. La baya es carnosa, de color cambiante del verde al rojo y finalmente, según madura, al negro brillante. También puede producirse la intoxicación tras la ingesta de conejos que hubiesen comido esta planta, ya que éstos poseen una enzima —atropinesterasa— que les protege de sus efectos tóxicos, pero no evita que se acumulen las toxinas en sus carnes.

Los *síntomas* de intoxicación son enrojecimiento de la piel, boca seca, mi-driasis, visión borrosa, hipertermia, taquicardia, agitación psicomotriz, delirio y temblores, que son seguidos de abatimiento, coma y parálisis respiratoria que puede conducir a la muerte por asfixia.

El *tratamiento* tiene que realizarse en un servicio especializado, utilizando como antídoto fisostigmina por vía im o iv lenta, previa aplicación de las medidas generales y de soporte. En la intoxicación por *atropa belladonna* hay que tener en cuenta que el enlentecimiento de la motilidad intestinal pobilita inducir la emesis o realizar lavado gástrico con resultados satisfactorios incluso cuando el tiempo postingesta es alto. Igualmente, el lavado intestinal es útil, aunque hayan transcurrido 12-24 h desde la ingesta, por producirse efectos anticolinérgicos que condicionan una peristalsis intestinal disminuida.

***Bryonia alba*.**—Nuez blanca, brionia blanca. Planta de la familia de las cucurbitáceas que contiene, como principios activos, glucósidos (brionina y brionidina), tanino, fitoesteroles, alcohol cerílico y resinas (briostesinas). Según el Dioscorides no se da en España ni en Portugal.

La savia de la planta provoca reacción urticarial acompañada de una formación ampollosa dolorosa. La ingestión de 15 bayas se considera como dosis mortal para un niño. Los *síntomas* se caracterizan por vómitos, diarreas, dolor abdominal, calambres, cuadro tetaniforme y muerte en algunos casos.

El *tratamiento*, iniciándose precozmente (lavado gástrico, carbón activado, purgante salino), es sintomático. Es conveniente valorar la posibilidad de realizar un lavado intestinal con solución de polietilenglicol. El contacto cutáneo o con membranas mucosas precisa lavado prolongado con agua, no siendo útiles corticoides ni antihistamínicos.

***Cornus sanguinea*.**—Cornejo, cornejo hembra, sanguino, árbol frío; zuhander gorria, en euskera. Planta de la familia de las cornáceas.

Su *habitat* son los bosques planifolios y mixtos, matorrales, linderos de los bosques y setos, creciendo preferentemente en los suelos limosos y calcáreos.

Los *síntomas* de intoxicación consisten en un cuadro de irritación gastrointestinal, y el *tratamiento* consiste en aplicar medidas evacuantes, siendo por lo demás sintomático.

***Daphne laureola*.**—Adelfilla, laurel hembra, laureola, martín polo (Albacete), torvisco macho y salamunda y saldeja en Jaén; lloretet, en catalán; garatxo-belarra y saradona en euskera. Planta de la familia de las timeleáceas, cuyos principios activos son hidroxycumarina, dihidroxycumarina, dafnina, dafnitina (procede de la hidrólisis de la anterior), umbeliferona, mecerina (es una resina) y dafnetoxina (sustancia cáustica).

Su *habitat* son los robledales, abetales, hayedos y matorrales de montaña en la Alcarria, Aragón, Cataluña, Burgos, etc.

Las intoxicaciones por su fruto suelen ser leves, ya que el sabor de los mismos hace que se consuman en pequeña cantidad, cursando con *síntomas* de sensación de ardor en la boca, náuseas, vómitos, dolores abdominales y dia-

reas relativamente leves; si la ingestión fuese considerable se observaría debilidad y palidez muy intensas, midriasis, vómitos violentos, intensa irritación y ulceraciones en el tracto digestivo, convulsiones y somnolencia persistente.

El *tratamiento*, que será sintomático, consistirá en la evacuación gástrica y/o intestinal lo antes posible y administración de demulcentes. Mantener el equilibrio hidroelectrolítico.

***Hederá helix*.**—Hiedra común, hiedra trepadora, hiedra, yedra, yedra arbórea; heura, en catalán; huntza, untz, xira, en euskera. Planta de la familia de las araliáceas, cuyos principios activos son hederahelixina, helixina, hederagina, hederina ( $\alpha$  y  $\beta$ ), pectina, taninos, saponinas, ácidos orgánicos (fórmico y málico), colesiterina, yodo y sustancias grasas.

Su *habitat* son los bosques, trepando los árboles, rocas, muros y ruinas de casi toda Europa. En pequeñas dosis es vasodilatador, a grandes resulta vasoconstrictor, disminuyendo el ritmo cardíaco.

Los *síntomas* que aparecen tras la ingestión de sus bayas, que actúan como un drástico purgante, son de irritación gastrointestinal, pudiendo producir, ocasionalmente, deshidratación e incluso un estado de coma; también han sido descritas convulsiones epileptiformes. El contacto cutáneo-mucoso con el látex es responsable de lesiones irritativas que pueden llegar a la formación de úlceras.

El *tratamiento* será sintomático, debiendo tener cuidado al realizar el lavado gástrico ya que puede obstruirse el lumen de la sonda empleada, por lo que será más efectivo inducir el vómito con jarabe de ipecacuana, administrando posteriormente 1 g/kg de peso de carbón activado, seguido por un catártico salino. En caso necesario se valorará la conveniencia de realizar un lavado intestinal.

***Laurus nobilis*.**—Laurel, laurel común, laurel noble, laurel de Apolo, choriu (en Asturias), lloreo; loureiro, en gallego; llorer, en catalán; erramo y erreñotza, en euskera. Planta de la familia de las lauráceas, cuyos principios activos son aceites esenciales con cineol, terpenos, geraniol, aceites grasos, sustancias amargas, almidón y azúcar. Se usa frecuentemente como arbusto ornamental. El fruto es una drupa parecida a una aceituna pequeña que pasa de verde a negruzca al madurar, siendo considerada no comestible.

Su *habitat* son los matorrales, setos y laderas, criándose con frecuencia sobre suelos húmedos.

*Tratamiento* sintomático en caso de ser ingeridas.

***Ligustrum vulgare*.**—Albeña, alfeña, alheña, aligustre, ligustro, olivillo, comapuz, malmadrillo; olivereta, en catalán; arbustu-arrunta, belchalea, bi-

norria y sosakusia, en euskera. Planta de la familia de las oleáceas, cuyo principio activo es un glucósido denominado ligustrina.

Su *habitat* son los bosques planifolios y mixtos claros, linderos de los bosques, matorrales, laderas soleadas y bosques de ribera; se da en la provincia de Madrid y otras, siendo también cultivado en los jardines.

Las bayas son rojas negruzcas, provocando su ingestión *síntomas* de una enteritis, con vómitos, diarreas y calambres; en casos muy graves puede ocurrir el *exitus*.

El *tratamiento* es sintomático tras la instauración de las medidas generales.

***Lonicera coeruela.***—Planta de la familia de las caprifoliáceas. Su *habitat* son los bosques de montaña, en montañas hasta los 1.600 m de altitud, bosques mixtos y matorrales, prefiriendo los suelos húmedos y poco calcáreos.

Las bayas negras con pruina azulada suelen provocar intensos vómitos y diarreas. El *tratamiento* es sintomático.

***Lonicera nigra.***—Xuclamel negre, en catalán. Planta de la familia de las caprifoliáceas. Su *habitat* son los bosques de montaña húmedos, turbosos, bosques de coníferas, matorrales y pastos, necesitando suelos ácidos y húmedos. Los frutos son bayas con pruina azulada (sospechosas de toxicidad).

El *tratamiento* será sintomático.

***Paris quadrifolia.***—Uva de raposa, uva de zorra, uva de oso, hierba de París; raïm de guineu, herba de la creu, en catalán; azarimats, en euskera. Planta de la familia de las liliáceas que contiene, como principios activos, paridina y paristifnina.

Su *habitat* son los bosques planifolios, mixtos y de ribera, prefiriendo los suelos húmedos, ricos en sustancias nutritivas y arcillosos en el este y centro de España (el Paular, el Moncayo, Liébana, Pirineos, etc.). Sus frutos son cápsulas carnosas y con aspecto de bayas globosas de color azulado oscuro o pardo negruzco.

Como sin *tomas* destacan náuseas, diarrea, dolor abdominal tipo cólico, tenesmo, cefaleas, vértigos y miosis intensa, pudiendo aparecer colapso circulatorio y *exitus* por parada respiratoria.

El *tratamiento* suele ser sintomático, requiriendo en algunas ocasiones una terapia especializada, tras la realización de las primeras medidas generales.

***Parthenocissus quinquefolia* o *Ampelopsis quinquefolia.***—Vid de Canadá. Planta de la familia de las vitáceas. *Síntomas* de tipo gastrointestinal que van a requerir instaurar *tratamiento* médico sintomático, requiriendo a veces cuidados especializados.

***Polygonatum multiflorum.***—Sello de Salomón, suelda blanca. Planta de la familia de las liliáceas.

Su *habitat* son los bosques planifolios y mixtos umbríos, dándose a menudo en hayedos o robledales, sobre suelos limosos, ricos en humus, y calcáreos del norte y noreste de España.

Los *síntomas* y *tratamiento* son idénticos al señalado para *Polygonatum odoratum*.

***Polygonatum odoratum*.**—Poliganato, lágrimas de David. Planta de la familia de las liliáceas.

Su *habitat* son los bosques planifolios y mixtos claros, aunque a veces también se da en bosques aciculifolios, laderas pedregosas y matorrales.

Los síntomas son de irritación gastrointestinal, acompañados, si se ingiere a grandes dosis, de trastornos visuales, alteraciones en la conducción y contractilidad cardíaca.

El *tratamiento* es igual al de la intoxicación por *Digitalis purpurea* si la ingestión ha sido importante.

***Prunus laurocerasus*.**—Lauroceraso, laurel cerezo, laurel real; llorer-cirer, en catalán; gerezierremu y gerezu-erramua, en euskera. Planta de la familia de las rosáceas. Se suele utilizar como planta ornamental.

Su *habitat* son los matorrales de la región mediterránea, siendo originaria de Asia menor. Las drupas, que primero son rojas y después negras, contienen semillas con un glicósido tóxico del ácido prúsico y glucósidos cianogenéticos.

La intoxicación, que también la pueden producir sus hojas, tiene como principales sin tomas convulsiones y colapso respiratorio que puede preceder a la muerte; la pulpa cuando está muy madura es comestible eliminando el epicarpo y el endocarpo. Su *tratamiento* tiene que realizarse en medio especializado.

***Rhamnus catharticus*.**—Espino cervical, cambrón, cerviespina; espina cervina, cambró, en catalán; esilar, esilarra, goillaran y hesilaharra, en euskera. Planta de la familia de las ramnáceas que contiene, como principios activos, vitamina C, flavonas, pectina y derivados de la antraquinona, ramnoemodina, ramnocatardina y sesterina.

Su *habitat* son los bosques claros y soleados, linderos de los bosques, matorrales y laderas, prefiriendo los suelos calcáreos de las colinas y montañas del centro, norte y este de España (ambas Castillas, Aragón, Valencia, etc.).

Se utiliza como purgante, pero puede provocar hemorragias por irritación de las mucosas; también es emética. Los *síntomas* principales por ingestión de sus bayas son sed insaciable, vómitos y diarreas violentas; también se ha descrito una acción nefrotóxica. El *tratamiento* es sintomático, junto a la aplicación de las medidas evacuantes, requiriendo hospitalización en los casos graves.



***Rhamnus frángula o Frángula alnus.***—Arraclón, avellanillo, frángula, chopera, hediondo, pudio; frángula y vern negre, en catalán; oilakaran y zumalakarra, en euskera. Planta de la familia de las ramnáceas, cuyos principios activos son glucofrangulinas (que formarán tras su conversión la frangulina), fisicóna, crisofanol, ácido crisogánico, alcaloides y taninos.

Su *habitat* son los bosques planifolios y mixtos claros, linderos de los bosques, también bosques de ribera y turberas, bosques de alisos, prefiriendo los suelos arcillosos o limosos húmedos, incluso encharcados. Se da en toda España menos en la región mediterránea (salvo Valencia).

Sus drupas, ligeramente tóxicas, son rojas al principio, para pasar posteriormente a un color azul oscuro o violeta negruzco. Los *síntomas* de la intoxicación cursan con vómitos, dolores abdominales y diarrea violenta. El *tratamiento* es sintomático.

***Sambucus ebulus.***—Yezgo, sauquillo, ébulo, biezgo, mielgo, enzo, jambú, saúco menor, matapulgas, chavos; engo, sabuguérinho, erva-de-sao-cristóvão, en portugués y gallego; ébul, saüc pudent, geulos, llampúdol, pudamans, évol, cámen y metacá, en catalán; andura, anyura, zauca-ziri, basandura, gandra, maus, mausa, intxusa, lintsusa, osilla-pikoa, ziurre y urrutxizta, en euskera. Planta de la familia de las caprifoliáceas cuyas bayas contienen, como principios activos, aceites esenciales, taninos, sambucianina (que es un pigmento), los ácidos málico, tartárico y valeriánico, y vitamina C. Las hojas contienen un glucósido cianogénico (idéntico al del saúco) denominado sambunigrina.

Su *habitat* son los claros y linderos de los bosques y matorrales, prefiriendo los suelos húmedos y pedregosos de tipo calcáreo o arcilloso, en gran parte de la península e islas Baleares y Pitiusas, siendo rara en Galicia.

Los *síntomas* son de irritación gastrointestinal, acompañada en algunas ocasiones de midriasis, cianosis e incluso coma.

El *tratamiento* es sintomático y de mantenimiento, tras la realización de las medidas generales.

***Sambucus nigra.***—Saúco, sabugo, sauquero, saúco mayor, saúco negro, cañilero; sabú y binteiro, en Asturias; bieiteiro, sabugueiro, en gallego; saüc, en catalán; inchusa, intsusa, linsusa, sabikoa, sabuka, en euskera. Planta de la familia de las caprifoliáceas, de similar composición química a *Sambucus ebulus*: sambunigrina, rutina, tanino y antocianina.

Su *habitat* son los bosques de ribera, arroyos, setos, matorrales y huertos; también es cultivado en los jardines.

Su fruto, que comido crudo provoca náuseas y vómitos, pierde parte de su toxicidad al ser cocido o puesto en vino (fermentado); en contacto con la piel, al igual que las hojas frescas, puede producir dermatitis.

El *tratamiento* es sintomático.

***Solanum nigrum*.**—Hierba mora, tomatillos del diablo, solano negro; morella, tomaquera del dimoni, en catalán; Mairu-belar, belarri makala y morenobelar, en euskera. Planta de la familia de las solanáceas, cuyos principios activos son la solanina (alcaloide tropánico) y otros glucoalcaloides. Sus bayas maduras son, generalmente, negras, aunque a veces son de color verde amarillento.

Su *habitat* son los taludes y huertos, naciendo a menudo en suelos limosos ricos en nitrógeno y en lugares cálidos hasta los mil metros de altitud.

Los síntomas de intoxicación por ingestión de sus frutos son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, calambres, cefalea, mareos, anorexia, cansancio, midriasis, parálisis y coma, precedido de convulsiones violentas si son ingeridas más de seis bayas.

El *tratamiento* es sintomático, debiendo realizar las medidas evacuatorias en las cuatro primeras horas, y de mantenimiento. El antídoto, en caso de ser necesario, es la fisostigmina.

## Bayas y drupas blancas

***Symphoricarpo rivularis (albus)*.**—Bola de nieve; alezuri, en euskera. Planta de la familia de las caprifoliáceas.

Su *habitat* son los bosques de ribera, matorrales y lugares pedregosos; también lo podemos encontrar a menudo en los jardines y como setos.

La ingestión de sus bayas produce síntomas de irritación gastrointestinal que puede llegar a ser grave; también produce dermatitis por contacto.

El *tratamiento* consistirá en adoptar las medidas generales y será sintomático.

***Viscumn álbum*.**—Muérdago, almuérdago, visco, visco blanco, visco cuercino, visque, quizque, liga, liria, tina; arfuelle, en Asturias; vise, vesc, herba del vesc, visquera y visquercí, en catalán; mihura, migura, bigura, pigura, midura, miru, mihula, puhura, utzuri, auki, usta, biska y lizca, en euskera. Planta de la familia de las lorantáceas, cuyos principios activos son la viscotoxina (una glucoproteína), aminoácidos aromáticos, colina, arginina, almidón, acetilcolina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico y oleanólico, azúcares y un aceite graso. La viscotoxina es un irritante local y despolarizante de la membrana cardiaca, probablemente al actuar sobre los canales del calcio.

Su *habitat* depende de la subespecie, pero suele darse sobre árboles planifolios, como sauces y álamos, manzanos y perales, y también sobre coníferas en el sudoeste de España.

Tiene acción hipotensiva y cardiotónica. La ingestión de dos o tres drupas es suficiente para que puedan aparecer *síntomas* leves, como vómitos, sed y

diarreas que irían progresando con tenesmo, melenas, hipotensión, convulsiones, alucinaciones, colapso, parálisis y muerte por asfixia o parada cardíaca al ir aumentando el número de drupas ingeridas.

El *tratamiento* será similar al del resto de los apartados vistos, excepto en el caso de que apareciese insuficiencia circulatoria que puede revertirse con la administración de gluconato cálcico endovenoso (al menos ha resultado efectivo a nivel experimental).

## OBSERVACIONES

La gran variedad de la flora española hace imposible hacer un resumen de la misma, pero sí se pueden dar una serie de consejos que consideramos útiles para solventar este tipo de intoxicaciones.

1. Es conveniente disponer de un listado con los nombres científicos y populares de las plantas autóctonas de la región, así como de las importadas con fines ornamentales. Para obtener estos datos se puede consultar con el servicio de ICONA y con la sección de jardinería de los ayuntamientos. También conviene tener identificadas las plantas case-ras.
2. No considerar que porque un fruto sea comestible en determinada época del año no pueda desencadenar un cuadro tóxico en otra, o que sus semillas desprovistas del pericarpio no puedan resultar, incluso, mortales.
3. La gravedad de los cuadros es mayor en los niños más pequeños y en los ancianos, ya que los síntomas gastrointestinales que suelen provocar pueden llevar rápidamente a una deshidratación.
4. La inducción del vómito o el lavado gástrico, la administración de carbón activado y un purgante salino suele ser suficiente en la mayoría de este tipo de intoxicaciones.
5. Cuando la planta es irritante es mejor dar demulcentes antes de optar por otras medidas.

Para conseguir mayor información sobre el peligro que representan este tipo de intoxicaciones, se puede recurrir a las Cátedras de Botánica de las Facultades de Farmacia y, en su defecto, a los Jardines Botánicos; también se puede recurrir a los Servicios de Información Toxicológica (SIT) de Madrid, Barcelona y Sevilla.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ballesteros S, Mencías E. Plantas con especial interés toxicológico (II): *Med Integral* 1997; 9: 398-402.
- De la Puerta G. *Tratado práctico de determinación de las plantas*. Madrid, Imprenta de T. Fortanet, 1876.
- De Laguna A. *Pedacio Dioscorides Anazarbeo, acerca de ja materia medicinal y de los venenos mortíferos*. Salamanca, Mathias Gast, 1566.
- Durruti M. *Gran guía de la naturaleza. Frutos silvestres comestibles y venenosos*. León, Ed. Everest, S. A., 1992.
- Font Quer P. *Plantas medicinales. El Dioscorides renovado*. Barcelona, Ed. Labor, S. A., 1993.
- Frohne, Pfander. *A colour atlas of poisonous plants*. New York, Wolfe Publishing Ltd., 1984.
- García Rollan M. *Plantas mortales en España*. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Madrid, 1986.
- Grau, Jung, Münker. *Plantas medicinales, bayas, verduras silvestres*. Barcelona, Ed. Blume, S. A., 1985.
- Jean-Blain C, Crisvard M. *Plantes ueneneuses*. París, La Maison Rustique, 1973.
- Launert E. *Guía de las plantas medicinales y comestibles de España y de Europa*. Barcelona, Ed. Omega, S. A., 1982.
- Mateu Sancho J. *Toxicología médica*. Barcelona, Doyma, S. A., 1994.
- Mayor López M, Álvarez Rodríguez AJ. *Plantas medicinales y venenosas de Asturias, Cantabria, Galicia, León y País Vasco*. Ayala Ediciones, S. A., 1980.
- Mencías E, Ballesteros S. Plantas con especial interés toxicológico (I). *Med Integral* 1997; 8: 350-361.
- Rivera Núñez D, Obón de Castro C. *La guía de incafo de las plantas útiles y venenosas de la península Ibérica y Baleares (excluidas medicinales)*. Madrid, Ed. Incafo, S. A., 1991.
- Woddward L. *Plantas venenosas —plantas de interior, silvestres, setas—*. Barcelona, Ed. Daimon, 1985.



Entendemos como producto cosmético «toda sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin, exclusivo o principal, de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, corregir los olores corporales, protegerlos o mantenerlos en buen estado» (definición contenida en la «Reglamentación de Cosméticos» del Ministerio de Sanidad y Consumo).

La normativa que afecta a los productos cosméticos así definidos es la siguiente:

- Real Decreto 349/1988, de 15 de abril (BOE de 20 de abril).
- Real Decreto 475/1991, de 5 de abril (BOE de 10 de abril).
- Real Decreto 1415/1995, de 4 de agosto (BOE de 14 de septiembre).
- Directiva 76/768/CEE.
- Directiva 93/35/CEE.
- Directiva 95/17/CEE.

Asimismo, hay que mencionar que la *Ley del Medicamento* (Ley 25/1990, de 20 de diciembre) establece que el Gobierno podrá determinar, entre otros, los productos cosméticos cuya investigación clínica y uso, hayan de ser autorizados, homologados o certificados por el Estado, en razón a su especial riesgo o trascendencia para la salud.

A pesar de la escasa toxicidad de la mayoría de los productos cosméticos, es importante conocer este amplio grupo dado que existen algunas sustancias activas, empleadas en alguno de estos productos, que sí presentan especial toxicidad. Por otra parte, los contactos potencialmente tóxicos con productos cosméticos constituyen una eventualidad relativamente frecuente (7-10% del total de intoxicaciones registradas por el Instituto Nacional de Toxicología en los últimos cinco años), tratándose fundamentalmente de intoxicaciones infantiles.

A continuación se estudian grupos de cosméticos con importancia desde el punto de vista toxicológico (Tabla 9.1).

**Tabla 9.1.** Toxicidad de diferentes componentes y productos de uso en cosmetología (adaptado de Mencías *et al.*)

	<b>DLM niños<sup>a</sup></b>	<b>DLM adultos<sup>b</sup></b>
Peróxido de hidrógeno	10 g-200 ml	50 g-900 ml
Lociones permanentes	75 ml	350 ml
Neutralizantes (rizadores)	250 ml-5 g	750 ml-20 g
Brillantinas y fijadores	200 g	1.000 g
Lacas (aerosol)	60 ml	250 ml
Tónicos capilares	>6 ml	>30 ml
Acondicionadores	>200 ml	>1.000 ml
Champúes y espumas de baño	>60 ml	>250 ml
Champúes anticaspa	>6 ml	>35 ml
Salas de baño	60 g	300 g
Cremas, aceites, máscara facial y jabón en general. Bronceadores	200 g-200 l	1.000 g-1.000 ml
Lociones aftershave	40 ml	300 ml
Antitranspirantes y colonias	60 g-60 ml	350 g-350 ml
Desodorantes femeninos	6 g	30 g
Fijadores de ojos y labios	200 ml	1.000 ml
Delineadores de ojos	200 g	1.000 g
Endurecedores de uñas	6 ml	35 ml
Lacas de uñas	6-8 ml	60 ml
Quitacutículas	60 ml	350 ml
Quitaesmaltes	6 ml	35 ml
Pastas de dientes	200 g	1.000 g
Limpiadores de dentaduras blanqueantes	0,6 g	3,5 g
Limpiadores de dentaduras no blanqueantes	60 ml	350 ml

<sup>a</sup> Dosis letal media en niños menores de 2 años y 12,5 kg de peso.

<sup>b</sup> Dosis letal media en adultos.

## PRODUCTOS PARA EL CABELLO

### Tintes

Los tintes para cabello se pueden clasificar en tres tipos en función de su composición y duración del color: tintes permanentes, semipermanentes y temporales.

Los tintes *permanentes* actúan por la interacción de un oxidante con los intermediarios de la tinción para producir moléculas coloreadas. La solución oxidante más empleada es el peróxido de hidrógeno, aunque también se usan persulfatos o perboratos. Se presenta, junto con detergentes no iónicos, en cantidades superiores al 20%. Los intermediarios del color incluyen compuestos aminados (derivados de la anilina) como la parafenilendiamina, a concentraciones del 0,2-4%, dependiendo del color que se quiera obtener, aminofenoles y ortofenilendiaminas o, bien, amoníaco o resorcinol. Existen *tintes metálicos* que incluyen pequeñas cantidades de acetato de plomo, azufre precipitado, tiosulfato sódico, cobalto, níquel, cobre y nitrato de plata; esto tiene implicaciones en el tratamiento cuando se ingiere en cantidades importantes. Los *tintes semipermanentes*, empleados para cubrir el color de los cabellos grises, no suelen llevar peróxido de hidrógeno. Los *tintes temporales*, algunos de los cuales son vegetales, no contienen en su composición glicoles ni isopropanol y, por tanto, presentan escasa toxicidad.

### Clínica y tratamiento

Los tintes de *tipo permanentes* pueden ser responsables de reacciones de hipersensibilidad, comúnmente inmediata, en personas susceptibles. Con el uso de tintes capilares en pestañas o cejas se han producido blefaroconjuntivitis, queratitis, necrosis corneal, uveítis y neuritis óptica, dermatitis de contacto y anafilaxia. Los más expuestos son los profesionales de la peluquería, en los que la aparición de reacciones está condicionada, también, por otros factores como el tiempo de exposición, lesiones previas, exposiciones repetidas u otros alérgicos concomitantes. Por ello, en sujetos hipersensibles, es conveniente realizar una prueba del parche de 24 horas previo al uso del producto.

La toxicidad de los tintes *permanentes* es debida, fundamentalmente, a la *parafenilendiamina*, que es un compuesto irritante y sensibilizante cutáneo. Incluso tras la absorción cutánea, se han descrito manifestaciones sistémicas como asma, vértigos, hipertensión arterial, metahemoglobinemia, convulsiones y coma. Por ingestión, los síntomas varían desde vómitos recidivantes hasta edema angioneurótico con disnea y cianosis, lo que representa la causa más común de muerte. En ocasiones se ha presentado hipotensión, necrosis tubular



aguda, daño hepático, rabdomiólisis y hemólisis intravascular. Los hallazgos de laboratorio que pueden acompañar a la intoxicación son: acidosis metabólica, hiperkaliemia, hipocalcemia, metahemoglobinemia y, de forma puntual, anemia aplásica.

El porcentaje de *peróxido de hidrógeno* en la solución oxidante varía del 6 al 12%. Por ello, no llegan a comportarse como irritantes, y sólo las formulaciones más concentradas, en las que el peróxido está en un recipiente separado, pueden comportar mayor toxicidad que los propios colorantes. El peróxido de hidrógeno, por liberación de oxígeno, produce distensión gástrica. Debido al amoníaco, que es muy emetizante, es improbable que se absorba una cantidad elevada de estos productos.

Respecto a la pauta terapéutica, en el caso de intoxicación por vía oral se recomienda dar un antiespumante (aceite vegetal o dimeticona) y leche para aliviar la irritación oral y gástrica. Si la ingesta ha sido importante el tratamiento es evacuador, preferiblemente mediante lavado gástrico para prevenir el riesgo de aspiración pulmonar en el curso de los trastornos inflamatorios faríngeos. Se completará con medidas sintomáticas de las manifestaciones sistémicas causadas por la parafenilendiamina (incluyendo azul de metileno si se precisara).

En caso de contacto ocular, después del lavado durante varios minutos, los tintes permanentes no suelen producir secuelas. Remitir a un especialista si el preparado contiene peróxido de hidrógeno en cantidades mayores al 12%.

Las *sales de cadmio* de los tintes metálicos pueden ocasionar, por vía oral, trastornos gastrointestinales, cefaleas, calambres e incluso lesiones hepatorreñales y alteraciones circulatorias. El tratamiento, además de evacuador y sintomático, debe incluir el uso de quelantes como el EDTA. Las *sales de cobalto* causan un cuadro similar, pero el quelante a emplear es el BAL. El *cloruro de cobre* es una de las sales más tóxicas de este metal que, además de trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos de color azul-verdoso, ardor epigástrico), produce afectación renal y hematológica. En caso de que no se haya producido el vómito, debe realizarse lavado gástrico con suero fisiológico o ferrocianuro potásico al 0,1%. El EDTA cálcico, el BAL y la D-penicilamina son los quelantes de elección.

## Decolorantes capilares

Los *decolorantes capilares* son productos moderadamente tóxicos. Las formulaciones en forma de polvos contienen *peróxido de hidrógeno* (al 12% como máximo), con persulfato amónico, potásico o sódico (al 50% como máximo) y un pequeño porcentaje de silicatos, metasilicatos, detergentes y secuestrantes. Raramente, y cada vez más en desuso, puede encontrarse *peróxido de*

*urea* en sustitución del peróxido de hidrógeno. La presentación líquida lleva soluciones jabonosas de amoníaco con estabilizantes, emulsionantes y dispersantes, con un pH entre 9,5 y 11,5. Otros posibles componentes son el alcohol etílico o isopropílico a una concentración máxima del 20%.

### ***Clínica y tratamiento***

Los síntomas que se presentan por la ingestión de estos productos se deben al peróxido de hidrógeno (irritación gastrointestinal con meteorismo y distensión abdominal). El tratamiento consiste en la administración de agua o leche albuminosa y un protector de mucosa gástrica en forma de gel. Remontar con líquidos azucarados o glucosados una posible hipoglucemia, especialmente en niños. Hay que considerar que la forma sólida, fuertemente alcalina e irritante, es muy emetizante.

### ***Productos rizadores y alisadores del cabello***

Los *productos rizadores* contienen dos clases de soluciones, una alcalina para ablandar la queratina del cabello, y otra neutralizante de la primera que endurece el pelo. Entre los componentes de la solución alcalina se encuentran el ácido tioglicólico y, en mínima proporción, monoetanolaminas, perfumes y colorantes. Las lociones para permanentes contienen, asimismo, sales de amonio. Los neutralizantes llevan sustancias oxidantes como el bromato de sodio al 10-25%, bromato de potasio, peróxido de hidrógeno (en la forma líquida), perborato sódico o percarbonato sódico (en la forma sólida). Los *productos alisadores* son similares, pero con una mayor proporción de componentes activos y una alcalinidad superior.

*Tioglicolatos.* Las *permanentes frías* contienen *tioglicolatos*, que son irritantes y pueden comportarse como cáusticos al estar presentes en productos alcalinos *per se*. Por el empleo inadecuado o en exceso son causa de reacciones cutáneas y oculares, llegando a ocasionar irritación y quemadura alcalina, aunque no efectos sistémicos. En trabajadores de salones de belleza se han visto dermatitis primaria y alérgica, e incluso casos de síndrome de Goodpasture, lo que no es común tras el uso eventual en el hogar. Datos experimentales han evidenciado la aparición de hipoglucemia a dosis elevadas, por lo que se recomienda monitorizar este parámetro en caso de intoxicación humana. Además, en los animales se presentaron convulsiones y depresión del SNC.

Como medida terapéutica es aconsejable diluir el producto, prestando atención a las posibles quemaduras orales o esofágicas.

*Bromato potásico.* El agente más tóxico en algunos preparados neutralizantes en polvo es el *bromato potásico*, causa de intoxicaciones graves en niños tras ingerir 1-2 g del mismo.

Este producto produce irritación gastrointestinal y se descompone por los ácidos gástricos en *bromuro de hidrógeno*, que es un ácido irritante. La intoxicación se manifiesta con vómitos, diarrea e hipotensión a los 90-120 min de la ingesta, fallo renal a los 2-3 días, depresión respiratoria y sordera. Estas manifestaciones son reversibles, a excepción de la sordera y la insuficiencia renal. Además, el bromato potásico ocasiona edema generalizado y síntomas neurológicos, con letargia, convulsiones y coma.

Los niveles bajos de bromuro en sangre no tienen relación con la toxicidad; sin embargo, si aumentan puede indicar una transformación activa del bromato a bromuro, lo que apoyaría la decisión del empleo terapéutico de tiosulfato sódico. La determinación de niveles de bromato en sangre no suele estar disponible, aunque, en realidad, tampoco tienen valor después del uso del tiosulfato sódico.

Respecto al tratamiento, se debe neutralizar el tóxico rápidamente en el estómago con bicarbonato sódico para evitar la formación del ion bromuro, junto con la realización de lavado gástrico y administración de carbón activado. La eficacia del tiosulfato sódico para inactivar el bromuro no está suficientemente comprobada; no obstante es una aproximación terapéutica racional en casos de alta morbilidad. No debe administrarse por vía oral ya que se reduce a sulfuro que es irritante, sino por vía endovenosa: 100-500 ml al 1% o 10-50 ml al 10% durante un periodo de 30-60 min. La hemodiálisis no aumenta la eliminación del bromato potásico, pero puede ser útil en caso de insuficiencia renal.

*Perborato sódico.* Otro componente de los neutralizantes es el *perborato sódico* (contenido equivalente a 40% de ácido bórico), que se descompone en peróxido y borato sódico en el estómago. La dosis letal media es de 5 g para los niños y 20 g para los adultos.

En ingestas de pequeñas cantidades es de esperar, únicamente, un cuadro de irritación gastrointestinal con náuseas, vómitos y diarrea, incluso, hemorrágica. Sin embargo, ingestas elevadas de estos productos pueden producir lesiones en la mucosa, y el oxígeno liberado por el peróxido agravaría la situación del paciente por la distensión gástrica. Tras la absorción sistémica aparece anorexia, hipotensión y alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico con acidosis metabólica. Los efectos a nivel del SNC se caracterizan por cefalea, agitación, delirio, convulsiones, apnea y coma. En intoxicaciones graves se presenta necrosis tubular aguda e insuficiencia renal. La muerte sobreviene por *shock* o depresión del SNC.

Las manifestaciones cutáneas se caracterizan por necrolisis epidérmica tóxica con rash descamativo en palmas, plantas y escroto.

Cuando la ingesta es pequeña se *recurre*, como tratamiento, al aceite vegetal y dilución con agua o leche albuminosa; se puede administrar carbón activado seguido de un purgante salino. Si la ingesta ha sido elevada hay que evaluar la posibilidad de realizar un lavado gástrico con hiposulfito sódico al 1% o bicarbonato sódico al 2-5% y emolientes, administrando, a continuación, carbón activado y un purgante salino. En el caso de ingestas letales o subletales, con niveles hemáticos de boratos superiores a 100 µg/ml, es necesario vigilar la función renal. Además de forzar diuresis alcalina, se debe instaurar diálisis peritoneal o hemodiálisis si los niveles de boratos son superiores a 200 µg/ml.

### Brillantinas y fijadores. Tónicos capilares

Las *brillantinas* y *fijadores*, en relación a su potencial tóxico, contienen alcohol etílico hasta un 20-30%. Cuando se presentan en forma de espuma llevan, además, aceites minerales, vaselina, lanolina, perfumes, siliconas, poliglicoléteres y resinas catiónicas.

La composición de las *lociones* y tónicos *capilares* incluye etanol, hasta un 50%, poliglicoléteres, proteínas hidroxiladas, resinas, perfumes y sustancias de teñido. Son sensibilizantes menores e irritantes moderados de mucosas.

Hay que tener en cuenta que algunos *tónicos* contienen sustancias vasodilatadoras, bien de origen vegetal (esencia de lavanda, pino o árnica), bien compuestos aromáticos a concentraciones siempre inferiores al 5% (alcanfor, fenol), ácido nicotínico, sales de quinina, pilocarpina, nitrato de potasio o minoxidil. Otros tónicos llevan antiandrógenos (progesterona, esteroides, canrenona y flutamida), vitaminas B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, A, H y F, aminoácidos azufrados y sustancias antiseborréicas, queratolíticas y queratoplásticas (ácido salicílico), aceites minerales, cloruro de benzalconio, mentol o resorcinol. La toxicidad de estas sustancias se estudia en otros capítulos del Manual.

Las *lacas* en aerosol presentan resinas de polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de vinilo, copolímeros de anhídrido maleico o de ácido crotónico hasta un máximo del 4%, resinas plásticas o alcohol polivinílico y, como disolvente, alcohol (máximo del 70-95%).

### *Clinica y tratamiento*

En el caso raro de desarrollarse una verdadera hipersensibilidad de tipo alérgico a lociones y tónicos capilares, se deben adoptar las medidas terapéuticas convencionales, requiriéndose un lavado abundante para tratar de eliminar la

sustancia del cuero cabelludo. La inhalación de lacas puede producir granulomatosis pulmonar.

La ingesta de estos cosméticos requiere la administración de leche y/o líquidos azucarados para diluirlos y, posteriormente, un purgante salino.

Por el contenido alcohólico puede producirse una conjuntivitis de contacto en caso de exposición ocular; requiere lavado abundante durante 10-15 minutos.

La concentración e inhalación intencionada de los propelentes, butano, isobutano y propano, en bolsas de plástico puede ser peligroso e incluso letal debido a la toxicidad cardíaca.

## Champúes

En general, los *champúes de uso común* llevan en su composición surfactantes aniónicos, catiónicos y no iónicos que se emplean como detergentes.

No existe diferencia en cuanto a la toxicidad de los champúes para cabellos secos, normales o grasos, variando únicamente la proporción de tensoactivos aniónicos y el pH, ligeramente más ácido en los de uso para cabellos secos y normales (5-5,5) que para los cabellos grasos (6-6,5).

Entre los *componentes antiseborrea* se incluyen los derivados de azufre (bioazufre, aminoácidos azufrados como metionina y N-acetilcisteína, tricopéptidos), thioxolone y extractos vegetales con contenido en taninos. En los productos *anticaspa* se hallan el sulfuro de selenio, derivados de azufre y alquitrán de hulla, breas (compuestos de hidrocarburos aromáticos y fenoles), piridinetiona, piritiona de zinc, magnesio o sodio; antisépticos (cloruro de benzalconio, gluconato de clorhexidina, timol) y antimicóticos como el ketoconazol. Otros tipos de champúes llevan sustancias queratolíticas (ácido salicílico, ácido láctico, urea y azufre) o queratoplásticas (breas, ácido salicílico y alantoina), además de sustancias fortalecedoras y reparadoras (vitaminas B<sub>6</sub>, F y E, pantenol, hidrolizado de proteínas, colágeno, progesterona, extractos de placenta o líquido amniótico, ginseng, etc.).

Los *champúes de selenio* contienen 10-25 mg/ml de este elemento, mientras que los de uso en seco pueden contener tetracloruro de carbono, metanol o isopropanol, lo que les confiere unas características de toxicidad peculiares, así como a los *champúes antiparasitarios*, que contienen insecticidas (p. ej., lindano) y que son estudiados en otros capítulos.

## Clínica y tratamiento

Es poco frecuente la aparición de alergias debidas a estos cosméticos, aunque no tanto la irritación cutánea. Los acondicionadores de cabello pueden

provocar vómitos, con el consiguiente peligro de ocasionar una neumonía por aspiración, y diarrea tardía. Los champúes no producen efectos significativos, salvo irritación gástrica, como consecuencia de su ingestión.

En caso de intoxicación por vía oral el tratamiento incluye un antiespumante (aceite vegetal o dimeticona), seguido de dilución con líquidos. El contacto ocular puede originar una conjuntivitis leve, por lo que debe procederse a un lavado abundante durante 15 min; si persiste la irritación, dolor ocular o fotofobia, se requerirá observación por el oftalmólogo.

La *piritona de zinc* es citotóxica y causante de efectos neurológicos, aunque tras una ingesta única esta situación es poco probable.

Los champúes de selenio presentan poca toxicidad. El *sulfuro de selenio* es insoluble y menos tóxico que los selenitos, selenatos y compuestos de selenio orgánicos. No se han descrito intoxicaciones y no existe una dosis tóxica específica. Algunos de estos champúes contienen dosis muy bajas de bentonita, glicerol y ácido cítrico. No son cáusticos, aunque sí irritantes leves de piel y mucosas, sin llegar a ocasionar daños permanentes y debiéndose evitar el contacto prolongado. La mayoría de los síntomas por intoxicación oral son debidos a los detergentes y a las sales de selenio, de tipo gastrointestinal, pudiendo ocasionar sensación quemante en la boca, con sabor y olor aliáceo. Por su efecto irritativo suelen vomitarse y, por lo tanto, no dan lugar a clínica neurológica, para lo que se requerirían dosis masivas. La eficacia del empleo terapéutico de ácido ascórbico, bromobenceno o EDTA no está suficientemente confirmada.

## PRODUCTOS PARA EL CUIDADO DE LA PIEL

### Jabones de tocador y preparados de baño

Los *jabones de tocador* o de *pastilla*, ya sean de origen natural o sintético, suelen estar compuestos de sales de ácidos grasos, glicerina, perfume, dióxido de titanio, conservantes, antioxidantes, colorantes y sales.

Los *preparados de baño* pueden presentarse en forma de sales, aceites y espumas.

Las *sales de baño* contienen bicarbonato sódico, clorato de sodio, fosfato trisódico, hexametáfosfato de sodio, colorantes y perfumes. Los *aceites de baño*, por su parte, llevan aceite de ricino, palmitato u otros aceites minerales o vegetales, junto a colorantes o esencias, alcohol y lanolina. Las *espumas de baño*, ya sea en forma de detergentes o jabones líquidos, o en forma de geles semilíquidos o consistentes, son semejantes a los champúes y contienen principalmente tensoactivos aniónicos y no iónicos, humectantes (glicerina, propilenglicol o sorbitol) y otros ingredientes, como emolientes, perfume, conser-

vantes y agentes antibacterianos. También pueden añadirse las vitaminas E y F y compuestos como piritiona de zinc.

### ***Clínica y tratamiento***

La ingestión de jabón líquido puede dar lugar a irritación gastrointestinal con vómitos (posibilidad de neumonitis por aspiración de la espuma) y diarrea. El *aceite de ricino* provoca una acción laxante intensa; el *fosfato trisódico* y el *hexametáfosfato de sodio*, por la acción alcalina e irritante de mucosas, son causa de dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, y existe la posibilidad (poco común) de secuelas, como estenosis esofágica cicatricial.

Si se ingiere jabón líquido, como primera medida, ha de administrarse un antiespumante como el aceite vegetal de cocina (oliva, girasol, etc.). En los niños menores de 5 años, en los que son muy frecuentes las pequeñas ingestiones de este tipo de preparados, serían suficientes dos cucharaditas de aceite. Posteriormente es conveniente dar líquidos (leche, zumos o agua).

Es aconsejable realizar un control radiológico de tórax si se han producido vómitos antes de la administración del antiespumante. También es necesaria la valoración médica en caso de presentarse trastornos gastrointestinales importantes y que requieren un tratamiento sintomático.

Ante la ingestión de fosfato trisódico y hexametáfosfato de sodio se deben administrar líquidos, demulcentes, analgésicos e incluso corticoides.

Al contacto ocular, los jabones y preparados de baño producen una acción irritante con escozor y lagrimeo, debiéndose proceder al lavado abundante con agua.

### **Cremas para la piel**

Existe en el mercado una amplia gama de cremas destinadas al cuidado del cuerpo, cutis y manos. Podemos distinguir cremas limpiadoras, hidratantes, clarificantes y nutrientes; existen también otras más específicas, como las cremas antiarrugas, anticelulíticas o antiestrías.

Las *leches* y *cremas limpiadoras* están compuestas de cera, grasas, aceites, humectantes, surfactantes, conservantes, perfume y colorantes.

Las *cremas hidratantes* incluyen, además, sorbitol y trioleato de sorbitol, y las cremas clarificantes pueden llevar en su composición cloruro de mercurio, cloruro mercurioso, óxido de mercurio, hidroquinona y ácido oxálico.

Los *compuestos antiarrugas*, frecuentemente, portan sustancias fumógenas, unas formadoras de hidrogeles (metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, etc.) y otras que son macromoléculas del tejido conjuntivo (colágeno, ácido hialurónico, proteoglicanos); además, contienen metales,

extractos vegetales, alfa-hidroxiácidos y retinoides como el ácido retinoico, sustancias que aumentan la síntesis de colágeno (ácido glicólico o centella asiática), componentes hidratantes o nutritivos.

Los componentes más empleados para la fabricación de *productos anti-celulíticos* son: tónicos venosos, extractos hidroglicólicos de ruscus, castaño de indias y hamamelis; extracto hidroglicólico de hiedra (posee un glucósido con acción vasoconstrictora); diversas enzimas, como la hialuronidasa; sustancias lipolíticas (metilxantinas, cafeína); sustancias rubefacientes (mentol o alcanfor) y sustancias yodadas.

En relación con las *fórmulas antiestrias* se remite a la composición expuesta para las cremas hidratantes.

Por último, hacer referencia a la *loción para bebés*, incluida en este epígrafe debido a su semejanza química con otras cremas para la piel. Está compuesta, esencialmente, por aceites y ceras (incluyendo lanolina y derivados), humectantes, emulgentes, perfume, conservantes y colorante.

### ***Clínica y tratamiento***

No cabe esperar la aparición de sintomatología importante por la ingesta de estos cosméticos. En caso de requerirse tratamiento, éste se basará en la dilución y medidas sintomáticas.

La *hidroquinona* puede causar un cuadro de irritación digestiva con sensación de ardor, diarrea sanguinolenta y, en los casos graves, hemorragias gástricas, hipotensión y colapso circulatorio. Si el paciente sobrevive a esta fase inicial, pueden presentarse manifestaciones neurológicas y renales, aunque se han ingerido diariamente cantidades de 300 a 500 mg durante 3-5 meses sin efectos clínicos patológicos. A concentraciones elevadas o aplicada indiscriminadamente, puede producir despigmentación de la piel sobre la que se aplica.

Las *cremas clarificantes* con un 1-5% de *cloruro de mercurio o sublimado corrosivo* son consideradas como irritantes de la piel y mucosas; su absorción cutánea puede producir alteraciones sistémicas. Las que añaden en su composición *óxido de mercurio o cloruro mercurioso (calomelano)* son, también, responsables de alteraciones sistémicas por el mismo mecanismo. La alteración principal es la insuficiencia renal, en ocasiones mortal. La *terapia* debe realizarse con BAL a dosis de 2,5-4 mg/kg/4-6 h; posteriormente se reduce la cantidad y se incrementa el intervalo de tiempo entre cada administración. En caso de verse incriminado el ácido oxálico, fuertemente irritante, se puede observar desde irritación gastrointestinal moderada a verdaderas lesiones cáusticas. Estas lesiones dependen de su concentración en el producto comercial que, en general, es baja; por tanto, el tratamiento está destinado a la protección de la mucosa digestiva con leche albuminosa. En aquellos casos de



ingestas masivas de producto o concentración muy alta de ácido oxálico se debe realizar una endoscopia y actuar en función de las lesiones cáusticas que se pudieran encontrar.

La intoxicación por *cremas anticelulíticas, antiarrugas y antiestrías* es muy poco frecuente debido al pequeño tamaño de los envases. En lactantes se recomienda especial cuidado en caso de ingestas de *ácido retinoico*, ya que puede causar manifestaciones neurológicas con cantidades 20-100 veces superiores a los requerimientos diarios, o de tónicos venosos que pueden dar lugar a clínica cardiocirculatoria. El tratamiento precisa evacuar el contenido gástrico, administrar diuréticos osmóticos, dexametasona e iniciar tratamiento sintomático y de sostén.

La ingesta de *loción para bebés* se manifiesta con irritación gastrointestinal (diarrea moderada y autolimitada), aunque lo habitual es que curse de manera asintomática. Los aceites minerales por su viscosidad, en caso de emesis natural o provocada, son capaces de inducir aspiración pulmonar. En ingestas pequeñas no se necesita tratamiento específico debido a su falta de absorción; se debe diluir el producto, administrar un laxante salino (los purgantes oleosos, al aumentar la viscosidad, facilitarían el desarrollo de una neumonía lipoidea) y mantener el equilibrio hidroelectrolítico. Si ha habido contacto ocular debe realizarse un lavado abundante con agua.

### **Cremas antisolares, bronceadores y fotoprotectores**

Los *preparados antisolares* son aquellos productos destinados a proteger la piel, impidiendo el paso de las radiaciones. En general, son mezclas de aceites, estearatos, alcohol etílico, emolientes y colorantes.

Los *bronceadores* se presentan en forma de crema y loción, en cuyo caso llevan en su composición ceras, grasas, aceites, filtro solar, emulsificantes, humectantes, perfume, colorante y conservante, y en forma de aceite, formulados en este caso con aceite mineral y/o vegetal, agente pantalla solar como filtro, perfume, colorante y conservante.

Los *filtros solares* químicos contienen, en general, paraaminobenzoato y derivados, salicilatos, cinamatos y benzofenonas.

Los *simuladores del bronceado* producen el oscurecimiento de la piel en ausencia de la intervención solar. Están compuestos, en su mayoría, por alcohol etílico, sulfato de brucina, deshidroxiacetona y otros disolventes orgánicos.

Los *preparados fotoprotectores* son sustancias que se adicionan a los cosméticos para conferirles mayor estabilidad fotoquímica.

Las *pildoras bronceaduras*, empleadas para el tratamiento del vitíligo porque aumentan la producción o retención de melanina, contienen psoraleno.

## ***Clínica***

La intoxicación por *preparados antisolares y fotoprotectores* se trata como la debida al etanol. A veces puede ocurrir un cuadro de irritación gastrointestinal, con diarrea moderada y autolimitada. Los aceites minerales, podrían dar lugar a aspiración broncopulmonar en caso de emesis. Los bronceadores no suelen ocasionar sintomatología.

En las ingestas pequeñas no se necesita un tratamiento específico; en todo caso, se debe diluir el producto y mantener el equilibrio hidroelectrolítico. Cuando se produce contacto ocular se procede al lavado abundante durante 10-15 minutos.

Debido a la baja concentración de los componentes de los *filtros solares*, se consideran como productos inocuos. Sin embargo, en algunas ocasiones, el uso indiscriminado de lociones o cremas puede desencadenar sensibilizaciones alérgicas e irritaciones cutáneas.

El psora/eno puede provocar, al ser ingerido en dosis excesivas, náuseas, vómitos, vértigos, excitación, dermatitis ampollas y alteraciones hepáticas. Se procederá a la evacuación gástrica del tóxico; como medida preventiva el paciente permanecerá en una estancia oscura por espacio de 12 horas, sin olvidar llevar a cabo un tratamiento sintomático.

## **Desodorantes y antitranspirantes**

Los *desodorantes* en forma líquida contienen alcohol, colorantes y agentes desodorizantes (0-5%). Algunas formas líquidas se presentan en forma de aerosol. Ceras, jabones y agentes humectantes pueden hallarse, en menor proporción, en las presentaciones en barra. Los tipos en roll-on y en crema son similares en su composición, con agentes emulsionantes y espesantes. Algunos desodorantes de base agua no llevan alcohol, pero contienen mayor proporción de siliconas volátiles.

Los *antitranspirantes* tienen bases muy similares a los desodorantes pero contienen, además, antitranspirantes químicos (sales).

## ***Clínica y tratamiento***

Estas preparaciones son consideradas, por ingestión, prácticamente atóxicas. La boca debe ser enjuagada, administrando posteriormente líquidos azucarados. En las ingestas masivas, muy infrecuentes, puede ser preciso un tratamiento evacuante (emesis o lavado gástrico) y control hospitalario de la glucemia y electrolitos.

Los desodorantes y antitranspirantes pueden ser causa de irritación ocular, por lo que debe realizarse lavado abundante durante varios minutos en caso de contacto.

Como factor de riesgo asociado hay que tener en cuenta que la concentración (p. ej., en bolsas de plástico) e inhalación deliberada del propelente puede ser peligrosa por la toxicidad cardíaca.

## Cosméticos faciales

Los cosméticos faciales pueden presentarse en forma líquida, sólida o semisólida, y estar compuestos por ceras, aceites, lípidos y pequeñas concentraciones de humectantes, espesantes, colorantes, fragancias y conservantes.

Las *preparaciones cosméticas para el cutis* se diferencian, en función de su utilización, en: jabones y leches de limpieza facial, cremas desmaquillantes, máscaras limpiadoras con semillas de lino o aceites; cremas de descamación o peelings, las cuales contienen, además de la composición básica, salvado o fermentos proteolíticos (pepsina o tripsina), cremas para la noche o nutritivas de base grasa, cremas con acción revitalizante y regenerativa con extractos de tejidos (extractos embrionarios, de células o de placenta), hormonas estrógenas o de origen vegetal —fitohormonas—, vitaminas (A, D, E, K y F), jalea real, clorofila y azuleno. Finalmente, las lociones o tónicos faciales pueden llevar o no alcohol, hasta un máximo del 35%, con adición de diferentes extractos de hierbas.

Los *polvos corporales, faciales, de bebés y para después del afeitado* contienen, normalmente, más de 50% de *talco*. Este mineral es de composición variable, principalmente silicato magnésico hidratado; en su empleo en cosmetología, libre de asbestos. Otros componentes comunes de los polvos infantiles incluyen sales de calcio y de zinc, caolín, borato fenilmercúrico, petróleo y perfume. El almidón de maíz es el componente principal en las formulaciones exentas de talco.

## Clínica

El *talco* no es irritante cutáneo, salvo que se deposite en tejidos, y no produce sensibilización. La inyección intravenosa causa granulomas en la pared vascular y microémbolos con la subsiguiente hemorragia retiniana leve, hipertensión arterial pulmonar angiotrombótica y *cor pulmonale*. Se han apreciado infiltrados pulmonares (en adictos a drogas por vía parenteral) y granulomatosis sistémica.

La toxicidad de los polvos de talco se presenta especialmente tras la inhalación, puesto que las partículas de 1  $\mu$  son filtrables hasta el alveolo, pero no

se absorben en el tracto gastrointestinal. Aunque inicialmente el cuadro puede cursar de forma asintomática, los síntomas precoces se manifiestan en forma de tos, estornudos, disnea y vómitos. En cantidad suficiente puede producir obstrucción de la vía aérea, causando un distrés respiratorio importante. La radiografía de tórax evidencia infiltrados hiliares y perihiliares. El diagnóstico se establece mediante la biopsia transbronquial o el lavado bronquioalveolar, identificando las partículas con electromicroscopía y difracción de rayos X. El indicador más temprano de daño pulmonar, precediendo a los signos clínicos o radiológicos, es la disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono.

### **Tratamiento**

Toda inhalación de talco requiere un seguimiento, ya que se han evidenciado casos de inflamación pulmonar progresiva o *talcosis*, con fibrosis intersticial y granulomas. Para la neumonitis ha de instaurarse una ventilación adecuada en función de la gravedad; puede, incluso, precisarse intubación endotraqueal, ventilación asistida y presión tele-espiratoria positiva. Los corticoides reducen el fallo respiratorio tardío en algunos casos; se administran a dosis de 3-5 mg/kg/día durante 3-5 días. El valor de los broncodilatadores es limitado y no se han demostrado los posibles efectos beneficiosos de la antibioticoterapia de amplio espectro. El lavado bronquial se ha realizado con resultados favorables dado que, aunque su valor está condicionado por la insolubilidad del polvo, sí ayuda a eliminar las secreciones abundantes y a establecer el diagnóstico diferencial con otros trastornos.

Actualmente, debido tanto a un diagnóstico más preciso, como a la mejora de las técnicas de ventilación asistida, la supervivencia es alta.

En realidad, no es necesario aplicar polvos de talco a los niños ya que su capacidad de absorción es despreciable frente al poder absorbente de un pañal; su fragancia y efectos reductores de la fricción son pasajeros; son menos efectivos como vehículo para medicamentos que cualquier crema o loción, y los padres no son conscientes del peligro que comporta su aspiración. Además, los datos epidemiológicos muestran que el cáncer epitelial de ovario es dos veces más común en mujeres que usaron talco en perineo o en las compresas.

### **Perfumes, extractos, aguas perfumadas, lociones y colonias**

Estos productos son, esencialmente, soluciones hidroalcohólicas con cantidades muy pequeñas de fragancia (aceites perfumantes), colorantes y propilenglicol o similares. Los niveles de alcohol oscilan del 50 al 95% o más.

Los *perfumes* (y *agua de colonia*) contienen en su composición alcohol etílico, perfume, desnaturizante, colorante y propelente si el producto es en forma de aerosol. Además pueden llevar hasta un 0,2% de filtro UV.

La *loción para después del afeitado* se compone de alcohol etílico, emolientes, humectantes, perfume, colorante, otros aditivos (p. ej., mentol) y absorbentes UV.

### ***Clínica y tratamiento***

La ingestión de este tipo de cosméticos ocasiona desde irritación gastrointestinal hasta un posible coma hipoglucémico inducido por el alcohol, especialmente en los niños muy pequeños y a dosis tan bajas como 1 ml/kg peso. La ingesta de cantidades significativas directamente de los envases es difícil por la pequeña cantidad que permite salir la angostura de su orificio.

En las ingestas pequeñas conviene administrar líquidos glucosados y mantener al intoxicado en observación. Si en los 30-45 minutos siguientes apareciera algún tipo de sintomatología (somnolencia, incoordinación motora, etc.), se procederá a su traslado a un centro sanitario, al igual que ante la ingestión deliberada de grandes cantidades. No conviene provocar el vómito por el riesgo de aspiración. Es preciso administrar una solución glucosada y controlar las alteraciones respiratorias y del SNC. Puede ser necesario practicar hemodiálisis si la cifra de etanol en sangre es mayor de 5 mg/ml.

Por el contenido alcohólico, y por los gases propelentes, se produce conjuntivitis en caso de contacto ocular. Los ojos deben lavarse cuidadosa e inmediatamente con agua durante 10-15 minutos. La instilación de unas gotas de un colirio anestésico puede ser útil para facilitar el lavado.

La concentración e inhalación intencionada de los propelentes en bolsas de plástico puede ser letal debido a la afectación cardíaca, por lo que se recomienda realizar monitorización electrocardiográfica.

### **Cremas y lociones depilatorias**

Los productos depilatorios contienen sustancias alcalinas (hidróxido sódico o calcico, al 1-10%) y sales del ácido tioglicólico (hasta el 10%), amonio, calcio o estroncio, emulsionantes, humectantes y ceras.

### ***Clínica y tratamiento***

Los depilatorios son moderadamente tóxicos por ingestión, produciendo náuseas, vómitos y diarrea. La terapia inicial consiste en la dilución con leche;

si la cantidad ingerida es alta puede ser necesario el lavado gástrico, si bien se aconseja precisar previamente la causticidad del producto.

Debido a su alcalinidad pueden ser irritantes cutáneos y de membranas mucosas, en particular de la mucosa ocular; en este caso debe ser lavada abundantemente durante 15 min, con posterior valoración oftalmológica.

## **COSMÉTICOS DE USO EN OJOS Y LABIOS**

Los *cosméticos de uso en ojos y labios* están compuestos por resinas acrílicas, aceites, alcohol etílico, sustancias epitelizantes (alantoína, óxido de zinc, vitaminas y dióxido de titanio) y otros aditivos no tóxicos. En forma sólida el espesante es el talco. Las sombras de ojos contienen polvo, hasta un 70%, colorantes inorgánicos, estearato de zinc o magnesio y aceites fijadores. Hay formulaciones en crema que llevan básicamente los mismos ingredientes, con extractos minerales hasta un 70%. En algunos lápices labiales se utiliza como espesante y antiexfoliante el aceite de ricino al 2%.

### ***Clínica y tratamiento***

El pequeño tamaño de los envases garantiza su escasa toxicidad. En caso de ingesta debe diluirse con líquidos, agua o leche, de forma liberal. Las reacciones alérgicas por los colorantes son altamente infrecuentes, y se tratan mediante los procedimientos convencionales, retirándose la sustancia aplicada de la zona de contacto con lavado abundante.

## **PRODUCTOS PARA LAS UÑAS**

### **Quitaesmaltes**

Estos productos contienen en su composición disolventes, emolientes (lanolina, aceites minerales y propilenglicol) y, a veces, diversas proporciones de fragancias. Entre los disolventes se encuentran la acetona (50-95%), metil-acetona, etil-acetato, alcohol etílico, alcohol metílico o butil-acetato que son los responsables de la toxicidad, de ligera a moderada, de los quitaesmaltes.

### ***Clínica y tratamiento***

La absorción de la *acetona* se produce tanto por vía oral como respiratoria o percutánea. El cuadro sistémico cursa con depresión del SNC (sedación, ata-

xia y coma). Puede originar hiperglucemia y cetonemia con acidosis. Los pacientes sintomáticos pueden requerir vigilancia médica durante más de 30 horas, debido a la larga vida media de eliminación de la acetona. Por contacto mucocutáneo aparecerá eritema, sequedad e incluso quemaduras; las uñas pueden tornarse quebradizas después de reiteradas aplicaciones del producto. Es también un irritante ocular.

El tratamiento se basa, en los casos de ingestión de pequeñas cantidades del producto, en la administración de aceite de vaselina, líquidos glucosados y protectores de la mucosa gástrica. No deben utilizarse grasas vegetales o animales con objeto de intentar disminuir la absorción. Si la ingesta es elevada, el sujeto afectado debe ser trasladado a un centro hospitalario para controlar la evacuación del quitaesmalte bajo protección de la vía aérea y control del equilibrio ácido-base y de las funciones hepática y renal.

Cuando se produzca contacto ocular debe procederse a un lavado con agua durante 10-15 min.

## Esmalte de uñas

El *esmalte, laca o brillo de uñas* está compuesto fundamentalmente por disolventes, entre los que destacan los hidrocarburos aromáticos (xileno, tolueno), acetona, acetato (etil, butil o amil), etanol, alcohol isopropílico o metanol, así como plastificantes (dibutil-ftalato o goma alcanfor), acetato de celulosa o nitrocelulosa, resinas, agentes perlificantes, colorantes y espesantes.

Dentro de este apartado hay que hacer mención de las bases *fijadoras*, utilizadas para una mayor protección y adherencia del esmalte a la uña. En realidad son esmaltes, pero con un contenido superior en resinas. Los fijadores, en aerosol o solución, se destinan a proteger el esmalte recién aplicado.

## Clínica

Los esmaltes de uñas y los quitaesmaltes poseen una toxicidad similar, determinada por los disolventes que contienen. Dado el volumen tan pequeño que ocupa el envase del esmalte (generalmente 30 ml) el riesgo de toxicidad es bajo.

Si se ingiere una dosis tóxica la sintomatología se refleja por náuseas, vómitos, posible depresión del SNC y narcosis con dosis subletales. Existe la posibilidad de aparición de coma hipoglucémico inducido por el alcohol, especialmente en los lactantes. La aspiración de hidrocarburos aromáticos puede dar lugar a neumonitis química, edema pulmonar y hemorragia respiratoria.

La pauta de tratamiento a seguir es la reseñada en el apartado anterior para los quitaesmaltes.

## Quitacutículas

Los quitacutículas se utilizan con objeto de disminuir la dureza de la cutícula ablandando la sustancia córnea.

Estos productos están compuestos, esencialmente, por glicerol, hidróxido sódico, hidróxido potásico, fosfato trisódico anhidro o ácido láctico, así como perfume, opacificantes y colorantes.

### ***Clínica y tratamiento***

Los quitacutículas tienen un pH de 9-11. El sujeto expuesto puede presentar lesiones de la mucosa esofágica y gastrointestinal.

En aquellos casos en que haya existido una pequeña ingestión del producto (lo más frecuente, dado el pequeño tamaño de los envases), el tratamiento consistirá en la dilución y neutralización con leche albuminosa. En los casos de ingestas intencionadas, en las que la cantidad ingerida puede ser importante, se recomienda realizar esofagoscopia y observación hospitalaria.

## Endurecedores de uñas

La base de los endurecedores de uñas es el formaldehído al 1-5%, si bien en los últimos tiempos ha declinado su uso en favor de la acetilcisteína y de los aminoácidos azufrados. Otros componentes frecuentes son alcohol etílico (desnaturalizado), surfactantes y colorantes.

Los endurecedores de uñas presentan una toxicidad que oscila entre ligera y moderada, aunque el riesgo es bajo debido al pequeño tamaño del envase.

### ***Clínica y tratamiento***

El *alcohol* puede producir coma hipoglucémico, especialmente en los niños pequeños. La presencia de *formaldehído* debe indicarse en la etiqueta de forma obligatoria. Por contacto cutáneo este compuesto es responsable de la aparición de irritaciones, reacciones alérgicas, onicolisis y paroniquias. La proyección sobre ojos produce queratoconjuntivitis. Por vía enteral ocasionan irritación gastrointestinal intensa, con dolor epigástrico, vómitos y diarreas, en caso de ingestas elevadas; pueden causar, además, trastornos renales y neurológicos.

El manejo de la intoxicación por ingesta masiva de endurecedores debe comenzar con la administración de cualquier sustancia orgánica; neutralización con agua o leche albuminosa, líquidos azucarados, protectores de la mucosa gástrica y control del equilibrio ácido-base.



En caso de contacto ocular se procederá al lavado a chorro con agua, durante 10-15 minutos al menos, con posterior examen oftalmológico.

## Otros cosméticos ungueales

Existen otros cosméticos destinados al embellecimiento de las uñas, como las uñas *artificiales* que se forman a partir de una pasta de metilmetacrilato. También pueden contener acetona y acetonitrilo; este último puede descomponerse en cianuro.

Por último, citar aquellos *preparados repulsivos* utilizados en sujetos afectados de onicofagia, cuya composición es similar a la de los endurecedores pero enriquecida con extractos vegetales que imprimen al producto un sabor desagradable, pudiendo figurar en su composición también el tolueno.

## Clínica y tratamiento

El *metilmetacrilato* puede ocasionar dermatitis de contacto, dermatitis alérgicas e incluso onicolisis. Su ingestión da lugar a vómitos que suelen preceder al cuadro agudo, con acidosis láctica y colapso cardiovascular dentro de las 24-48 h postingesta. Se debe realizar una valoración inmediata, tanto de la evolución clínica como de los datos de laboratorio, ya que se han registrado niveles de cianuro en sangre de 6 µg/ml a las 12 h de la exposición en niños pequeños.

En cuanto al tratamiento, además de procurar el mantenimiento de las funciones vitales, en los casos graves ha de realizarse evacuación gástrica y, posteriormente, administrar nitrito de amilo como antídoto. Algunos autores han tenido éxito con el tiosulfato sódico en solución al 25% (cada 4 h en 5 dosis); adultos: 12,5 g, niños: 1,65 ml/kg.

La pauta terapéutica en los casos de ingestión de preparados repulsivos es semejante a la estudiada para los endurecedores de uñas, evitando la ingesta de grasas.

## PRODUCTOS PARA EL CUIDADO DE LA BOCA

### Dentífricos

Las preparaciones para la limpieza de los dientes pueden presentarse en forma de polvos, pastas, geles o líquidos. Los *polvos* contienen fosfato cálcico, alúmina, sílice y silicatos, carbonato cálcico, aromatizantes y surfactantes anión-

nicos. Los *geles* se presentan con sílice y silicatos, humectantes, surfactantes aniónicos, aromatizantes y colorantes.

Las *formas líquidas* y en *pasta* llevan sorbitol, glicerina, polietilenglicol, agentes gelificantes, tensoactivos aniónicos, aromatizantes, dióxido de titanio, sacarina, ésteres de hidroxibenzoato, glicerofosfato calcico y colorantes; pueden añadirse, en alguna de estas preparaciones, dihidrato fosfodicálcico, alúmina, carbonato calcico o sílice y silicatos. En los *dentífricos especiales* pueden coexistir fluoruros (principalmente flúor, para la prevención de la caries dental) o citrato de zinc como agente antiplaca.

### ***Clínica y tratamiento***

Los dentífricos no suelen causar intoxicaciones debido a las escasas concentraciones de sus componentes. No obstante, la ingestión de altas cantidades ocasiona un cuadro de irritación gastrointestinal, de tal manera que se deben administrar líquidos para diluir, y sales de calcio en función de la cantidad de flúor. El *aldehído cinámico*, utilizado como aromatizante, causa en ocasiones dermatitis perioral por hipersensibilidad. El *hexaclorofeno* origina efectos tóxicos si la ingestión es masiva.

### **Enjuagues y elixires bucales**

Generalmente, estos productos contienen alcohol etílico en concentraciones del 5-10%, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y astringentes. Asimismo, pueden acompañar a dicha mezcla sustancias antisépticas, antiinflamatorias o perfumes que son responsables, en algunas ocasiones, de reacciones alérgicas tipo queilitis.

Existen dos presentaciones habituales: una forma previamente preparada para su consumo y la otra concentrada para su posterior dilución en agua. Los primeros son prácticamente inocuos, al contrario de lo que ocurre con la *forma concentrada* en la que existe una proporción más elevada de etanol.

### ***Clínica y tratamiento***

La sintomatología se manifiesta por irritación gastrointestinal, además de la clínica causada por el alcohol.

Se aconseja la administración de líquidos azucarados y el tratamiento de la intoxicación etílica.

En caso de contacto ocular algunos de estos preparados pueden ocasionar irritación de la mucosa ocular; precisa irrigar los ojos profusamente y de forma inmediata.

## Limpiadores dentales

Los limpiadores dentales de *tipo no blanqueante* (utilizados usualmente con cepillo) contienen surfactantes anfotéricos y aniónicos, agentes esmaltantes, alcohol, fragancias y colorantes. Existe una *forma líquida* de limpiador de dentaduras que contiene hasta un 10% de etanol y un 10% de ácido clorhídrico diluido.

Los *productos blanqueantes* (sólidos) están compuestos por agentes oxidantes (p. ej., perborato sódico, percarbonato sódico, monopersulfato potásico), agentes alcalinos (p. ej., carbonato sódico, fosfato sódico), ácidos o sales de ácidos (p. ej., ácido cítrico), precursores de hipoclorito y secuestrantes.

### ***Clinica y tratamiento***

Los limpiadores líquidos no suelen ser tóxicos por vía oral. Los limpiadores tipo blanqueante y no blanqueantes líquidos son moderadamente irritantes por ingestión. Pueden llegar a producir, a altas dosis, sensación de quemazón en boca y garganta, dolor epigástrico y vómitos, con posibilidad de ocasionar lesiones corrosivas si las tabletas se enclavan en el esófago.

La ingestión se trata mediante dilución inmediata con agua o leche albuminosa, protectores de mucosa gástrica y observación. Si existe sintomatología gastroesofágica se valorará la necesidad o conveniencia de realizar una endoscopia.

## Otros cosméticos bucales

En el mercado hay otros productos destinados a la cosmetología bucal, como los *adhesivos para las prótesis dentales en forma del polvo* que pueden contener plásticos de alto peso molecular, propilparaben (antioxidante), óxido de magnesio, aceite de menta (u otros agentes aromatizantes), derivados de la celulosa y óxido de polietileno.

Los adhesivos para prótesis que se presentan en forma de *pomada* suelen contener benzocaína, vaselina base e hidroxiquinolina.

### ***Clinica y tratamiento***

La toxicidad de los adhesivos en polvo es baja, no previéndose manifestación clínica alguna; por tanto, no suelen requerir tratamiento.

Las preparaciones en forma de *pomada* muestran baja o moderada toxicidad, provocando irritación gastrointestinal debido a la benzocaína. Cuando la ingestión es de pequeñas cantidades basta con la dilución a base de agua o le-

che. Ahora bien, si la cantidad ingerida es mayor, y especialmente en niños, se observarán náuseas, vómitos, nerviosismo, depresión del SNC y metahemoglobinemia. Por consiguiente, se precisa un tratamiento semejante al de la intoxicación por anestésicos locales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alia E. Formulación de preparados dermocosméticos. Madrid, Ed. E. Alia, 1995.
- Ashraf W, Dawling S, Farrow LJ. Systemic paraphenylenediamine (PPD) poisoning: a case report and review. *Hum Experiment Toxicol* 1994; 13: 167-170.
- Averbukh A, Modai D, Leonov Y *et al*. Rabdomyolysis and acute renal failure induced by paraphenylenediamine. *Human Toxicol* 1989; 5:345-348.
- Ballesteros S, Ramón MF. Intoxicaciones domésticas por cosméticos. *JANO* 1996; 1169:54-57.
- Ben-Haim SA, Ben Hami H, Edoute Y *et al*. Talcosis presenting as pulmonary infiltrates in an HIV-positive heroin addict. *Chest* 1988; 94:656-658.
- Benke GM, Larsen WG. Safety evaluation of perfumed shampoos: dose/response relationships for product use testing by presensitized subjects. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1984; 3:65-72.
- Bernis P, Hamels J, Quoidbach A *et al*. Remissions of Goodpasture's syndrome after withdrawal of an unusual toxic. *Clin Nephrol* 1985; 23:312-317.
- Boggli MD, Peck RW, Tomson CRV. Acetonitrile ingestión: delayed onset of cyanide poisoning to concurrent ingestión of acetone. *Postgrad Med J* 1990; 66:40-41.
- Caravati EM, Litovitz TL. Pediatric cyanide intoxication and death from an acetonitrile-containing cosmetic. *JAMA* 1988; 260: 3470-3473.
- Cotton WH, Davidson PJ. Aspiration of baby powder. *NEnglJMed* 1985; 313:1662.
- Charness ME, Simón RP, Greenberg DA. Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med* 1989; 321: 442-454.
- De Vuyst P, Dumortier P, Leophonte P. Bronchoalveolar lavage in tale induced lung disease. *Thorax* 1989; 44:607-611.
- Deitrich RA, Dunwiddie T, Harris RA *et al*. Mechanism of action of ethanol: inicial central nervous system actions. *Pharmacol Rev* 1989; 41 • 489-537.
- Ellenhorn M, Barceloux D. Medical toxicology, diagnosis and treatment of human poisoning. New York, Ed. Elsevier, 1988.
- Fischer AA. Management of hairdressers sensitized to hair dyes or permanent wave solutions. *Cutis* 1989; 43: 316-318.
- Fischer H, Caurdy-Bess L. Scalp burns from a permanent wave product. *Clin Pediatr* 1990; 29:53.
- Gamble JF. A tested case control study of lung cáncer among New York tale workers. *In t Arch Occup Environ Health* 1993; 64: 449-456.
- Geller RJ, Ekins BR, Iknolan RC. Cyanide toxicity from acetonitrile-containing false nail remover. *AmJEmergMed* 1991; 9: 268-270.
- Grant WM. *Toxicology of the Eye*, 3<sup>rd</sup> ed. Springfield IL, CC Thomas, 1986.

- Goldfrank L, Flomenbaum NE, Weisann RS. Goldfrank's toxicologic emergencies, 4<sup>th</sup> ed. East Norwalk, Appleton and Lange, CT, 1994; 144-145.
- Goldberg BJ, Hermán FF, Hirata I. Systemic anaphylaxis due to an oxidation product of p-phenylenediamine in a hair dye. *Ann Allergy* 1987; 58: 205-208.
- Gould SR, Barnardo ED. Respiratory distress after tale inhalation. *Br J Dis Chest* 1972; 66: 230-233.
- Haddad LM, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990.
- Hopkins JE, Manoharan A. Severe aplastic anaemia following the use of hair dye: report of two cases and review of literature. *Postgrad Med J* 1985; 61: 1003-1005.
- Houts M, Baselt RC, Cravey RH. Court Room toxicology. *Oxalate Monograph*. Matthew Bender, New York, 1985.
- Howes D. The percutaneous absorption of some anionic surfactants. *J Soc Cosmet Chem* 1975; 26: 47-63.
- Johnson CE. Sodium thiosulfate unproven as bromate antidote. *Clin Pharm* 1988; 7: 572.
- Kechijian P. Nail polish removers: Are they harmful? *Semin Dermatol* 1991; 10: 26-28.
- Kurokawa Y, Maekawa A, Takahashi M *et al*. Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate —a new renal carcinogen. *Environ Health Persp* 1990; 87: 309-335.
- Kurt TL, Day LC, Reed WS *et al*. Cyanide poisoning from sculpted nail remover. *Vet Hum Toxicol* 1989; 31: 339.
- Kutom A, Bazilinski NG, Magaña Letal. Bromate intoxication: hairdressers anuria. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 84-85.
- Lallana T, Martínez R, Cabrera R *et al*. *Los antidotos y otros productos antitóxicos*. Madrid, Ed. Cabrera J, ELA, 1994.
- Leung AKC. Ethyl alcohol ingestión in children. *Clin Pediatr* 1986; 25: 617-619.
- Lichtenberg R, Zeller WP, Watson E *et al*. Clinical and laboratory observations; bromate poisoning. *J Pediatrics* 1989; 114: 891-894.
- Liden C, Brehmer-Andersson E. Occupational dermatoses from colour developing agents. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 514-522.
- Losek JD, Rock AL, Boldt R. Cyanide poisoning from a cosmetic nail remover. *Pediatrics* 1991; 88: 337-340.
- Lue JN, Johnson CE, Edwards DL. Bromate poisoning from ingestión of professional hair-care neutralizer. *Clin Pharm* 1988; 7: 66-70.
- Mateu Sancho J. *Toxicología médica*. Barcelona, Ed. DOYMA, 1994. Mack RB. Potassium bromate poisoning. *NC Med J* 1988; 49: 243-245.
- McElwee NE, Kearney TE. Sodium thiosulfate unproven as bromate antidote. *Clin Pharm* 1988; 7: 570-572.
- Mencías E, Torrecilla JM. Intoxicación por cosméticos y artículos de tocador. *Dermatología Cosmética* 1993; 1: 1-10.
- Mencías E, Torrecilla JM, Sancho MR. Intoxicación por cosméticos. Informe del Instituto Nacional de Toxicología. *Servicio de Información Toxicológica*, 1993.
- Morelli JG, Weston WL. Soaps and shampoos in pediatric practice. *Pediatrics* 1987; 80: 634-637.

- Morrison LH, Storrs FJ. Persistence of an allergen in hair after glyceryl monothioglycolate containing permanent wave solutions. *JA m Acad Dermatol* 1988; 19: 52-59.
- Motomatsu K, Adachi H, Uno T. Two infant deaths after inhaling baby powder. *Chest* 1979; 75: 448-450.
- Nuyts RMA, Edelhauser HF, Pels E *et al.* Toxic effects of detergents on the corneal endothelium. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1158-1162.
- Rácela LS, Papasian CJ, Watanabe *letal.* Systemic tale granulomatosis associated with disseminated histoplasmosis in a drug abuser. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 557-560.
- Redondo AA, Ettenshon DB, Khan M *et al.* Broncoalveolar lavage in tale induced lung disease. *Thorax* 1988; 43: 1019-1021.
- Ross DS. Acute acetone intoxication. *Occup Health* 1975; 27: 120-129.
- Scherger DL, Wruk KM, Kulig KW *et al.* Ethyl alcohol (ethanol)-containing cologne, perfume and after-shave ingestions in children. *AmJDis Chi/d* 1988; 142: 630-632.
- Schwartz HJ, Arnold JL, Strohl KP. Occupational allergic rhinitis in the hair care industry: reactions to permanent wave solutions. *J Occupational Med* 1990; 32: 473-475.
- Strube DD, Nicoll G. The irritaney of soaps and syndets. *Cutis* 1987; 39: 544-545.
- Tosti A, Melino M, Bardazzi F. Contact dermatitis due to glyceryl monothioglycolate. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 71-72.
- Turchen SG, Manoguerra AS, Whitney C. Severe cyanide poisoning following suicidal ingestión of an acetonitrile-containing cosmetic. *Am J Emerg Med* 1991; 9: 264-267.
- Tzonou A, Polychronopoulou A, Hsieh CC *et al.* Hair dyes, analgesics, tranquilizers and perineal tale application as risk factors for ovarian cáncer. *Int J Cáncer* 1993; 55: 408-410.
- Viccellio P. *Handbook of medical toxicology*. London, Little, Brown and Company, 1993.
- Walters KA, Walker M, Olejnik O. Non-ionic surfactant effects on hairless mouse skin permeability characteristics. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40: 525-529.
- Warshaw BL, Cártier MC, Hymes LC *et al.* Brómate poisoning from hair permanent. *Pediatrics* 1985; 76: 975-978.



**ALCOHOL ETÍLICO**

El abuso del alcohol constituye, en Occidente, uno de los mayores problemas sanitarios. El consumo de bebidas alcohólicas forma parte de las costumbres sociales de nuestro medio, con la que cualquier persona está familiarizada y, a diferencia de otras drogas de abuso, se permite y promociona su consumo.

El consumo de bebidas alcohólicas, por sí mismo, constituye un problema de salud, pero además se convierte en un gran problema social por las importantes repercusiones que tiene en muchos aspectos de la vida diaria: en el ámbito laboral, familiar y social.

Desde el punto de vista médico-legal se trata de un problema de gran frecuencia, ya que el alcohol suele estar involucrado en multitud de cuestiones relacionadas con el ámbito judicial: accidentes de tráfico, accidentes laborales, riñas y peleas, homicidios y suicidios. Por tanto, probablemente, se trata de una de las pruebas analíticas más solicitadas en el ámbito médico-legal.

**Características del alcohol etílico y bebidas alcohólicas**

El etanol es un alcohol alifático ( $C_2H_5OH$ ), líquido, incoloro, con un peso molecular de 46 daltons y una densidad de 0,8 g/ml (0,791). Es un disolvente polar que atraviesa con facilidad las membranas celulares. Hay muchos productos comerciales que contienen etanol, incluyendo las consabidas bebidas alcohólicas, productos de perfumería (perfumes, colonias), preparados farmacológicos (linimentos, enjuagues bucales) y limpiacristales, entre otros.

Por definición, cualquier líquido «bebible» que contenga entre 0,5 y 95% de alcohol etílico es una bebida alcohólica. El contenido de etanol en las distintas bebidas alcohólicas varía dependiendo del tipo de bebida (Tabla 10.1).

No obstante, aunque el alcohol etílico es el componente mayoritario de las bebidas alcohólicas, en todas ellas se encuentran otros componentes que, si bien se hallan en una pequeña proporción, desempeñan un importante papel en el uso y abuso de estas bebidas. Entre estos componentes se pueden citar otros alcoholes (además del etanol), ácidos, aldehídos, cetonas y ésteres. Ade-



**Tabla 10.1.**

<b>Bebida</b>	<b>Contenido de etanol</b> (porcentaje)
Cerveza	4-8
Vinos de mesa	8-14
Vinos aromatizados	15-20
Coñac	40-45
Whisky	40-60
Vodka y ginebra	40-50
Ron	40-80
Tequila	45-50

más se encuentran otros componentes, como taninos, fenoles, metales, agentes colorantes, histamina y otras sustancias farmacológicamente activas.

En realidad, todos estos «otros componentes» son los responsables del sabor, aroma y color de las distintas bebidas. Su procedencia es variable. Así, pueden derivarse de las materias primas, del proceso de fermentación o elaboración o, incluso, del contacto con algunos tipos de contenedores.

Entre los alcoholes, además del alcohol etílico, se han llegado a identificar más de 45 tipos distintos de alcoholes en las bebidas alcohólicas, tales como alcohol isobutílico, n-propil-alcohol, alcohol butílico, alcohol metílico o alcohol isopentílico.

En definitiva, al consumir bebidas alcohólicas, no sólo se consume alcohol etílico, sino que además se ingieren otros alcoholes, aldehidos y esterres. En líneas generales, todos estos productos pueden producir irritación gástrica y, en concentraciones más elevadas, cefaleas, náuseas y vómitos. Debido a que todas estas sustancias tienen un peso molecular más elevado que el etanol, su absorción es más lenta, por lo que sus efectos suelen aparecer más tarde que los del alcohol etílico.

### **Toxicología del alcohol etílico**

El alcohol etílico, a concentraciones elevadas, puede llegar a causar efectos en todos los órganos:

### ***Piel***

La ingesta de alcohol produce vasodilatación que da lugar a rubor y enrojecimiento de la piel. Si la concentración es muy elevada (3-4 g/l) el efecto es el contrario, produciéndose palidez.

### ***Tracto gastrointestinal***

Los efectos a este nivel están influidos por múltiples factores, como la presencia o ausencia de alimentos, el tipo de alimentos, grado de tolerancia al alcohol o la presencia o ausencia de enfermedades gastrointestinales. Al igual que en todas las mucosas, cuando se encuentra a altas concentraciones, el alcohol etílico actúa como un irritante, produciendo hiperemia, gastritis y erosión.

La presencia de alimentos en el estómago tiende a diluir el alcohol, de forma que atenúa estos efectos, y tiende a retrasar la absorción. No obstante, la acción del etanol está directamente relacionada con la cantidad total ingerida y con el grado de impregnación del SNC (concentración en sangre).

Aunque de forma indirecta, en los individuos con intolerancia, el alcohol induce la producción de náuseas y vómitos, efecto que se produce por acción directa sobre el sistema nervioso central (SNC).

El consumo crónico de etanol produce un amplio espectro de efectos deletéreos sobre el tracto gastrointestinal y el hígado: cirrosis hepática, varices esofágicas, úlcera gástrica, pancreatitis aguda y crónica.

### ***Sistema cardiovascular***

Dosis moderadas de alcohol pueden producir un incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

Además, induce un incremento de las lipoproteínas plasmáticas de alta densidad (HDL) que puede llegar a producir ateromatosis coronaria. No obstante, recientes estudios epidemiológicos (en ratas) apuntan que el consumo moderado de bebidas alcohólicas puede ser beneficioso para la función cardíaca, pues se observa un descenso en la producción de infartos de miocardio.

El consumo mantenido de altas dosis de alcohol etílico (alcoholismo crónico) da lugar a lesiones en las células miocárdicas, produciendo cardiomiopatía alcohólica, originada por efecto directo del etanol en la fibra miocárdica.

### **Hígado**

El daño hepático producido por el alcohol etílico está ampliamente demostrado, considerando que un 8-20% de los alcohólicos crónicos desarrollan cirrosis hepática. Esta patología tiene su comienzo en la infiltración grasa del hígado (esteatosis), producida por el depósito de ácidos grasos no metabolizados, debido a los efectos del etanol sobre el metabolismo hepático; en esta fase el daño hepático es reversible. Posteriormente se produce el depósito de colágeno, con lo que se instaura la irreversible cirrosis. En esta situación puede llegarse a insuficiencia hepática total, con coma hepático y muerte.

### **Riñón**

El principal efecto del alcohol en riñón se produce sobre la diuresis. Este efecto es directo, debido a un descenso en la reabsorción tubular de agua. El alcohol produce incremento de la diuresis por inhibición de la hormona antidiurética. No se han descrito otros efectos del alcohol etílico sobre el riñón.

### **Sistema endocrino**

La intoxicación etílica aguda produce un efecto de estrés en la corteza suprarrenal. Así, los niveles plasmáticos de cortisol y otros corticosteroides se ven incrementados con el consumo de alcohol.

Además, el alcohol produce un incremento de la excreción de adrenalina y noradrenalina. Este hecho da lugar, en los primeros estadios de la intoxicación aguda, a hiperglucemia transitoria, dilatación pupilar y a un discreto incremento de la presión arterial. Se produce también un descenso en los niveles plasmáticos de testosterona e inhibición de la síntesis testicular.

### **Sistema nervioso central**

El SNC es, sin duda, el más afectado por el alcohol, y ya que de él depende la conducta y el comportamiento, resulta el efecto más importante desde el punto de vista médico-legal.

En primer lugar se afecta el sistema reticular activador, dando lugar a alteraciones motóricas y del proceso del pensamiento. El etanol deprime el SNC en orden descendente desde el córtex, a partir de 50 mg/dl, a médula (con cantidades superiores a 500 mg/dl).

La intensidad de los efectos en el SNC es directamente proporcional a la concentración sanguínea de alcohol. Así, según la concentración sanguínea y siguiendo a Ellenhom, se distinguen diferentes estadios clínicos:

Periodo subclínico: 0,1-0,5 g/l

- No indica, necesariamente, que el sujeto haya consumido bebidas alcohólicas cuando se habla de concentraciones inferiores a 0,3.
- Conducta cercana a la normalidad. Sólo se pueden observar pequeños cambios con tests especiales.
- Se corresponde con unos niveles de alcohol en orina de 0,1-0,7 g/l.

Periodo de euforia: 0,3-1,2 g/l

- Euforia moderada, sociabilidad, verborrea, aumento de la confianza en sí mismo, pérdida de las inhibiciones.
- Disminución de la atención, el juicio y el control.
- Comienzo de incoordinaciones sensitivomotoras.
- Lentitud en la comprensión.

Periodo de excitación: 0,9-2,5 g/l

- Inestabilidad emocional, pérdida de la capacidad de juicio y crítica.
- Pérdida de la percepción, memoria y comprensión.
- Descenso en la respuesta sensitiva (incremento en el tiempo de reacción).
- Reducción de la agudeza visual, visión periférica y recuperación ante el deslumbramiento.
- Incoordinación sensitivo-motora.
- Somnolencia.
- Una alcoholemia superior a 2 g/l confirma la realidad de la embriaguez, aun en ausencia de cualquier signo/síntoma clínico.

Periodo de confusión: 1,8-3,0 g/l

- Desorientación, confusión mental, vértigo.
- Estados emocionales exagerados (miedo, tristeza).
- Alteraciones en la visión (diplopia), en la percepción del color, forma y tamaño.
- Incremento de la incoordinación muscular (dificultad para la deambulación y bipedestación), disartria.
- Apatía, letargia.

Periodo de estupor: 2,5-4,0 g/l

- Descenso muy marcado de la respuesta a estímulos.
- Incoordinación muscular extrema: imposibilidad para caminar o mantenerse de pie.

- Vómitos, incontinencia de orina y heces.
- Estado de consciencia oscilante y desigual: sueño o estupor.

Periodo de coma: 3,5-5,0 g/l

- Inconsciencia completa con estado de coma y anestesia.
- Depresión o abolición de reflejos.
- Temperatura anormal.
- Incontinencia de orina y heces.
- Alteraciones cardiocirculatorias y respiratorias.
- Posible muerte.
- Algunos alcohólicos crónicos pueden tolerar niveles de 4-5 g/l sin presentar depresión profunda del SNC o signos vitales anormales; puede considerarse un rango de supervivencia en estos sujetos de 6,5-15 g/l.

Muerte: > 4,5 g/l (a partir de este nivel es prácticamente segura la muerte)

Hay que señalar que los efectos del alcohol sobre el SNC son mucho más pronunciados cuando el nivel sanguíneo se está incrementando que cuando comienza a descender.

Por otra parte, hay que considerar las interacciones entre el alcohol y una considerable cantidad de fármacos, de tal forma que los efectos depresores del alcohol se ven incrementados cuando se combina con fármacos que tienen la misma acción (sedantes, hipnóticos, anticonvulsivantes, antidepressivos, tranquilizantes, algunos analgésicos, opiáceos). En este sentido, es muy importante señalar que cuando un individuo esté sometido a un tratamiento de este tipo, sea advertido por su médico de los peligros del consumo de bebidas alcohólicas. Los efectos de este tipo de intoxicación pueden producirse con niveles sanguíneos de alcohol bajos.

Además, el alcohol puede tener efecto sobre la distribución sistémica de algunos fármacos, de tal forma que la vida media de éstos puede verse reducida en presencia de alcohol (meprobamato). Y, por otro lado, otros fármacos pueden verse afectados por el consumo de alcohol (antidiabéticos, insulina), así como algunos alimentos (setas). Estas interacciones pueden causar, en algunos casos, efectos tóxicos graves.

## **Toxicocinética**

### ***Absorción***

La absorción del etanol se produce, fundamentalmente, a través del tracto gastrointestinal. No obstante, también puede producirse su absorción a través

de la vía respiratoria e, incluso, de la piel. Se han descrito casos por administración accidental de enemas de alcohol.

Puede ser absorbido por cualquiera de las mucosas que tapizan el tracto gastrointestinal; absorción que se produce por simple difusión y a favor de gradiente. Sin embargo, debido al escaso tiempo que el etanol permanece en contacto con la mucosa bucal y esofágica, la absorción a estos niveles es despreciable. La mayor parte del alcohol ingerido es absorbido en el intestino delgado (75-80%), especialmente en el yeyuno; en el estómago se absorbe un 20-25%. El intestino grueso también es capaz de absorber etanol pero, debido a la gran eficacia del intestino delgado en esta función, las cantidades que llegan al colon son mínimas, siendo la absorción despreciable.

Con el estómago vacío, el nivel máximo de alcohol en sangre se produce a los 30-60 minutos de la ingesta (Fig. 10.1). El menor metabolismo hepático de primer paso y una menor actividad de la alcohol deshidrogenasa en la mucosa gástrica de las mujeres van a producir picos plasmáticos más elevados que en el hombre.

Poco después de la ingesta de etanol se mantiene, durante una hora, una concentración en sangre arterial mayor (hasta un 40-60%) que la existente en sangre venosa periférica. Concluida la fase de absorción, la concentración de alcohol en sangre venosa es ligeramente superior a la arterial.

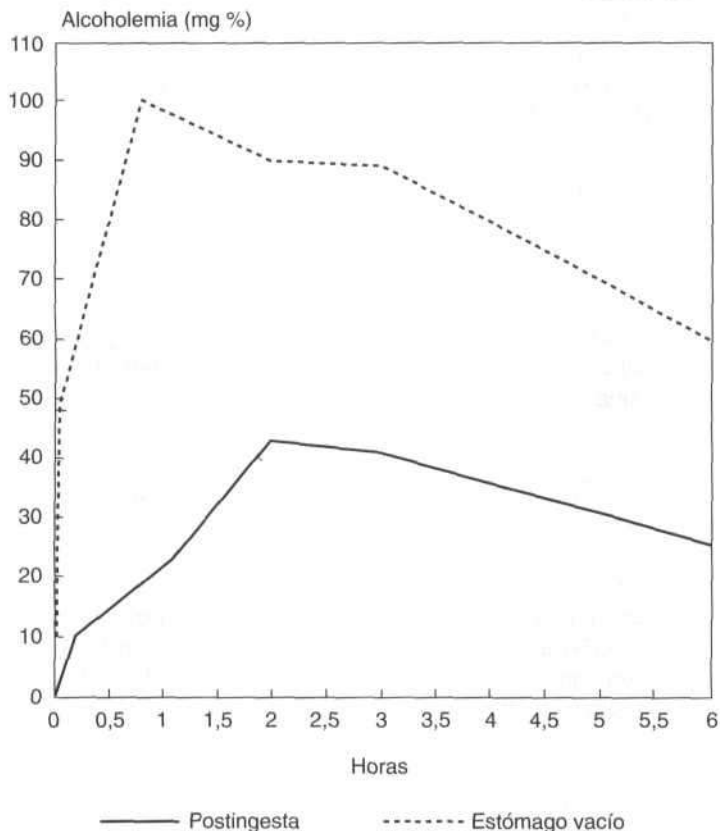
Por otro lado, hay que tener en cuenta que en el organismo humano se detecta una producción endógena de alcohol étílico, estimada en 1-2 g diarios, lo que se traduce en una concentración sanguínea de hasta 0,1 g/l. Esta pequeña concentración está por debajo de los límites de detección de la mayoría de las técnicas analíticas.

Ahora bien, hay una serie de factores importantes que pueden modificar la absorción del alcohol, como son:

### *La presencia de alimentos*

Ya que en el estómago se absorbe una cantidad pequeña del alcohol ingerido, cualquier factor que retrase el vaciado del estómago retrasa la absorción del etanol y, consecuentemente, la velocidad de absorción va a depender del tipo de bebida, su concentración alcohólica, la presencia o no de alimentos en el estómago y el tipo de éstos (Fig. 10.1). Con el estómago vacío la absorción es mucho más rápida, se produce el efecto de «sorpresa pilórica» con paso rápido del estómago al duodeno y de ahí a la sangre.

Así, la cerveza tiene una absorción lenta por su bajo contenido en alcohol; las comidas con alto contenido en proteínas o las comidas de gran volumen disminuyen la absorción del alcohol, que puede tardar en completarse hasta 6 horas.



**Figura 10.1.** Curva de alcoholemia según absorción, producida con estómago lleno o vacío, tras ingesta de 200 ml de alcohol de 20°.

### *Estado fisiopatológico*

Cualquier modificación en la motilidad gastrointestinal o en su morfología, bien sean inducidos por factores externos o internos, puede producir importantes modificaciones en el ritmo de absorción:

LA ABSORCIÓN SE INCREMENTA:

- Cuando aumenta la motilidad gastrointestinal: gastritis o ulcus, fármacos colinérgicos (pilocarpina, fisostigmina).

- Cuando aumenta la capacidad de absorción gástrica: gastritis crónica, ingestión de alimentos o bebidas calientes, estrés, estados de ansiedad o fiebre.
- Cuando se acelera el vaciado gástrico: ingestión de bebidas carbonatadas, alcoholismo crónico, gastrectomías.

#### LA ABSORCIÓN SE REDUCE:

- Cuando disminuye la motilidad gástrica: náuseas, *shock*, fármacos anticolinérgicos (atropina).
- Cuando disminuye la capacidad gástrica de absorción: estados de pánico, agentes simpaticomiméticos (anfetaminas, fenfluramina), con el ejercicio.
- Cuando se retrasa el vaciamiento gástrico: alteraciones emocionales, carcinomatosis gástrica.

#### *Concentración y dosis de alcohol*

El alcohol se absorbe de forma más rápida cuando la concentración de la solución ingerida es del 20-30%. Las concentraciones más bajas producen un gradiente muy bajo a través de la membrana, lo que, unido al gran volumen de líquido, produce un retraso en el vaciamiento gástrico. Concentraciones más elevadas producen irritación de la mucosa gástrica y del esfínter pilórico, causando secreción mucosa y retrasando el vaciado del estómago.

#### **Distribución**

El etanol es muy hidrosoluble, por lo que se puede encontrar en cualquiera de los tejidos o fluidos corporales. Mayor concentración cuanto mayor contenido en agua tenga el tejido o fluido.

Se puede calcular la concentración del alcohol etílico plasmático cuando se conoce el peso corporal y la cantidad ingerida, mediante la siguiente fórmula farmacocinética:

$$A = \frac{\text{dosis (g de etanol consumidos)}}{Vd \text{ (l/kg)} \times \text{peso corporal (kg)}}$$

donde:

- A = Alchoholemia
- Vd es el volumen de distribución, que se estima en:



0,6 l/kg para adultos

0,7 l/kg para niños.

*Ejemplo:*

Un individuo adulto, de 75 kg de peso, toma 2 copas de coñac. ¿Qué concentración plasmática de etanol alcanzará?

Como se ha indicado con anterioridad, estimamos que el contenido de alcohol etílico en el coñac es del 45%, y que cada copa de coñac tiene un volumen de 40 ml. Aplicando la fórmula expresada anteriormente:

$$A = \frac{(2) \times (0,04) \times (0,45) \times (80) \text{ g/l}}{(0,6) \text{ l/kg} \times 75 \text{ kg}} = 0,64 \text{ g/l}$$

donde:

- En el numerador, se consideran las 2 copas expresadas en litros (2 X 0,04), el contenido de alcohol etílico (45% = 0,45) y la densidad de alcohol etílico (80 g/l).
- En el denominador, el volumen de distribución correspondiente a un adulto, y su peso corporal.

En líneas generales, puede decirse que una vez que ha cesado el consumo de alcohol etílico y la absorción ha finalizado, se alcanza el equilibrio en la concentración sanguínea; es decir, la concentración de etanol en todo el sistema vascular es similar.

Sin embargo, existe una gran diferencia entre la sangre arterial y la venosa. Así, en sujetos vivos se encuentran, en ocasiones, grandes diferencias entre la concentración en el aire espirado (que refleja la concentración arterial) y las muestras recogidas de la vena cubital.

Sobre este aspecto, encontramos aún mayores diferencias cuando se trata de cadáveres. Por ello, hay que hacer mención del concepto de toxicocinética postmortem, que desde el punto de vista médico-legal adquiere gran importancia. La toxicocinética postmortem se debe a diversos factores, entre los que podemos citar los propios fenómenos autolíticos, generación de alcohol postmortem, fenómenos de difusión pasiva entre membranas biológicas, presencia de microorganismos (*candida albicans*) que pueden aumentar la producción de alcohol o la influencia de factores exógenos (temperatura, humedad). Este hecho determina que, en cadáveres, la mayoría de autores considere la vena femoral como lugar idóneo para la toma de muestras de sangre.

El aire espirado se utiliza desde hace mucho tiempo como muestra para determinación de la alcoholemia. La correlación es muy sencilla: la concentración

de alcohol etílico en 2 l de aire es equivalente a la existente en 1 ml de sangre (aunque un factor más próximo a lo real sería de 2,1-2,3 l). Sin embargo, hay que tener en cuenta algunos factores que modifican esta correlación, como las enfermedades pulmonares obstructivas.

En el ámbito médico-legal, en los últimos años, se ha incrementado considerablemente el uso del humor vítreo como muestra para el análisis de alcohol etílico. Se trata de un fluido de fácil obtención y relativamente estable en el periodo postmortem. Se admite una correlación entre la concentración de etanol en humor vítreo y en sangre de 1,1.

También se ha utilizado el líquido cefalorraquídeo con el mismo fin, habiéndose obtenido correlaciones con la sangre muy similares a las del humor vítreo (0,9-1,1). Sin embargo, este elemento ha sido menos estudiado.

### **Metabolismo**

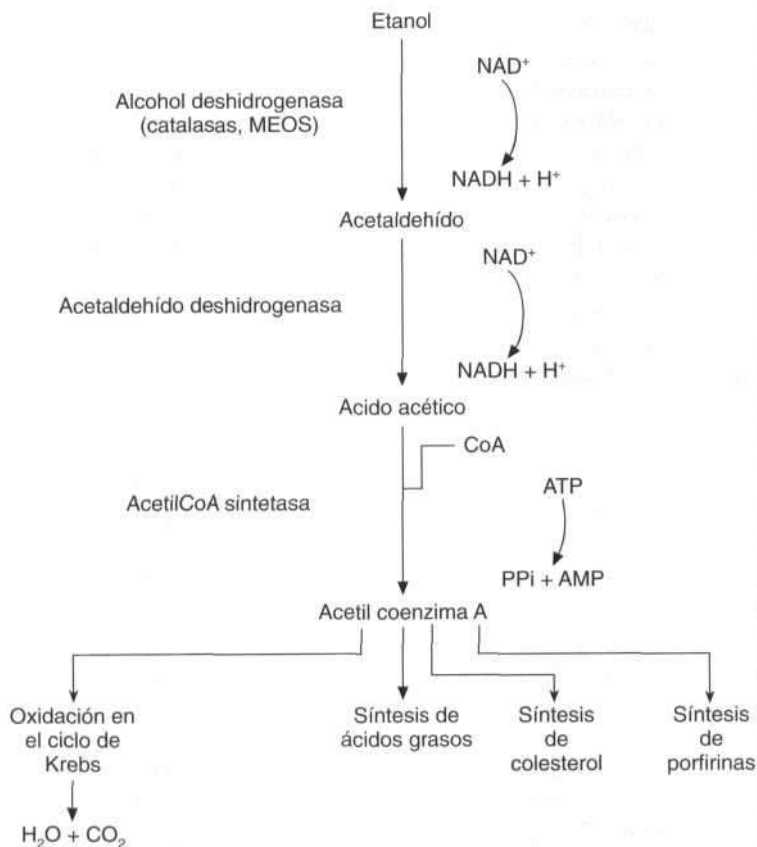
La mayor parte del alcohol ingerido sufre el proceso de biotransformación hepática, secuenciándose en tres fases como muestra la Figura 10.2. El alcohol es oxidado a nivel hepático dando lugar a acetaldehído, después a ion acetato con formación de acetilcoenzima A que se incorpora al ciclo de ácidos carboxílicos para, finalmente, producir dióxido de carbono.

El paso de alcohol a acetaldehído puede traducirse por acción de tres sistemas enzimáticos intrahepáticos: alcohol deshidrogenasa (ADH), catalasas y enzimas microsomales oxidantes del alcohol (MEOS); de todos ellos, la ADH es la más importante.

La ADH es responsable de la metabolización del 80% del alcohol, especialmente cuando se ingieren dosis bajas; la actividad es máxima con niveles de alcohol de 0,72 g/l. Este proceso metabolizador requiere el uso, como cofactor, de NAD (nicotinamida adenina dinucleótido) y la acumulación de su forma reducida ( $\text{NADH}_2$ ), lo que supone la disminución hepática del cociente  $\text{NAD}/\text{NADH}_2$ , con la subsiguiente repercusión sobre el metabolismo. Los aminoácidos que entran en la vía glicolítica y el ciclo de los ácidos tricarboxílicos se desvían hacia otras vías metabólicas. Disminuyen el piruvato y el oxalacetato y se acumulan el glicerol y el lactato, dando lugar a la acumulación de grasas en hígado.

A través de la vía de las catalasas contenidas en los peroxisomas se produce también la degradación del alcohol, actuando como enzimas alcohol deshidrogenasas inespecíficas.

En caso de exposiciones repetidas y actuando sobre un sustrato elevado se pone en marcha la metabolización a través del sistema microsomal de oxidación del alcohol (MEOS). Esta vía utiliza, también, como cofactor NADP y existe participación del citocromo  $\text{P}_{450}$ .



**Figura 10.2.** Metabolismo del alcohol etílico.

En una segunda fase el acetaldehído puede metabolizarse por dos vías:

- Oxidación a acetato por acetaldéhid deshidrogenasas y oxidasas. El acetato formado se incorpora al ciclo de Krebs, dando lugar a dióxido de carbono.
- Por acción de las liasas puede llegar a condensarse con otros productos, como p. ej. gliceraldehído, cuyo producto se incorpora en el ciclo de las pentosas dando lugar a ácidos nucleicos, o con aminoácidos y se incorpora a otras rutas metabólicas.

## Excreción

Las concentraciones séricas de etanol disminuyen por metabolización, según una cinética de orden cero, a un ritmo de 0,15-0,30 g/l/h; en bebedores habituales el metabolismo está aumentado por inducción enzimática.

Se considera que, al menos, un 5% del etanol ingerido se elimina sin metabolizar por orina, sudor o intercambios respiratorios, si bien esta cifra puede elevarse hasta el 10% en periodos de diuresis aumentada, sudoración profusa o hiperventilación. El etanol induce diuresis a los 60-120 min después de beber.

El alcohol se elimina por el aire espirado (2-3%), orina, heces, sudor, leche materna y saliva.

La absorción del alcohol etílico transcurre según una curva que posee dos fases fundamentales (Figura 10.1): una primera ascendente y una segunda descendente. La primera parte de dicha curva corresponde al periodo de absorción, que finaliza en un punto máximo que se correspondería con el nivel de alcoholemia más elevado. La segunda fase, fase descendente, correspondería a la eliminación y excreción del etanol, prolongándose hasta una alcoholemia de 0,20 g/l que se corresponde con el punto de equilibrio de la alcoholemia endógena.

Ésta es, en líneas generales, la interpretación de la conocida «curva de absorción». No obstante, hay que tener en cuenta diversos factores que alteran dicha curva y que, por tanto, modifican su morfología e interpretación:

- Factores ya mencionados, como la presencia de alimentos en el estómago o la concentración del alcohol en la bebida ingerida, modifican la velocidad de absorción y, por tanto, pueden determinar que la primera fase de la curva tenga mayor o menor duración y, asimismo, mayor o menor pendiente.
- De la misma forma, la velocidad de eliminación se puede ver modificada por numerosos factores, como pueden ser el estado de la función hepática y renal o la cantidad total de líquidos ingeridos.
- Además, el modo de ingestión del alcohol también tendrá repercusiones en la morfología de la curva; esto es, no tendrá el mismo aspecto si se ingiere etanol en una sola toma que si se hace en distintas tomas espaciadas en el tiempo.
- Cuanto mayor es el tiempo transcurrido entre el momento de la extracción de la sangre y el momento en que interesa conocer el grado de afectación alcohólica, mayor es el error.
- Finalmente, también hay que tener en cuenta el caso del alcoholismo crónico, en el que la absorción se ve muy acelerada.

Como se deduce fácilmente de todos estos hechos, la curva toxicocinética del etanol puede variar en función de las circunstancias de cada caso.

Sin embargo, y a pesar de todas estas consideraciones, se han propuesto algunas fórmulas basadas en dicha curva para realizar cálculos sobre alcoholemias retrospectivas, de gran interés y aplicación en la valoración médico forense. Así, utilizando el denominado coeficiente de etiloxidación puede calcularse la alcoholemia en un momento anterior al instante de la toma:

$$C_o = C_t + \beta t$$

donde:

$C_o$ : Concentración de alcohol en el momento de los hechos.

$C_t$ : Concentración de alcohol en sangre en el momento de la extracción.

$t$ : tiempo (en horas) transcurrido entre  $C_o$  y  $C_t$ .

$\beta$ : Coeficiente de etiloxidación. Expresa la cantidad de alcohol oxidado por kg de peso y minuto; desde 0,1 a 0,3 g/l/h. Éste último valor se refiere a bebedores crónicos; a los efectos prácticos y como valor de referencia se toma 0,15 g/l/h.

La aplicación de esta fórmula sólo será válida siempre que  $C_o$  y  $C_t$  se encuentren en el periodo postabsortivo, es decir, en la segunda fase de la curva (tiempo en que se produce el equilibrio entre la sangre y los tejidos). Es en esta segunda fase de eliminación cuando el nivel de alcoholemia es progresivamente descendente por su oxidación (3 h después de la última toma de alcohol, estando el estómago lleno, o bien a los 60 min en caso de estar vacío). La validez de la fórmula se aplica siempre y cuando no hayan transcurrido más de 5 h desde el momento que se quiere investigar.

Se puede obtener una mayor precisión a la hora de determinar la concentración en un momento dado; para ello se toman dos muestras de sangre a los 30 y 60 min. De esta manera se puede cuantificar el ritmo de eliminación aparente del alcohol y saber en qué fase de la curva está el individuo; si la segunda determinación es menor indica que está en fase de eliminación y es entonces cuando puede hacerse el cálculo retrógrado.

El coeficiente de etiloxidación puede acelerarse por tratamientos con insulina, fructosa y aminoácidos. Así, la fructosa —consumida de forma intencionada (en forma de comprimidos) para tratar de escapar a la ley— se metaboliza hasta aldehído glicérico, que se reduce a glicerol por acción de la ADH, dando lugar a  $NAD^+$ , necesario para el metabolismo del etanol. Este proceder, como se puede apreciar, no está exento de riesgos.

Investigaciones recientes, sin embargo, cuestionan el modelo toxicocinético de la curva, propugnando que la eliminación del alcohol etílico no sería lineal (cinética de orden cero), sino que, por el contrario, seguiría un modelo bicompartimental abierto (cinética de primer orden).

En definitiva, la utilización de estas fórmulas y su interpretación ha de ser muy prudente, asegurándose siempre de que la fase de absorción ha finalizado, y para ello no basta con que el individuo haya dejado de consumir bebidas alcohólicas, pues si en el estómago queda alcohol etílico, éste seguirá absorbiéndose.

La valoración de la alcoholemia puede verse alterada en sus resultados por diversos factores, como:

- Paso de etanol a acetaldehído: disminuye la tasa de alcoholemia.
- Síntesis endógena de etanol (0,1 g/l).
- Diabetes: puede aportar hasta 0,35 g/l de alcoholemia.
- Interferencias, según la técnica empleada, con otras sustancias reductoras.
- Presencia de aminas de putrefacción.
- Presencia de microorganismos como *candida albicans* que, en su metabolismo, produce alcohol.

## Intoxicación aguda

El etanol es un depresor del SNC que da lugar a un cuadro clínico característico, con euforia, alteraciones de la conducta, verborrea, pérdida de las inhibiciones, ataxia, somnolencia y, finalmente, estupor y coma. Se producen, además, otros síntomas como rubor facial, dilatación pupilar, sudoración profusa y alteraciones gastrointestinales.

La muerte puede llegar a producirse por depresión respiratoria cuando los niveles de alcoholemia alcanzan valores de 5 g/l. Sin embargo, también se han registrado muertes con cifras de 3 g/l y supervivencias con 15 g/l en casos de alcoholismo crónico.

## Intoxicación crónica

El abuso crónico de alcohol etílico se traduce por una constelación de síntomas y signos que incluyen:

- Deficiencias nutricionales, especialmente en relación con el complejo vitamínico B ( $B_1$ ), que conlleva, entre otros, la aparición de la encefalopatía de Wernicke.

- Sistema nervioso: neuropatías periféricas, síndrome de Wernicke-Korsakoff.
- Aparato digestivo: varices esofágicas, síndrome de Mallory-Weiss, gas tritis, úlceras, malabsorción intestinal, pancreatitis, esteatosis hepática, hepatitis, cirrosis, fracaso hepático con encefalopatía.
- Sistema endocrino: incremento de la secreción de cortisol, aldosterona e insulina.
- Miocardiopatía alcohólica.

Además hay que considerar las repercusiones sociales que el consumo de alcohol produce, especialmente sobre los accidentes de tráfico y en todo tipo de accidentes (domésticos, laborales), en el ámbito laboral y en las relaciones sociales en general.

Asimismo, también hay que destacar que, en multitud de ocasiones, el abuso de alcohol lleva asociado el consumo de otro tipo de drogas.

## **Intoxicación patológica**

Tras la ingestión de pequeñas cantidades de alcohol etílico el individuo presenta un cuadro de agresividad y alteraciones en la conducta, pudiendo llegar a constituir un peligro para sí mismo o los que le rodean. Característica de este síndrome es que el sujeto presenta amnesia del episodio sufrido.

## **Cetoacidosis alcohólica**

La cetoacidosis alcohólica se presenta como consecuencia de alteraciones metabólicas, hormonales (disminución de insulina, aumento de glucagón y hormona del crecimiento) y nutricionales (depleción de los depósitos de glucógeno hepático por disminución de la ingesta), junto a disminución del volumen intravascular (secundario a los vómitos). Las concentraciones de alcohol son bajas o nulas. Puede existir alcalosis metabólica en caso de que la pérdida de hidrogeniones por aparato digestivo sea importante. El aumento de cuerpos cetónicos se debe a una mayor liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo por una lipólisis activa, secundaria a disminución de insulina y aumento de cortisol.

A la exploración encontramos un sujeto con vómitos, halitosis característica de la acetona, respiración de Kussmaul, sequedad de piel y mucosas, taquicardia e hipotensión postural.

Se encuentran niveles elevados de lactato, piruvato, beta-hidroxibutirato, acetona y acetoacetato. Glucemia normal o baja. Hiponatremia e hipokaliemia. Aumento de GOT, bilirrubina y amilasa.

## **Proctocolitis química por enema de alcohol**

La administración equivocada de enemas de alcohol etílico conduce a una proctitis y colitis química aguda, con mucosa edematizada y friable, donde la histología muestra distorsión glandular, infiltrado inflamatorio y hemorragia de la lámina propia.

La clínica cursa con intenso dolor perianal y tenesmo inmediatos, con evacuación rectal, antes de las dos horas, de un material mucoso y hemorrágico, incrementándose paulatinamente la gravedad del cuadro, aun evacuando el alcohol con enemas neutralizantes. En adultos no suele haber repercusión a nivel central.

## **Rabdomiólisis alcohólica aguda**

La rabdomiólisis aparece en todo proceso donde los requerimientos energéticos de ATP sean superiores a su producción o en casos de afectarse la producción o uso de ATP por la musculatura estriada. La rabdomiólisis alcohólica aguda se produce en casos de ingestas elevadas de alcohol y prolongadas en el tiempo, aunque también sobrevienen tras ingestas únicas sobreagudas y, en ocasiones, durante la fase del síndrome de abstinencia. De forma secundaria a la rabdomiólisis se produce insuficiencia renal.

La tumefacción muscular es debida a lesión de la membrana muscular que permite la fuga de lactato deshidrogenasa, creatinquinasa, aldolasa y mioglobina, entre otros. La mioglobina es responsable de la insuficiencia renal por precipitación del pigmento en los túbulos renales, que al eliminarse por orina la colorea en una tonalidad naranja o marrón.

Los niveles de mioglobinemia no se utilizan como marcadores al no correlacionarse con la mioglobinuria, prefiriéndose para ello valorar la creatinquinasa; niveles superiores a 45.000 mU/ml se identifican con mioglobinemia e insuficiencia renal. Durante la fase de mioglobinuria, que dura 2-3 días, se libera de forma continuada mioglobina.

La clínica se caracteriza por dolor y tumefacción muscular, asociada a calambres musculares de breve duración (1 min) que se superponen al dolor muscular, incrementándolo y manteniéndolo durante horas; este cuadro se instaura en minutos u horas. En el músculo se acumulan grandes cantidades de líquido; la edematización a nivel de extremidades y cara es brutal, aunque se mantiene el intercambio o difusión de oxígeno y CO<sub>2</sub>.

Como complicación grave puede desarrollarse un síndrome compartimental por la tumefacción muscular. Existe riesgo de isquemia y necrosis posterior cuando se compromete el aporte de sangre a un grupo miofascial.



## Síndrome de abstinencia

El cese brusco del consumo de alcohol en un individuo dependiente puede provocar un síndrome de abstinencia, causado por un síndrome hiperadrenérgico, que varía desde un estado de ansiedad a la alucinosis y cuadros convulsivos. La gravedad del síndrome depende más de la intensidad que de la duración del mismo.

Sin duda, el cuadro más grave y característico es el *delirium tremens*. Aparece a los 3-5 días de la abstinencia, con un síndrome que incluye confusión profunda, alucinaciones, agitación, desorientación, fiebre, sudoración, midriasis, hipertensión y piloerección; el comienzo suele ser explosivo y en horario nocturno. Se trata de un cuadro sumamente grave que requiere atención médica inmediata. La mortalidad, debida a hipertermia, fallo cardiovascular o infección, es del 5-15%.

## Técnicas analíticas

El aire espirado constituye un medio adecuado para determinar el alcohol etílico en un individuo. La concentración de etanol presente en 2 litros de aire pulmonar equivale a la existente en 1 ml de sangre (a partir de los 15 min de haber ingerido una bebida alcohólica). Se trata de una prueba sencilla, incruenta y rápida. No obstante, algunos autores recomiendan no asimilar esta correlación entre alcohol en aire espirado-alcohol en sangre, por estimar que es muy variable. Sin embargo, la medición de alcohol en el aire espirado es una técnica analítica muy utilizada y fundamental en los delitos relacionados con la conducción de vehículos. La prueba para determinar los niveles de alcohol etílico en situaciones relacionadas con el tráfico rodado está regulada en la Ley de Enjuiciamiento Criminal (arts. 490.2 y 492.1), en el Código Penal (arts. 379 y 280), así como en el Reglamento General de Circulación y en la Ley de Seguridad Vial. Los instrumentos (etilómetros) utilizados actualmente en España para la determinación de etanol en el aire espirado, señalan una lectura en el visor que se corresponde con 1 litro de aire, por lo que para calcular la cifra real de etanol hay que multiplicar ésta por 2.

Los etilómetros basados en reacciones de óxido-reducción no son específicos ya que responden positivamente a otras sustancias reductoras volátiles, distintas del alcohol etílico y que pueden existir en el aire espirado. Los etilómetros específicos y de precisión tienen un margen de error estimado en  $\pm 5\%$  en las mediciones próximas a 0,8 g/l.

La muestra más indicada para valorar el grado de impregnación alcohólica es la sangre venosa. Deben respetarse una serie de normas (recogidas en la Or-

den Ministerial de 8 de noviembre de 1996 por la que se aprueban las normas para la preparación y remisión de muestras objeto de análisis por el Instituto de Toxicología) para obtener una muestra que sea válida:

- 1.º En caso de ser necesario desinfectar algún tipo de material a usar en la toma de la muestra, se realizará con agua en ebullición; nunca con alcohol ni desinfectantes.
- 2.º Desinfección de la piel: se efectuará con una solución acuosa de cloruro mercúrico o mercurio-cromo, agua con jabón o agua destilada; nunca se empleará alcohol, tintura de yodo u otros disolventes con fracciones volátiles. Después de la extracción se realizará la desinfección adecuada.
- 3.º Cantidad de sangre a extraer: 5 ml de sangre (mínimo) permiten verificar varias determinaciones paralelas (microtécnica). Es conveniente el envío de dos tubos con 5 ml de sangre cada uno, para que exista la posibilidad de un contra-análisis.
- 4.º Frasco para remitir la muestra: frasco o tubo con cierre convencional; llenar totalmente, sin dejar cámara de aire. Nunca se empleará un tubo de ensayo tapado con algodón. Pueden emplearse los tubos de plástico de uso en análisis clínicos.
- 5.º Aditivos conservadores: en tubos secos, se recomienda adicionar 50 mg de fluoruro sódico por cada 5 ml de muestra. Como aditivo anti-coagulante se añaden 50 mg de oxalato potásico. Mezclar bien después de tapar. Mantener refrigerado a 4 °C.

En cadáveres debe solicitarse esta determinación, junto con la de drogas, en todos los conductores de vehículos muertos en accidentes de tráfico, así como en los fallecidos por atropello de vehículos de motor. La sangre venosa o de cavidades cardiacas se acondicionará del modo arriba descrito. Además de la sangre, o en su lugar, puede remitirse el humor vítreo.

En el cadáver el lugar idóneo para la recogida de muestras de sangre es la vena femoral. La sangre recogida de cavidades cardiacas puede contener cifras anormalmente elevadas de etanol; esto es debido, entre otras razones, a la difusión a través de membranas desde el estómago. La utilización del humor vítreo puede ayudar a determinar la formación de alcohol endógeno, ya que los fenómenos de la putrefacción llegan mucho más tarde al vítreo. El humor vítreo contiene un 12% más de etanol que la sangre estando en fase postabsortiva. La determinación de etanol en bilis permite obtener una estimación válida de la concentración de alcohol en sangre cuando ésta es mayor de 1 g/l. No obstante, hay que tener en cuenta que en este líquido biológico puede estar falseado el resultado por la formación de alcohol endógeno; además es una muestra poco

grata para trabajar ya que por su contenido en glucosa se descompone de forma rápida y puede falsear los resultados. Hay casos en bilis (+) y en sangre y humor vítreo (—).

La técnica de elección para la determinación de la concentración de alcohol etílico es la cromatografía de gases con analizador de espacio en cabeza. Otras técnicas, como las inmunoenzimáticas, presentan interferencias cuando se hallan presentes otras sustancias, como metanol o isopropanol. La adición de anticoagulantes a la sangre no falsea los resultados obtenidos por estas técnicas; además de recomendables son necesarios junto con un conservante (fluoruro sódico) para inhibir el crecimiento de microorganismos. Por tanto, la única técnica fiable es la cromatografía de gases.

## Tratamiento

1. Aunque en la mayoría de los casos el tratamiento es sintomático y de mantenimiento hasta que se metabolice el alcohol ingerido, en otros se precisa seguir una pauta más específica. Inducir el vómito o realizar lavado gástrico en caso de ingestas copiosas, siempre y cuando se realice dentro de las dos primeras horas postingesta como máximo. La sonda nasogástrica nos permite aspirar el contenido gástrico y descartar la presencia de sangrado digestivo. En esta intoxicación no tiene ninguna utilidad la administración de carbón activado ni purgante salino, salvo en caso de sospechar la coingesta de otro tipo de tóxicos. Valorar la administración de protectores de mucosa gástrica.

Vigilar y establecer la permeabilidad de la vía respiratoria. Monitorización y control de la hipotermia que suele ser discreta, salvo en casos de exposición prolongada en un ambiente frío. Reposición de fluidos, electrolitos y nutrientes (hipokaliemia, hipomagnesemia, hipocalcemia; vitaminas del grupo B (tiamina [B<sub>1</sub>, piridoxina [B<sub>6</sub>]), K y C. La administración por vía intravenosa de 100 mg de tiamina, seguidos por 25-50 g de glucosa, además de considerarse necesarios, ayuda a prevenir la posible aparición de un síndrome de Wernicke-Korsakoff.

La hemodiálisis se indicaría en casos con niveles séricos de etanol de 500 mg/dl.

Cuando se analizan muestras de sangre coagulada y se determina alcohol en el suero separado, la cifra de etanol es ligeramente superior (12%) a la que habría en sangre.

Aunque existen trabajos donde se refieren algunos resultados positivos con la utilización de Naloxona para revertir el coma inducido por el alcohol, sus efectos no son ciertos, por lo que no tiene sentido utilizarla.

Se contraindica el uso de estimulantes ya que podrían ser responsables de convulsiones, arritmias y/o hipertensión.

En ocasiones es necesario descartar, radiológicamente, posibles lesiones traumáticas craneoencefálicas.

2. La cetoacidosis alcohólica se trata según la pauta descrita con anterioridad, junto a reposición de volemia, glucosa y tiamina. Mantener una diuresis adecuada y niveles de potasio, fósforo y magnesio.

3. Vigilar la posible aparición del síndrome de abstinencia, que se trataría con benzodiazepinas. Se recomienda la utilización de clordiazepóxido a dosis de 50-100 mg, repitiendo la dosis a las 3 h si es necesario. En caso de alucinosis y alteraciones graves de la conducta puede administrarse haloperidol (2-5 mg vía intramuscular o 5-10 mg vía oral).

4. En el *delirium tremens* la conducta a seguir incluye: monitorización y vigilancia de constantes vitales, corrección del balance hidroelectrolítico y tratamiento de posible hipoglucemia, cetoacidosis, pancreatitis, hemorragias digestivas, etc. Cualquier indicio sugerente de focalidad neurológica obliga a realizar TAC craneal y punción lumbar. Rx de tórax para descartar la afectación pulmonar, especialmente neumonías. Diazepam iv a dosis de 10 mg, seguido por 5 mg cada 10 min, hasta conseguir la sedación. Vigilar la posible encefalopatía hepática. Administración de tiamina.

5. Los casos de proctocolitis química secundaria a la administración de enemas de alcohol se tratan mediante la evacuación precoz con enemas, para tratar de disminuir la absorción y lesión por contacto del alcohol, siguiéndose por tratamiento sintomático con analgésicos, corticoides locales, control del equilibrio hidroelectrolítico y de las funciones vitales.

6. El tratamiento de la rabdomiólisis alcohólica aguda se basa en forzar una diuresis neutra, teniendo en cuenta que la recuperación de la función de la membrana muscular es lenta. El músculo absorbe líquidos del espacio intravascular, siendo la edematización progresiva; sin embargo, debe mantenerse como tratamiento la administración de líquidos (hasta 4 l/día). La hemodiálisis no es efectiva; no previene la insuficiencia renal, estando sólo indicada en caso de anuria. La plasmaféresis protege al riñón al disminuir los niveles de mioglobina. Monitorizar y tratar la hipocalcemia, hiperfosfatemia e hiperkaliemia, teniendo en cuenta que la hipocalcemia puede seguirse por hipercalcemia transitoria. El síndrome compartimental tiene como único tratamiento realizar una fasciotomía descompresiva que corrige la neuropatía compresiva, especialmente en el compartimento anterior de la pierna.

## ALCOHOL METÍLICO

El metanol, alcohol metílico, nafta de madera o alcohol de madera se obtiene de la destilación de la madera. Se utiliza en la fabricación de pinturas, barnices, disolventes, anticongelantes, soluciones de formaldehído y como desnaturalizante del alcohol etílico, así como en quemadores de *fondue*.

Su fórmula estructural es  $\text{CH}_3\text{OH}$ , y su peso molecular es de 32 daltons. Es soluble en agua, etanol y éter; incoloro, volátil y con un olor característico que puede verse enmascarado por la adición de sustancias durante el proceso de obtención.

### Toxicocinética

#### **Absorción**

El metanol se absorbe bien en todo el tracto gastrointestinal, alcanzándose picos plasmáticos a los 30-90 min.  $t_{1/2}$ : 12 h; en lactantes se prolonga hasta 28 h debido a la inmadurez de su sistema enzimático.

En el caso del metanol, a diferencia del alcohol etílico, son más frecuentes los casos de intoxicación por vía respiratoria o cutánea debido a la utilización de esta sustancia en el ámbito doméstico y laboral.

#### **Distribución**

La distribución del metanol es similar a la del alcohol etílico ( $V_d$ : 0,6-0,7 l/kg), presentando especial predilección por humor vítreo y nervio óptico. Las mayores concentraciones se encuentran en hígado, riñón y tracto gastrointestinal, mientras que en cerebro, músculo y tejido adiposo se detectan los niveles más bajos.

#### **Metabolización-eliminación**

El metabolismo del metanol se produce de forma lenta, aunque mayoritaria, en el hígado (90-95%). Por orina se elimina un 12% y por pulmones el 3-5%.

Por acción de la alcohol deshidrogenasa se produce una oxidación, dando lugar a formaldehído que, rápidamente ( $t_{1/2}$ : 1-2 min), es transformado en ácido fórmico por la aldehído deshidrogenasa. En la reacción anterior el glutatión reducido se combina con formaldehído, dando lugar a formilglutatión que, por acción de una glutatión tiolasa, se convierte en ácido fórmico y glutatión. La vida media del ácido fórmico es de 20 h aproximadamente. Finalmente, el ácido fórmico es oxidado por una vía folato dependiente, dando lugar a dióxido de carbono y agua.

El ritmo de oxidación es 7-10 veces menor que el del etanol, lo que hace que se prolongue su vida media. Además, sobre el etanol tiene 10-20 veces más afinidad la alcohol deshidrogenasa que por el metanol, de forma que en presencia de ambos es metabolizado más rápidamente el etanol. Sólo un 2-5% se elimina sin metabolizar (vía renal y pulmonar).

En adultos la cantidad de metanol metabolizada es lenta y muy variable; con hemodiálisis o terapia con etanol se reduce la vida media hasta 2,5 h. Jacobsen indica que la eliminación de metanol sigue una cinética de orden 0, con una constante de eliminación de 0,085 g/l/h cuando se instaura terapia con etanol.

## **Toxicodinámica**

La toxicidad del alcohol metílico viene determinada por la acumulación de sus dos metabolitos: formaldehído y ácido fórmico. El formaldehído es muy tóxico, pero su vida media es muy reducida, por lo que su toxicidad intrínseca no es importante. El ácido fórmico es un inhibidor de la citocromo-oxidasa mitocondrial; a dosis elevadas produce hipoxia histotóxica y es responsable de la acidosis metabólica y toxicidad ocular.

El efecto depresor del metanol sobre el SNC es similar al del etanol.

## **Clínica**

La dosis tóxica de metanol es de 10-30 ml, siendo letal la ingesta de 60-240 ml.

Los efectos clínicos tras la ingestión pueden aparecer en el curso de 40 min y hasta 72 h, aunque el periodo de latencia habitual se sitúa entre 12-24 h. La cantidad ingerida y el nivel de folatos que presente el sujeto son factores que condicionan el tiempo de aparición de los síntomas. La coingesta de alcohol etílico, p. ej., retrasa la aparición de los síntomas.

Los síntomas originados por la intoxicación aguda se sitúan fundamentalmente en el SNC, ojos y tracto gastrointestinal:

### ***Sistema nervioso central***

En los casos leves y/o moderados la sintomatología se caracteriza por la aparición de cefalea, vértigo, letargia y confusión, siendo los efectos euforizantes del metanol menores que los producidos por el etanol. En las intoxicaciones graves aparecen cuadros convulsivos y coma. Se han presentado casos similares a una hemorragia subaracnoidea, con vómitos, cefalea intensa, hipertensión y bradicardia, seguidos por pérdida de conciencia.

En el diagnóstico y tratamiento de la intoxicación metélica se han utilizado TAC y RMN que revelan la existencia de necrosis del putamen y hemorragias en sustancia blanca subcortical.

### **Síntomas oculares**

Disminución de la agudeza visual, visión borrosa, fotofobia, dolor ocular y una sensación visual característica, denominada «paisaje nevado» (*feeling of being in a snowfield*), son los síntomas oculares habituales.

Además, son comunes otros signos como la reducción del campo visual, midriasis y edema retiniano. La papilitis óptica y edema retiniano con ceguera subsiguiente se deben a la formación, a nivel de la retina, de formaldehído.

La instauración rápida de un tratamiento adecuado es fundamental para la regresión de los síntomas, si bien en un 25% de los casos graves persiste la sintomatología a pesar de aplicar un tratamiento correcto.

La aparición de midriasis arreactiva conlleva mal pronóstico, pudiendo ser debida a lesión del nervio óptico o a edema cerebral.

### **Tracto gastrointestinal**

El alcohol metílico actúa como irritante mucoso, dando lugar a náuseas, vómitos y dolor abdominal en el 50% de los casos. En estudios recientes se ha registrado la aparición de pancreatitis en dos tercios de los casos estudiados.

### **Otros signos/síntomas**

Además, puede aparecer acidosis metabólica intensa, con disnea, bradicardia, *shock* y anuria que ensombrecen el pronóstico.

En pacientes con niveles de metanol de 0,4 g/l se desarrolla insuficiencia renal aguda en asociación con mioglobinuria. Las muertes producidas en intoxicaciones epidémicas suelen deberse a parada respiratoria.

## **Diagnóstico**

Son varios los parámetros que determinan el diagnóstico de la intoxicación metélica:

*Acidosis metabólica.* Suele encontrarse acidosis intensa en los casos graves. La acidosis metabólica con hueco aniónico y pH inferior a 7 se detecta cuando los niveles de metanol son mayores de 0,5 g/l y no suele verse antes de haber transcurrido 6 h desde la ingesta. Los casos mortales suelen estar relacionados con cifras marcadas de acidosis, más que con cifras altas de metanol en sangre.

*Alteraciones hematológicas.* En las intoxicaciones graves suele encontrarse un aumento del volumen corpuscular medio. Asimismo, otros autores señalan la aparición de leucocitosis y anemia.

*Niveles sanguíneos de metanol.* La correlación entre las concentraciones sanguíneas y la gravedad del cuadro clínico es difícil de establecer ya que depende de varios factores, como la ingestión conjunta de alcohol etílico, el momento de la toma de muestras, la concentración de metabolitos, así como la variabilidad individual.

*Otros.* Aumento leve y transitorio de enzimas hepáticas, insuficiencia renal, hemo osmolar, hipomagnesemia e hipokaliemia.

En condiciones normales la concentración de metanol en sangre es menor de 0,05 mg/dl (producción endógena).

Los niveles de metanol en sangre, pH arterial y bicarbonato sérico son los mejores indicadores de toxicidad: pH < 7,3 o bicarbonato sérico < 20 mmol/l se corresponden con metanolemias > 0,45 g/l.

La ausencia de acidosis metabólica no debe hacer excluir el diagnóstico de intoxicación por metanol ya que puede aparecer transcurridos dos días, coexistiendo con metanolemias elevadas, especialmente si se ha ingerido alcohol etílico conjuntamente. Otros compuestos que compiten con las deshidrogenasas hepáticas son el propilenglicol y la metil-etilcetona.

En líneas generales, puede considerarse que con niveles de metanol de 0,2 g/l aparecen síntomas en SNC y que con 10 g/l se encuentra patología ocular. No obstante, algunos autores consideran dosis letales por encima de 0,4 g/l cuando no se instaura tratamiento.

## Tratamiento

a) En caso de exposición oral se indica inducir el vómito de forma precoz y, dentro de los primeros noventa minutos tras la ingesta, proceder a realizar lavado gástrico con sonda orogástrica, especialmente si se sospecha la ingesta simultánea de otros tóxicos. Debido a la cinética del metanol, esta técnica es ineficaz en caso de iniciarla cuando se sobrepasa el tiempo de absorción.

b) En este tipo específico de intoxicación no se recomienda administrar carbón activado, ya que su capacidad de fijación al metanol es deficiente.

c) *Tratamiento antidótico:*

Hasta no disponer de los datos analíticos que cuantifiquen el metanol en sangre debe administrarse, en caso de sospecha o de ingesta confirmada, alcohol etílico a todos los pacientes. Siempre que exista acidosis metabólica, aumento del hemo osmolar (> 10 mOsm/kgH<sub>2</sub>O) o concentración hemática de ácido fórmico superior a 10 mg/l se iniciará tratamiento antidótico con etanol,



aunque no se cuente con la posibilidad de determinar los niveles hemáticos de metanol. Indicación analítica confirmativa será objetivar unas cifras de metanol superiores a 20 mg/dl, a pesar de tener un paciente asintomático y sin acidosis metabólica.

El alcohol etílico actúa como sustrato competitivo antidótico, al ser el sustrato de elección para la alcohol deshidrogenasa, bloqueando el metabolismo del metanol. Las dosis a utilizar en niños son las mismas que en el adulto.

Se comienza con una dosis de carga de alcohol absoluto de 0,8 g/kg (equivalente a 1 ml/kg), que puede administrarse por vía oral o endovenosa.

La dosis de carga puede administrarse por boca o a través de sonda nasogástrica, no sobrepasándose la concentración del 20% para evitar una gastritis de contacto que podría cursar con vómitos (debe asociarse un antiemético parenteral). En otras ocasiones será de elección la vía endovenosa, siendo necesario diluir la dosis de alcohol absoluto al 10%, usando suero glucosado al 5%, para evitar fenómenos de flebitis por hiperosmolaridad de la solución. Esta dosis debe ajustarse en función de una posible ingesta concomitante de alcohol etílico por parte del paciente. Al finalizar la administración de la dosis de carga debe determinarse la alcoholemia resultante, ya que el objetivo será mantener unos niveles de etanol de 1-1,5 g/l (monitorizar periódicamente).

Como dosis de mantenimiento se administran 66-154 mg/kg/h de etanol en infusión continua (según se trate de sujetos no bebedores, bebedores habituales o alcohólicos). Estas dosis de mantenimiento se inician desde el mismo momento en que se administra la dosis de carga y se siguen hasta que no se detecte metanol en sangre, prolongando el tratamiento otras 48 h más para evitar un rebote en la concentración de ácido fórmico.

La dosis de mantenimiento de 66 mg/kg/h equivale a:

- 1,65 ml/kg/h de etanol al 5%, oral o iv.
- 0,825 ml/kg/h de etanol al 10%, oral o iv.
- 0,2 ml/kg/h de etanol al 40%, oral y diluido.

Las dosis repetidas de etanol pueden dar lugar a hipoglucemias marcadas, especialmente en niños, que requieren control y suplementos de glucosa, teniendo especial atención sobre el desarrollo de convulsiones.

Este tratamiento antidótico debe iniciarse y mantenerse incluso en pacientes alcohólicos tratados con aversivos o deshabitantes del alcohol, como acamprosato, carbimida calcica, disulfiram o tetrabamato, precisándose monitorización continuada de la tensión arterial y del trazado ECG; una vez estabilizadas las funciones vitales se iniciará tratamiento hemodializador.

A nivel experimental se tienen datos de que el 4-metilpirazol (4-MP, Fomepizole®), potente inhibidor de la alcohol deshidrogenasa que bloquea el metabolismo del metanol, podría modificar en un futuro próximo el tratamiento

antidótico de base con etanol. Se administra por boca, dos veces al día, y no produce depresión del SNC.

d) Es imperativo corregir de inmediato la acidosis metabólica mediante la administración de suero bicarbonatado, especialmente si los niveles séricos de bicarbonato son menores de 15 mEq/l y el pH plasmático menor de 7,35. Se administran 1-2 mEq/kg cada 1-2 h o incluso con mayor frecuencia. Esta corrección puede implicar alteraciones importantes en el equilibrio ácido-base. El aumento del pH sérico permite disminuir la concentración de la forma no ionizada del ácido fórmico.

e) Como tratamiento de elección en caso de convulsiones se indica el diazepam, al que puede asociarse, como segunda elección, el fenobarbital. En todo caso, debe descartarse la aparición de edema cerebral, que se trataría con hiperventilación y manitol, controlando la presión intracraneal.

f) La hemodiálisis se indica en casos con niveles de metanol en sangre superiores a 500 mg/l, continuándose hasta que los niveles disminuyan a 200 mg/l. La hemodiálisis permite un aclaramiento de metanol de 150 ml/min utilizando un flujo sanguíneo de 200-300 ml/min, a través de una superficie dializadora de 1 m<sup>2</sup> de área, consiguiendo una rápida caída de los niveles plasmáticos de metanol y de sus metabolitos (formaldehído y ácido fórmico).

Esta hemodiálisis supone también el aclaramiento del etanol (en cantidades similares a las del metanol), lo que obliga a sustituir el etanol eliminado aumentando, para ello, la infusión de mantenimiento de etanol a 250-350 mg/kg/h o añadiendo etanol al líquido de diálisis, lo que consigue disminuir un 30% el aclaramiento del etanol. Debe conseguirse una concentración de etanol en el líquido de dializado de 100 mg/dl.

Durante las sesiones hemodializadoras pueden aumentar los niveles de metanol hasta 20 mg/dl, incluso 36 h tras finalizar la hemodiálisis, lo que refleja el movimiento del metanol desde otros compartimentos hasta plasma.

La acidosis metabólica puede requerir añadir, también, al líquido del hemodializado soluciones de bicarbonato sódico.

La hemodiálisis también elimina ácido fórmico (bajo peso molecular, Vd = 0,5 l/kg y aclaramiento = 140-150 ml/min) y formaldehído.

Tanto la diálisis peritoneal como la hemoperfusión o tratar de forzar la diuresis no tienen ninguna utilidad.

g) Como coadyuvante, al favorecer el metabolismo hepático del ácido fórmico, se administra ácido fólnico en pacientes sintomáticos (1 mg/kg/4 h; total: seis dosis y 50 mg como máximo por dosis). En pacientes asintomáticos se administrará ácido fólico (con idéntica posología) ya que se cuenta con un margen de tiempo suficiente para que se convierta en ácido fólnico o leucovorina.

## ALCOHOL ISOPROPÍLICO

Sinónimos: isopropanol o 2-propanol.

A temperatura ambiente es un líquido claro, con olor aromático y sabor amargo. Es un alcohol alifático, volátil, con un punto de ebullición de 82 °C.

Presenta una estructura homologa a la del etanol ( $\text{CH}_3\text{CHOCH}_3$ ). Tiene diversos usos: como solvente; en productos de limpieza, desinfectantes, anticongelante y en productos cosméticos. Tanto a nivel industrial como en el hogar, el isopropanol puede combinarse o usarse como sustituto del etanol, metanol o etilenglicol.

Las técnicas analíticas empleadas para su identificación y/o cuantificación se basan, como método de elección, en la cromatografía de gases, ya que los métodos enzimáticos suelen inducir a error por las interferencias que se producen con el etanol.

Presenta propiedades depresoras del SNC, y puede resultar tóxico tanto por vía digestiva como respiratoria si se inhala en recintos reducidos y mal ventilados. En ocasiones, puede llegar a ser tóxico por vía dérmica si la exposición es prolongada y, sobre todo, si se trata de niños.

### Toxicocinética

La absorción por vía oral es muy rápida, de forma que el 80% de la dosis oral es absorbida al cabo de 30 min, completándose la absorción en 2 h. La presencia de alimentos en el estómago puede retardar la absorción, así como la ingestión de cantidades elevadas.

Presenta un volumen de distribución de 0,6-0,7 l/kg, siendo máxima la distribución a las 2 h.

El metabolismo se produce, principalmente, por la alcohol deshidrogenasa, si bien el 20-25% de lo absorbido se elimina sin metabolizar. La acción de la alcohol deshidrogenasa es muy rápida, detectándose ya a los 30 min la presencia de acetona, que es el metabolito originado. Ésta es transformada posteriormente en ácido acético y ácido fórmico, para producir finalmente dióxido de carbono. La eliminación se produce, fundamentalmente, por vía renal; a las 3 h puede detectarse ya en orina el isopropanol y/o sus metabolitos. La excreción por vía digestiva o pulmonar es despreciable.

Hay que destacar que el isopropanol produce un efecto de potenciación de la toxicidad hepatorenal de los haloalquenos.

## Clínica

Es un depresor del SNC, dos veces más potente que el etanol, que puede producir a la vez depresión cardiovascular. Además, estos efectos pueden verse prolongados en el tiempo y potenciados por acción de la acetona, su metabolito. A todo ello hay que añadir la acidosis metabólica que producen la formación de ácido fórmico y acético.

Los síntomas pueden aparecer a los 30-60 min, produciéndose un cuadro similar al producido por el metanol, si bien la fase eufórica suele faltar y la acción suele ser más prolongada por la formación de acetona. En la intoxicación por isopropanol el olor a acetona del intoxicado es mucho más llamativo. Metabólicamente, además, se producen alteraciones en la relación NAD/NADH, como consecuencia de la acción de la alcohol deshidrogenasa. Este hecho tiene repercusiones en la gluconeogénesis, dando lugar a hipoglucemia.

En la industria se considera como TLV aceptable una concentración de 400 ppm, donde no se observa irritación de ojos, nariz y garganta. El umbral de detección olfativa se sitúa en 40-200 ppm.

La dosis tóxica estimada para una solución de isopropanol al 70% es de 1 ml/kg, si bien con dosis inferiores ya se puede encontrar sintomatología.

La sintomatología característica se traduce por afectación a distintos niveles:

- *SNC*. Síndrome vertiginoso, cefalea, confusión progresiva con estupor, coma y pérdida de reflejos, miosis y nistagmus. Este cuadro puede persistir después de 24 h.
- *Tracto gastrointestinal*. Irritación gástrica, con posible abdomen en tabla y vómitos. En algunos casos puede aparecer hematemesis.
- *Sistema cardiovascular*. Taquicardia o bradicardia, hipotensión, vasodilatación periférica (a dosis elevadas).

Otros síntomas también frecuentes son: hipotermia, necrosis tubular aguda, disfunción hepática, anemia hemolítica y mioglobulinuria. Hiperglucemia (adultos) e hipoglucemia (niños).

El contacto prolongado con la piel produce lesiones irritativas, pudiendo igualmente absorberse y dar lugar a síntomas sistémicos: somnolencia, vértigo, cefalea.

En la exposición ocular directa o a vapores de isopropanol se produce irritación ocular sin daño importante, aunque en contactos prolongados puede dar lugar a alteraciones reversibles del epitelio corneal. En ocasiones se observa discreta midriasis, lentamente reactiva, y nistagmus.

## Diagnóstico

En líneas generales, puede considerarse que un determinado nivel de isopropanol en sangre es dos veces más tóxico que el mismo valor de etanol.

En el diagnóstico clínico de la intoxicación, al interpretar los valores hemáticos, hay que tener en cuenta un factor importante: la existencia de tolerancia al etanol, así como los niveles sanguíneos de acetona, de tal manera que estos hechos pueden potenciar o atenuar los síntomas. Así, niveles de isopropanol de 50 mg/dl provocan cuadros de intoxicación leve en sujetos no tolerantes.

La presencia de cetonas en suero, con acidosis metabólica leve suele ser característica de una intoxicación por isopropanol. A las 3 h ya puede detectarse acetonuria.

## Tratamiento

La rápida absorción del isopropanol (a los 30 min ya comienzan a aparecer signos de depresión del SNC) determina la ineficacia del lavado gástrico o de la emesis una vez superadas las 2 h de la ingesta.

Por otro lado, el carbón activado se muestra poco útil debido al escaso poder de adsorción sobre el isopropanol. No obstante, algunos autores, con los que no coincidimos, recomiendan la administración de carbón activado junto con catárticos salinos.

Tanto la depresión respiratoria como la hipotensión indican una ingestión importante que requiere monitorización cuidadosa, tanto a nivel cardiaco como respiratorio, con vías venosas disponibles. La hipotensión se trata colocando al paciente en posición de Trendelenburg y con fluidos intravenosos; en caso de no obtener respuesta se debe recurrir a vasopresores como dopamina o norelrenalina.

Deben controlarse periódicamente los niveles de glucosa y tratar posibles hipoglucemias.

La hemodiálisis está indicada en aquellos casos en que la sintomatología es muy florida, o bien cuando se sospecha ingestión de dosis letales o tóxicas de isopropanol. La diálisis peritoneal es poco eficaz. Los niveles de isopropanol pueden disminuir desde 440 mg/dl hasta 100 mg/dl con sólo 5 h de hemodiálisis. La vida media del isopropanol (8-12 h) disminuye a 2-3 h gracias a la hemodiálisis.

Se debe sospechar que se ha producido coingestión de otros tóxicos alcohólicos cuando el cuadro clínico y la alteración osmolar no concuerden con los niveles sanguíneos de isopropanol.

Hay opiniones controvertidas sobre la eficacia de forzar la diuresis. No obstante, y dado que en pacientes comatosos es frecuente observar fenómenos de rabdomiólisis con mioglobinuria e insuficiencia renal, debe considerarse la indicación de forzar una diuresis osmótica.

Algunos autores recomiendan la administración de antibióticos como protección por la posible aparición de sobreinfecciones.

Durante la práctica de la autopsia se descubren con frecuencia fenómenos hemorrágicos y edema pulmonar, hechos que requieren ser valorados en el sujeto vivo y que presenten un grado de afectación importante.

## ALCOHOL BENCÍLICO

Es un alcohol aromático, usado como bacteriostático en concentraciones del 0,9%. Presenta una toxicidad mínima.

### Toxicocinética

La eliminación se produce por vía renal, en forma de ácido hipúrico, tras sufrir un proceso de oxidación y posterior conjugación con glicina. En los recién nacidos, debido a la inmadurez del hígado, el metabolismo se verá muy limitado, produciéndose cuadros de intoxicación grave por acumulación de alcohol bencílico y ácido benzoico.

### Clínica

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición progresiva de acidosis metabólica. Asimismo, puede aparecer depresión cardiovascular con bradicardia e hipotensión; depresión respiratoria, hipotonía e insuficiencia hepatorenal.

Es característico el denominado *gaspig syndrome*, término que describe el deterioro neurológico progresivo que se produce en niños prematuros con esta intoxicación.

### Diagnóstico

Además de la historia clínica, el diagnóstico vendrá determinado por la presencia de benzoato e hipurato en orina, así como ácido benzoico en suero.

## Tratamiento

Vigilancia y monitorización del paciente, prestando especial atención a la acidosis metabólica. La utilidad de la diálisis en estos casos es controvertida.

## CETONAS

Se conoce como cetonas al conjunto de compuestos que se caracterizan por presentar como fórmula química:  $R-CO-R$ .

Son ampliamente empleadas en la industria, formando parte, p. ej., de lacas, resinas, algodón y tintes. Su amplio uso se debe a sus excelentes propiedades como solvente, bajo coste y escasa toxicidad (producen irritación a nivel de piel y mucosas, aunque en altas concentraciones son depresoras del SNC). Como excepción, existe una cetona —metil-N-butil cetona— a la que se considera causante de neuropatías periféricas en profesionales sometidos a exposiciones con concentraciones de 200 ppm durante 90 min.

El método analítico idóneo para su determinación es, al igual que con la mayoría de los solventes, la cromatografía de gases.

Dentro del amplio grupo de cetonas hay que destacar algunas por su mayor relevancia:

### a) Metil N-butil cetona

Sinónimos: MBK, propilacetona o 2-hexanona.

Fórmula química:  $CH_3CO(CH_2)_3CH_3$ .

## Toxicocinética

La vía de entrada puede estar en piel, aparato respiratorio o digestivo. En su mayor parte se metaboliza, produciendo dióxido de carbono y un metabolito primario, la 2,5-hexanodiona, que es considerado como neurotóxico. Sólo una pequeña cantidad es eliminada de forma inalterada por los pulmones.

## Clínica

La manifestación clínica más importante es la polineuropatía. Ésta se produce tanto a nivel sensitivo como motor, causando un cuadro de parestesias en extremidades superiores e inferiores, y afectándose la sensibilidad táctil y tér-

mica en manos y pies. La recuperación del paciente es sumamente lenta, requiriéndose en algunos casos años.

Según estudios epidemiológicos llevados a cabo en animales y humanos, se requiere una exposición mantenida durante 90 min a 200-600 ppm de metil-N-butil cetona para producir neuropatía periférica.

## **Diagnóstico**

La electromiografía refleja una neuropatía periférica de origen neurógeno, con un registro de ondas positivas y fibrilación en los músculos distales; la velocidad de conducción del impulso nervioso está enlentecida.

### **b) Metil isobutil cetona**

Suele dar lugar a neuropatía periférica tras exposiciones en recintos reducidos y mal ventilados. No obstante, no se considera como un agente neurotóxico, y su efecto se atribuye a que suele emplearse asociado con otros solventes.

### **c) Metil etil cetona**

Sinónimos: MEK, butanona y 2-butanona.

Ampliamente utilizado como solvente.

## **Toxicocinética**

Se metaboliza dando lugar a metanol, formaldehído y ácido fórmico. Se elimina de forma más lenta que la acetona.

## **Clínica**

Si la vía de entrada es respiratoria da lugar a un cuadro de depresión moderada del SNC. Por vía cutáneo-mucosa puede producir dermatitis de contacto e irritación de ojos y mucosas. Se admite que facilita el desarrollo de la neuropatía del N-hexano, pero no es causante directo de ésta. Estudios realizados en animales de experimentación demuestran que las monocetonas alifáticas pueden potenciar la neuropatía provocada por hexacarbonos.



Cuando la dosis ingerida es pequeña se producen vómitos, mareos, hiperventilación, acidosis metabólica, taquicardia y coma. Si se ingieren dosis elevadas (suicidas) el cuadro clínico es mucho más grave, con acidosis severa, hemólisis y necrosis de la mucosa esofágica y gástrica, pudiendo producirse la muerte.

#### **d) Metil N-amil cetona**

Produce irritación de mucosas y moderada depresión del SNC; presenta propiedades similares a otras cetonas pero, aparentemente, no causa neuropatía periférica en animales de experimentación.

#### **e) Acetona**

Sinónimos: 2-propanona, dimetilcetona y cetona-propano.

Fórmula química:  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ .

Se presenta en forma líquida a temperatura ambiente, con olor aromático-picante y sabor dulce. Es muy volátil e inflamable. Se emplea en quitaesmaltes, solventes, barnices, pegamentos y colas. Tiene baja toxicidad. La ingestión de 200-400 ml de acetona pura causa depresión del SNC, pero no deja secuelas posteriores.

### **Toxicocinética**

Las vías de entrada principales son la digestiva y la respiratoria. La absorción por vía cutánea es muy baja, excepto en caso de contacto importante por tiempo, superficie y/o volumen.

Vd: 0,8 l/kg.

En su eliminación juega un papel importante la vía respiratoria, eliminándose así un 14-18%. No obstante, estos valores dependerán del volumen minuto pulmonar, así como de la concentración alcanzada en los alveolos. La vida media alveolar depende de la cantidad inhalada, de modo que, cuando las cantidades inhaladas son muy elevadas, el aclaramiento pulmonar se satura y la vida media se incrementa desde 4 h (valor normal) hasta 25-30 h. Con cantidades menores la vida media alveolar es de 4 h.

La vía principal de eliminación, sin embargo, es la renal (30%) cuando se trata de niveles inferiores a 100 mg/dl.

## Clínica

La intoxicación aguda se caracteriza por un cuadro que recuerda a la intoxicación etílica, aunque las propiedades anestésicas de la acetona son mayores. En las intoxicaciones leves aparecen náuseas, vómitos, ataxia, lenguaje incoherente y cefalea. En intoxicaciones graves (ingestas de 2-3 ml/kg en niños o adultos) se observa estupor y coma que puede tardar en remontarse 2-3 días. La ingestión de acetona se asocia con hiperglucemia leve, cetonemia, acidosis, poliuria y polidipsia.

La acetona tiene efectos irritativos para las mucosas. Así, si la exposición es prolongada, puede producir faringitis, eritema y erosiones en el paladar. Como ya se ha señalado, la actividad cutánea es muy baja pero en exposiciones crónicas puede llegar a producir sequedad de piel y dermatitis descamativa.

Un buen indicador de la exposición a acetona es la presencia de cetonas en orina y el olor característico del aliento.

## Tratamiento

### 1. *Ingestión*

No existe ningún antídoto específico.

La conducta terapéutica a seguir depende de la cantidad ingerida y del tiempo transcurrido tras la ingestión.

En caso de pequeñas cantidades se recomienda la aspiración gástrica, siempre y cuando se realice dentro de la primera hora postingesta. Otros autores prefieren administrar carbón activado cuando se trata de ingestiones moderadas, a dosis de 1 g/kg de peso, asociado a catárticos salinos o sorbitol. Se recomienda mantener una dieta sin grasas animales o vegetales.

El lavado gástrico será de primera elección cuando la cantidad ingerida sea elevada, siendo seguido por la administración de carbón activado. Sin embargo, si han transcurrido más de 2 h el lavado gástrico carece de eficacia, y en estos casos habría que mantener al paciente en observación durante 30 h dada la prolongada vida media de la acetona.

La acidosis metabólica debe ser tratada con perfusión de bicarbonato sódico (1-2 mEq/kg).

La hemoperfusión no elimina la acetona.

### 2. *Inhalación*

La primera medida a tomar será el traslado del paciente a un ambiente con atmósfera limpia. El mayor peligro en este caso se debe a la aparición de distrés respiratorio, por lo que habrá que establecer monitorización de las vías respi-

ratorias. Asimismo, puede aparecer bronquitis o neumonía química por irritación. En estos casos debe establecerse ventilación asistida con oxígeno humidificado al 100%.

### 3. *Contacto cutáneo*

La afectación de la piel requiere el lavado rápido del área afectada con agua y jabón; si los síntomas persisten se requiere control por el dermatólogo.

### 4. *Exposición ocular*

Se recomienda realizar irrigación con agua tibia a baja presión durante 10-15 min. Si tras esta práctica persiste la sintomatología (dolor, irritación, lagrimeo o inflamación) se precisará la valoración de un especialista.

## **FORMALDEHÍDO**

A pesar de no tratarse de una cetona, debido a su estructura química (HCHO) análoga, se incluye en este capítulo.

Sinónimos: metilaldehído y óxido de metileno.

Es un gas que puede detectarse a partir de 0,5 ppm debido a su olor picante y efecto irritante. Las formas comerciales suelen llevar metanol (15-50%) para inhibir la polimerización. Suele utilizarse en soluciones acuosas al 35-50% (formalina o formol).

Se utiliza como desinfectante, antiséptico y desodorante; en la industria se usa para la fabricación de colorantes, curtidos, plásticos y derivados y papel. Los productos que lo contienen en su formulación pueden producir su liberación por acción del calor o la humedad.

## **Toxicocinética**

Se absorbe y metaboliza rápidamente, dando lugar a ácido fórmico por la alcohol deshidrogenasa hepática y, en menor medida, por la existente en eritrocitos, cerebro, músculo y riñón. Posteriormente el ácido fórmico entra en una vía mediada por folatos, descomponiéndose en anhídrido carbónico y agua.

## **Clínica**

### 1. *Toxicidad por inhalación*

Tiene gran poder irritante, por lo que resulta difícil fijar niveles umbrales. La sensibilidad individual juega un papel importante en su toxicidad; así, hay suje-

tos que experimentan síntomas oculares (conjuntivitis) con niveles de 0,01-0,05 ppm. En la actualidad se fija el límite en el medio laboral en 2 ppm, si bien se tiende a fijar el umbral en 1 ppm.

Con niveles de 1-4 ppm puede producirse sintomatología en aparato respiratorio (faringitis, bronquitis, neumonía y edema pulmonar) y ojos (conjuntivitis, lagrimeo), debido a su gran poder irritante. Igualmente, aparece taquipnea por efecto irritativo directo y secundaria a la acidosis metabólica. Además, en sujetos sensibilizados puede comportarse como un potente alérgeno, produciendo dermatitis y bronquitis asmático. Con niveles de exposición mayores (5-30 ppm) se observa disnea y dolor torácico.

Puede resultar nocivo para el ADN de las células epiteliales de las vías respiratorias, especialmente en las exposiciones crónicas, en las que se ha asociado a la aparición de carcinomas.

## 2. *Toxicidad ocular*

En contacto con soluciones del 40% produce quemadura, dolor ocular inmediato, edema palpebral y opacificación corneal en minutos, con pérdida de la visión que puede producirse hasta 12 h después de la exposición.

## 3. *Toxicidad por ingestión*

El formaldehído tiene efecto corrosivo sobre el tracto gastrointestinal, siendo más resistente el epitelio esofágico que el columnar gástrico; da lugar a dolor intenso e inmediato, vómitos, diarrea, calambres y sensación de quemazón. Se produce una gastritis hemorrágica que puede dar lugar a hematemesis cuando se ingieren soluciones muy concentradas.

Además de las manifestaciones digestivas, se producen efectos sistémicos secundarios a la acidosis metabólica causada por la metabolización del formaldehído a ácido fórmico. Otros síntomas son: depresión neurológica, hipotermia, hipotensión, lesión hepática (también descrita tras la inhalación) e insuficiencia renal aguda; como dato complementario a la acidosis metabólica, se evidencia un hueco aniónico elevado. La acidosis metabólica traerá como consecuencia una taquipnea que conduce a insuficiencia respiratoria e, incluso, a un síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Cuando se ingieren grandes cantidades la muerte puede sobrevenir en pocas horas, precedida por hipotensión, insuficiencia renal y apnea. En líneas generales, cuando el intoxicado sobrevive 48 h suele producirse la recuperación.

## 4. *Toxicidad cutánea*

Se manifiesta por piel seca y eritematosa que tiende a la descamación y asienta sobre una zona hiperestésica tras el contacto. Con las preparaciones resinosas al 2-10% se han comunicado casos de necrosis.

## Tratamiento

En caso de inhalación se retirará al sujeto del ambiente contaminado, controlando la posible aparición de distrés respiratorio. En caso de tos o disnea, tratar la irritación del tracto respiratorio. Administrar oxígeno húmedo al 100%.

El contacto cutáneo precisa lavado prolongado con agua y jabón neutro.

La exposición ocular requiere lavado a chorro suave durante 15-20 minutos, realizando valoración de las posibles lesiones en caso de persistir la sintomatología. Estas lesiones se tratarán de forma sintomática.

El tratamiento por ingesta de formaldehído debe realizarse en función de la concentración del producto, cantidad ingerida y clínica que presente el paciente.

No debe provocarse el vómito. Administrar un antiemético parenteral. Se debe realizar una dilución tras la ingestión, o antes de proceder a realizar el lavado gástrico, con no más de 120 ml de agua o leche albuminosa. La dilución se realizará, en todo caso, de forma precoz. Control de constantes vitales (tensión arterial, pulso, respiración).

La esofagogastroscoopia está indicada para determinar con exactitud el daño tisular en caso de grandes ingestas o de soluciones concentradas.

Situar al paciente en posición de Trendelenburg y en decúbito lateral izquierdo o con manguito endotraqueal, valorando los riesgos y beneficios del lavado gástrico. Para el lavado gástrico se utilizará una sonda nasogástrica bien lubricada y de pequeño calibre, pues la mucosa esofágica puede estar muy dañada y presentar lesiones necróticas por coagulación; la forma de insertar la sonda será con extrema suavidad. La mayoría de autores recomiendan administrar carbón activado; esta medida no parece ser muy eficaz y enmascara algunos signos, por lo que nosotros no la recomendamos. Administrar antisecretores y protectores de la mucosa gástrica.

La acidosis metabólica se corregirá con soluciones bicarbonatadas. La hemodiálisis se indica en caso de acidosis metabólica no controlable; exige valoración periódica de los niveles de formaldehído.

## GLICOLES

Se denominan así a los alcoholes alifáticos que poseen en su molécula dos grupos OH. Han adquirido importancia por su amplio uso a nivel industrial, lo que ha provocado la aparición de cuadros tóxicos.

Como en el resto de sustancias descritas con anterioridad, la mejor técnica analítica para estas sustancias es la cromatografía de gases, lo que permite una correcta identificación y separación de los distintos compuestos.

Dentro de este grupo de glicoles se pueden destacar algunos, ya sea por su mayor toxicidad o por su mayor presencia en el mundo laboral o del hogar.

### **a) Etilenglicol**

Sinónimos: 1-2 etanodiol.

Es un compuesto de amplio uso comercial, con aplicaciones como anticongelante, líquido de frenos y anti-escarcha, conservante, sustituto de la glicerina, etc. Es un líquido no volátil que presenta un color y olor débil, con sabor dulce o ligeramente amargo. Al mezclarse con agua reacciona con desprendimiento de calor. Punto de ebullición: 197 °C.

### **Toxicocinética**

La principal vía de absorción es la digestiva, siendo mínima por otras vías (pulmonar o cutánea). Se absorbe rápidamente, alcanzando niveles plasmáticos máximos tras su ingestión en 1-4 h.  $V_d = 0,8 \text{ l/kg}$ .

Se distribuye ampliamente por todo el organismo debido a su gran solubilidad (gracias a los grupos OH). Se metaboliza en hígado, donde la alcohol deshidrogenasa da lugar a glicoaldehído que, a su vez, genera rápidamente ácido glicólico, y éste, por acción de la aldehído deshidrogenasa, se transforma en ácido glioxílico. Finalmente, este compuesto, con una vida media corta, puede seguir diferentes vías de metabolización, por acción de cofactores como la tiamina y la piridoxina. En este proceso de metabolización el producto más importante es el ácido fórmico.

La formación de ácido glicólico y ácido glioxílico conlleva la formación de NADH, con lo que se produce un desequilibrio en el cociente  $\text{NAD/NADH}$ . Para contrarrestar este desequilibrio se activa la vía metabólica del piruvato, produciéndose finalmente acidosis láctica.

La presencia de etanol alarga la vida media debido a su mayor afinidad por la alcohol deshidrogenasa (100 veces mayor). En ausencia de etanol su vida media es de 3-5 h.

La principal vía de eliminación es la renal, eliminándose el 20% de forma inalterada. En el glomérulo se produce una reabsorción pasiva, y menos del 1% se transforma en ácido oxálico.

## Toxicodinámica

Al igual que otros productos de este grupo, el etilenglicol produce depresión del SNC similar a la causada por el etanol, a la que se unen los efectos de sus metabolitos, siendo el más importante la acidosis metabólica inducida por los ácidos glicólico y láctico. Además, estos productos, junto con el ácido glioxílico, incrementan la depresión en el SNC.

Se produce, asimismo, la formación de ácido oxálico que parece tener efectos sobre miocardio y riñón, produciendo depresión cardíaca y necrosis tubular aguda, si bien este efecto no queda muy bien explicado, ya que la formación de oxalatos, frente a otros productos, es escasa. En definitiva, acaba por desencadenarse un edema renal con necrosis tubular. Igualmente, el ácido oxálico va a dar lugar a la precipitación de cristales de oxalato calcico en riñón, cerebro y otros tejidos.

## Clínica

Es característica la aparición de tres estadios en la sintomatología clínica, que se verán influenciados por la cantidad de tóxico ingerido y que pueden seguirse por una cuarta fase «neurológica».

1. *Depresión del SNC.* La primera fase, que puede tener una duración de 30 min a 12 h, se caracteriza por sintomatología eufórica que recuerda a la intoxicación alcohólica, aunque faltará el característico aliento; aparecen náuseas, vómitos (a veces con contenido hemático), espasmos intestinales y dolor abdominal. La euforia, transitoria, deja paso a un estado confusional, donde pueden referirse alucinaciones, con fasciculaciones musculares, hipotonía e hiporreflexia, tetania y convulsiones que puede desembocar en coma (acompañado o no de signos meningoencefálicos) de duración prolongada (hasta una semana). Otras manifestaciones, en esta fase, pueden ser disminución de la agudeza visual, nistagmus, pupilas poco reactivas y oftalmoplejía que se observan sobre un fondo de ojo normal, aunque en ocasiones existe edema papilar que obliga a establecer un diagnóstico diferencial con la intoxicación por metanol.

Todo este cortejo sintomático asienta sobre un marco de acidosis metabólica, con hueco aniónico elevado, hueco osmolar e hipocalcemia por quelación de los oxalatos.

Cuando la intoxicación es grave (niveles sanguíneos de etilenglicol >50 mg/dl) se producen edema e hiperemia cerebral, por efecto citotóxico y por depósito de cristales de oxalato calcico, que pueden obliterar de forma

completa el ventrículo lateral y el tercer ventrículo, acentuando más la depresión del SNC.

2. *Síntomas cardiopulmonares* (12-18 h postingestión). Las intoxicaciones graves cursan con insuficiencia cardiaca congestiva, aunque lo habitual es evidenciar taquicardia, taquipnea, cianosis e hipertensión arterial. La mayor mortalidad se produce, en esta fase, por arritmias.

3. *Síntomas renales* (24-72 h postingestión). En la tercera fase aparece oliguria, necrosis tubular e insuficiencia renal aguda. Cuando se trata de intoxicaciones graves pueden producirse depósitos de oxalato calcico, responsables de uropatía obstructiva; en estos casos el daño renal puede ser irreversible.

4. Se han comunicado casos de parálisis facial bilateral, así como otros déficits de pares craneales menos frecuentemente pero que pueden ser irreversibles; se observan en la primera o segunda semana postingesta y formarían parte de una cuarta fase atípica.

La dosis mínima letal se estima en 1 -1,5 ml/kg, si bien se han registrado casos de muerte con 30 ml. Tres ml de etilenglicol en lactantes dan lugar a concentraciones tóxicas.

## Diagnóstico

Ya hemos señalado que la formación de oxalatos no es muy abundante; sin embargo, este dato es característico de esta intoxicación. Así, el examen de la orina con lámpara de Wood mostrará fluorescencia al incidir sobre los cristales de oxalato calcico, dato indirecto que señala la intoxicación por etilenglicol.

La acidosis metabólica hace variar el pH por debajo de 7,0, con niveles de bicarbonato menores de 7 ml/dl que hacen referencia a una intoxicación grave. Se observa aumento de creatinina y CPK. El equilibrio osmótico puede verse alterado durante bastante tiempo, aun cuando los niveles de etilenglicol disminuyan, debido a la acumulación en sangre de ácido glicólico.

En caso de no poder contar con niveles del tóxico se puede valorar el curso clínico del paciente, controlando el pH y la presencia de cristalluria (objetivable en el 50% de los pacientes a su ingreso). El hueco osmolar nos permite calcular, de forma aproximada, los niveles de etilenglicol multiplicando por 6,2 (y en ausencia de ingesta de alcoholes): 0,5 g/l contribuyen a un aumento de 10mOsm/kgH<sub>2</sub>O.

El seguimiento de la calcemia refleja cambios característicos. Mientras en los primeros estadios se mantiene en niveles normales, posteriormente se aprecia una hipocalcemia que tiene repercusiones sobre la función cardiaca, registrándose un QT prolongado y alteraciones en ST y en la onda T del electrocar-



diograma. A estos efectos también contribuye la hiperkaliemia que se produce de forma concomitante.

La correlación del cuadro clínico con el analítico debe establecerse con el seguimiento de los niveles de ácido glicólico y bicarbonato, y no con los de etilenglicol.

## Tratamiento

*Exposición cutánea.* Lavar la zona expuesta con agua jabonosa durante 10-15 min, siguiéndose por tratamiento sintomático y valorando la persistencia de dolor o irritación tras el lavado.

*Exposición ocular.* Lavado prolongado con agua en arrastre durante 10 min, finalizando el lavado, durante 5 min, con suero fisiológico. En caso de persistir dolor, irritación, fotofobia o lagrimeo se recomienda valoración y seguimiento oftalmológico por el especialista.

*Exposición oral.* En fases iniciales, con paciente consciente y colaborador, se puede inducir la emesis con ipecacuana; en caso de obnubilación se debe recurrir al sondaje orogástrico para realizar lavado gástrico. No obstante, hay que tener en cuenta que la absorción del etilenglicol es rápida y que la efectividad de estas medidas evacuadoras es escasa si no se realiza en las dos primeras horas.

La adsorción de etilenglicol al carbón activado es pequeña; sin embargo se recomienda su administración, junto con catárticos salinos o sorbitol, especialmente en caso de sospechar la coingesta de otros tóxicos.

La acidosis metabólica, que puede ser muy intensa, requiere usar cantidades elevadas de bicarbonato sódico. Debe corregirse la hipocalcemia según niveles séricos de calcio, teniendo en cuenta que esta medida de tratamiento obligado puede aumentar la precipitación de cristales de oxalato cálcico en riñón. Mantener un buen flujo urinario, evitando la sobrecarga hídrica, con objeto de aumentar la eliminación del tóxico.

Es fundamental iniciar el tratamiento antidótico con etanol de forma precoz ya que, al actuar como sustrato competitivo frente a la alcohol deshidrogenasa, bloquea el metabolismo del etilenglicol. Este tratamiento debe instaurarse, incluso antes de tener una confirmación diagnóstica, en casos de:

- Sospechar, por la historia clínica, la ingestión de glicoles.
- Paciente obnubilado o comatoso que presente alteraciones en el equilibrio osmótico o acidosis metabólica que no puedan ser explicados.
- Niveles séricos de etilenglicol superiores a 20 mg/dl con/sin síntomas.

El objetivo de esta terapia es mantener una alcoholemia de 1-1,5 g/l (monitorizar periódicamente), siendo válida la misma pauta ya descrita en la into-

xicación por metanol. Deben determinarse también los niveles de alcohol en sangre con objeto de evitar una intoxicación yatrogénica, condicionante, además, de hiperosmolaridad plasmática.

El tratamiento indicado en caso de intoxicaciones graves que cursen con convulsiones es diazepam: 5-10 mg por vía intravenosa a pasar en 2-3 min (0,25-0,4 mg/kg en niños). Hasta no controlar el episodio convulsivo se puede repetir esta pauta cada 10-15 min, hasta una dosis máxima de 30 mg (5-10 mg en niños). El diazepam puede administrarse por vía rectal en caso de no tener accesible la vía venosa. Si no revierten las convulsiones puede perfundirse fenitoína (15-20 mg/kg iv), no excediendo los 0,5 mg/kg/min, controlando siempre la posible aparición de hipotensión o arritmias. Las convulsiones en ocasiones son difíciles de controlar.

La hemodiálisis disminuye la vida media de etilenglicol hasta 2,5 h (vida media de etilenglicol cuando no se instaura tratamiento con etanol: 17 h) cuando se asocia la terapia con etanol. Sus indicaciones se centran en la presencia de acidosis metabólica y alteraciones electrolíticas marcadas, edema pulmonar, insuficiencia renal y/o niveles sanguíneos de etilenglicol superiores a 50 mg/dl con/sin síntomas.

Los pacientes con insuficiencia renal aguda pueden precisar tratamiento hemodializador durante meses.

Como tratamiento coadyuvante, mientras se detecten niveles de etilenglicol, se emplean:

- Tiamina (Benerva®): 100 mg/día, vía iv, que favorece el paso de ácido glioxílico a un metabolito atóxico (alfa-hidroxi-beta-cetoadipato).
- Piridoxina (Benadón®): 50-100 mg/6 h, vía iv; favorece la conversión de ácido glioxílico a glicina (no tóxica).
- Ácido folínico (Lederfolin®): 1 mg/kg (hasta 50 mg por dosis), vía iv lenta (10 min). Esta dosis debe ir seguida de 1 mg/kg/4 h de ácido fólico por vía iv (6 dosis), hasta un total de 50 mg por dosis.

Las dosis de cofactores deben ajustarse en caso de estar hemodializando al paciente.

## **b) Propilenglicol**

Sinónimos; 1,2-propanodiol.

Se trata de un dihidroxipropano, con un peso molecular de 76 daltons, empleado como diluyente de fármacos inyectables (vitaminas, antihistamínicos, clordiacépoído, barbitúricos, etc.) y como excipiente en preparaciones tópicas y cosméticas.

## **Toxicocinética**

La toxicidad oral es baja. La absorción a través de la piel, en condiciones normales, es mínima y por tanto su toxicidad nula. No obstante, se han descrito casos de parada cardiorrespiratoria en niños que presentaban lesiones abrasivas tras ser tratados con compuestos que contenían propilenglicol como excipiente.

El riñón excreta el 45% de la dosis absorbida de forma inalterada, mientras que el resto es metabolizado en hígado por la alcohol deshidrogenasa, transformándolo en lactato, acetato y piruvato. La vida media de eliminación es de 19 h.

## **Clínica**

Como se deduce de su metabolismo, la formación de ácido láctico puede llegar a desencadenar acidosis metabólica. A dosis elevadas produce depresión del SNC, hipoglucemia y acidosis láctica.

## **Tratamiento**

En la exposición cutánea se requiere sospechar la posible administración de un tóxico que, como excipiente, pasa desapercibido, para suprimir la exposición al producto.

En caso de ingestión se inducirá el vómito con ipecacuana y/o se realizará lavado gástrico; en ambos casos se administrarán carbón activado y catárticos. Siempre se realizará un control de electrolitos, pH, glucemia, tensión arterial, función hepática y renal.

## **c) Dietilenglicol**

Se utiliza ampliamente en diversos ámbitos comerciales como solvente y anticongelante; humectante para el papel, corcho y tabaco. Presente en líquidos de frenos, lubricantes, desinfectantes, desengrasantes, abrillantadores, tintas y suavizantes textiles.

## Toxicocinética

La absorción por vía cutánea sólo es posible en caso de exposiciones prolongadas y sobre amplias superficies o bien en caso de presentar soluciones de continuidad en la piel. La vía de entrada más habitual es la digestiva.

Se metaboliza en hígado por la alcohol deshidrogenasa, teniendo escasa afinidad por esta enzima. A diferencia de otros productos de su grupo, no suele producirse acidosis metabólica, dando lugar, sin embargo, a una mayor nefrotoxicidad, aunque el mecanismo íntimo de acción se desconoce. El daño renal no es producido por oxalatos, ya que el dietilenglicol incrementa la eliminación de éstos, sino debido a una obstrucción tubular que tiene origen en la tumefacción hidroscópica de las células tubulares.

Su metabolito principal es el dihidroxietoxiacético que parece contribuir a la toxicidad.

## Clínica

Las manifestaciones clínicas principales son náuseas, vómitos y, más raramente, diarreas. La depresión del SNC no es tan intensa, ni tan grave, como la producida por etilenglicol. Se observa acidosis metabólica (en ocasiones), cefalea y dolor lumbar. A nivel renal se objetiva poliuria transitoria, seguida por oliguria y, finalmente, anuria. Se ha descrito edema pulmonar no cardiogénico y síndrome de distrés respiratorio del adulto. A veces se observa ictericia, reflejo de la necrosis hepática centrolobulillar.

La dosis letal se estima en 1 ml/kg, aunque se han descrito casos de supervivencia tras la ingestión de 240 ml en adultos y 120 ml en niños.

## Tratamiento

La pauta terapéutica a seguir será similar a la descrita para el etilenglicol:

- Inducir la emesis (efectiva en los primeros 30 min postingesta).
- Lavado gástrico con carbón activado, si se realiza de forma muy precoz (en la primera media hora), seguido por la administración de carbón activado y un purgante salino.
- Muy importante, y desde el inicio del tratamiento, es la vigilancia de la función hepática y renal, así como gases arteriales y pH sanguíneo.
- Los episodios convulsivos se tratan con diazepam, 5-10 mg a pasar por vía iv en 2-3 min, hasta un total de 30 mg (adultos).

- La utilidad del etanol no es clara en este tipo de intoxicación; no obstante, se recomienda su administración en solución al 10%, durante 30-60 min, hasta alcanzar niveles sanguíneos de 1 g/l, y teniendo en cuenta siempre que el paciente no tenga ya etanol en su organismo.
- Si existe acidosis metabólica se administran 1-2 mEq/kg de bicarbonato sódico en adultos, monitorizándose gases arteriales y ajustando la dosis según sus niveles; en niños se administran dosis de 1 mEq/kg.

#### **d) Alquil derivados de etilenglicol**

Los derivados cellosolve, metilcellosolve y butilcellosolve se usan como solventes para resinas y pinturas, siendo constituyentes de tinturas de celulosa y productos de limpieza.

#### **Clínica**

Estos compuestos, a través de su absorción por la piel o en forma de vapores, suelen ser ligeramente irritantes.

El monometilglícoléter se metaboliza dando lugar a metanol y etilenglicol, responsables de su toxicidad aguda, y provocando acidosis metabólica, inestabilidad cardiorrespiratoria, insuficiencia renal, depresión del SNC y toxicidad ocular similar a la producida en la intoxicación por metanol.

#### **Tratamiento**

El tratamiento a instaurar es similar al seguido en la intoxicación por etilenglicol, debiendo descartarse una posible afectación renal durante la primera semana.

#### **e) Polietilenglicol**

Se emplea como solvente, lubricante y plastificante industrial; como excipiente en cosméticos y medicamentos de uso tópico, y como solución evacuante del tubo digestivo.

Estos compuestos se pueden encontrar en forma líquida o sólida según sea su peso molecular. Los polietilenglicoles son el resultado de la condensación de polímeros de etilenglicol. Los polietilenglicoles de bajo peso molecular son líquidos, mientras que los de 1.000-6.000 daltons son sólidos. No presentan to-

xicidad importante y ésta se ve disminuida a medida que aumenta el peso molecular; una de las causas que explican este hecho es que la mayoría de los polietilenglicoles de alto peso molecular son pobremente absorbidos y la mayor parte eliminados por el riñón de forma inalterada. Los glicoles de bajo peso molecular (monómeros, dímeros y trímeros) se comportan como sustancias tóxicas.

## Toxicocinética

La absorción por vía oral es mala.

La absorción dérmica se produce sólo en presencia de soluciones de continuidad en la piel. Se han descrito casos por aplicación prolongada en el tiempo, sobre amplias superficies, de pomadas especialmente indicadas para quemaduras (p. ej., Furacín®) y que presentan como excipiente polietilenglicol.

Tiene una vida media de 7 h y se elimina por riñón.

## Clínica

La sintomatología es debida al depósito de cristales de oxalato cálcico, junto a la acumulación de productos de degradación del polietilenglicol al entrar en la vía glicolítica.

La toxicidad viene condicionada por la destrucción tisular secundaria al depósito de cristales de oxalato cálcico, así como por la intensa acidosis metabólica secundaria a la producción de glicoaldehído, ácido glicólico y lactato.

Los ácidos diglicólicos y triglicólicos se comportan como potentes quelantes del calcio, dando lugar a la formación de complejos estables pero solubles. El depósito de cristales de oxalato cálcico da lugar a hipocalcemia, a la que responde el organismo, tratando de mantener la homeostasis, incrementando el calcio total para mantener un nivel fisiológico de calcio ionizado.

La acidosis metabólica coexiste con hueco aniónico importante e hipermolaridad. La acidosis metabólica es producida por la combinación de acidosis láctica (resultante del atrapamiento de la nicotinamida adenina dinucleótido durante el proceso de degradación del etilenglicol) y por los subproductos del metabolismo del ácido glioxílico, que inhiben el ciclo del ácido cítrico; ambos incrementan la producción de ácido láctico. Además, el ácido glicólico (y en menor cantidad el ácido glioxílico) se recondensa bajo la acción del fosfato de piridoxal y de la enzima glioxalato transaminasa para formar glicina y anhídrido carbónico.

## Tratamiento

- Corregir, de forma precoz, la acidosis metabólica mediante el aporte (masivo) de bicarbonato sódico intravenoso, con objeto de mantener un  $\text{pH} > 7,25$ .
- Inhibir el metabolismo del polietilenglicol hacia productos tóxicos; para ello se administra etanol como sustrato competitivo.
- Aumentar la eliminación mediante sesiones hemodializadoras.
- Control periódico y reposición de los niveles de calcio, administrando gluconato calcico al 10%.
- Piridoxina (100 mg) y tiamina (25-100 mg) por vía intravenosa como coadyuvantes de la vía metabólica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alien N, Mendell JR, Billmarier PJ *et al.* Toxic polyneuropathy due to methyl N-butyl ketone. *Arch Neurol* 1975; 32: 209-218.
- Anderson W, Prouty R. *Postmortem redistribution of drugs. Advances in analytical toxicology.* BaseltEd., 1989.
- Arulanantham K, Genel M. Central nervous system toxicity associated with ingestión of propylene glycol. *J Pediatr* 1978; 93: 515-516.
- Ballantyne B, Mars T, Turner P. *General & applied toxicology.* The Macmillan Press Ltd, 1995.
- Baud FJ, Galliot M, Garnier *Retal.* Treatment of ethylenglycol poisoning with intravenous 4-methylpirazole. *NEngl J Med* 1988; 319: 97-100.
- Bowie MD, McKenzie A. Diethylene glycol poisoning in children. *South Afr Med J* 1972; 46: 931.
- Bozza M, Ghezzi R, Uccelli P. *Intossicazioni acute, meccanismi, diagnosi e terapia.* 2.<sup>a</sup> ed. Milano, Organizzazione Editoriale Medico Farmaceutica, 1987.
- Brown CG. The Alcohol withdrawal syndrome. *West J Med* 1983; 138: 579-581.
- Brown CG, Trumbull D, Klein-Schwartz W *et al.* Ethylene glycol poisoning. *Ann Emerg Med* 1983; 12: 501-506.
- Brown WJ, Buist NR, Gipson HC *et al.* Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. *Lancet* 1982; 1: 1250.
- Browning E. Toxicity and metabolism of industrial solvents. Amsterdam, Elsevier, 1965; 412-458.
- Bruns DE, Herold DA, Rodeheaver GT *et al.* Polyethylene glycol intoxication in bum patients. *Burns* 1982; 9: 49.
- Burns JR, Finalyson B. Changes in calcium oxalate crystal morphology as a function of concentration. *Invest Urol* 1980; 18: 174-177.
- Canfield DV, Kupiec T, Huffine E. Postmortem alcohol production in fatal aircraft accidents. *JForensicSci* 1993; 38(4): 914-917.

- Cantarell MC, Ford J, Camps J *et al.* Acute intoxication due to topical application of diethylene glycol. *Ann Intern Med* 1987; 106:478-479.
- Corry JE. Possible sources of ethanol ante-and postmortem: Its relationship to the biochemistry and microbiology of decomposition. *J Appl Bacteriol* 1978; 44: 1-56.
- Daniel DR, McAnally BH, Garriot JC. Isopropyl alcohol metabolism after acute intoxication in humans. *J Anal Toxicol* 1981; 5: 110-112.
- Da Roza R, Henning RJ, Sunshine I *et al.* Acute ethylene glycol poisoning. *Crit Care Med* 1984; 12: 1003-1005.
- Davis AR, Lipson AH. Central nervous system depression and high blood ethanol levels. *Lancet* 1986; 1: 566.
- Dubowski KM. Human pharmacokinetics of ethanol. Peak blood concentrations and elimination in male and female subjects. *Alcohol Tech Ref* 1976; 5: 55-63.
- Eells JT, McMartin KE, Black K *et al.* Formaldehyde poisoning: Rapid metabolism to formic acid. *JAMA* 1981; 246: 1237-1238.
- Ekins BR, Rollins DE, Duffy DP *et al.* Standardized treatment of severe methanol poisoning with ethanol and hemodialysis. *West J Med* 1985; 142: 337-340.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical toxicology, diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, Elsevier, 1988.
- Friel PN, Logan BK, Baer J. An evaluation of the reliability of Widmark calculations based on breath alcohol measurements. *J Forensic Sci* 1995; 40 (1): 91-94.
- Garriott JC. *Medicolegal aspects of alcohol determination in biological specimens*. Lawyers & Judges Publishing Company, 1993.
- Gaseó P, Piga J. Alcohol y tráfico. *Sesión científica*. Madrid, Instituto Nacional de Toxicología, 1994.
- Gershanik J, Boecler B, Ensley H *et al.* The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *NEngl J Med* 1982; 307: 1384-1388.
- Giliand MG, Bost RO. Alcohol in decomposed bodies: postmortem synthesis and distribution. *J Forensic Sci* 1993; 38 (6): 1266-1274.
- Ginestal Gómez RJ. *Libro de texto de cuidados intensivos*. Madrid, ELA-Arán, 1991.
- Gossel TA, Bricker JD. *Principles of clinical toxicology*. 3.<sup>a</sup> ed. New York, Raven Press, 1994.
- Gottfried M. Determination of alcohol in blood by gas chromatographic head space analysis. *Clin Chem Winter* 1972; 4: 2.
- Grafstrom RC, Fornace AJ, Autrup H *et al.* Formaldehyde damage to DNA and inhibition of DNA in human bronchial cells. *Science* 1983; 220: 216-218.
- Haddad LM, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1990.
- Herold DA, Rodeheaver GT, Bellamy WT *et al.* Toxicity of topical polyethylene glycol. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 65: 329-334.
- Hiller JL, Benda G, Rahatzad M *et al.* Benzyl alcohol toxicity: Impact on mortality and intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1986; 77: 500-506.
- Imbus HR. Clinical evaluation of patients complaints related to formaldehyde exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 837-840.



- Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings: Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986; 1: 309-334.
- Johnson BL, Setzer JV, Lewis TR *et al*. An electrodiagnostic study of the neurotoxicity of methyl N-amyl ketone. *Am Ind Hyg Assoc J* 1978; 39: 866-872.
- Jones AW. Disappearance rate of ethanol from the blood of human subject: Implications in forensic toxicology. *J Forensic Sci* 1993; 38: 104-118.
- Jones AW. Forensic science aspects of ethanol metabolism. *Forensic Sci Progress* 1991; 5: 31-89.
- Jones AW, Jonsson KA. Food-induced lowering of blood ethanol profiles and increased rate of elimination immediately after a meal. *J Forensic Sci* 1994; 39 (4): 1084-1093.
- Kulig K, Duffy JP, Linden CH *et al*. Toxic effects of methanol, ethylene glycol and isopropyl alcohol. *Top Emerg Med* 1984; 6 (2): 14-29.
- Lacouture PG. Isopropyl alcohol. *Clin Toxicol Rev* 1980; 3: 3-11.
- Lacouture PG, Wason S, Abrams A *et al*. Acute isopropyl alcohol intoxication: Diagnosis and management. *Am J Med* 1983; 75: 680-686.
- Levine E. Interpretation of low postmortem concentrations of ethanol. *J Forensic Sci* May 1993; 38.
- Linnanvuori-Laitinen M, Huttunen K. Ethylene glycol intoxication. *Clin Toxicol* 1986; 14: 167-174.
- Lieber CS. Metabolism and metabolic effects of alcohol. *Med Clin North Am* 1984; 68: 3-31.
- Martínez TT, Jager RW, De Castro FJ *et al*. A comparison of the absorption and metabolism of isopropyl alcohol by oral, dermal and inhalation routes. *Vet Hum Toxicol* 1986; 28: 233-236.
- Masón MF, Dobowski KM. Breath-alcohol analysis: Uses, methods and some forensic problems. Review and Opinión. *J Forensic Sci* 1976; 21: 9-41.
- McCoy HG, Cipolle RJ, Ehlers SM *et al*. Severe methanol poisoning: Application of a pharmacokinetic model for ethanol therapy and hemodialysis. *Am J Med* 1979; 67: 804-807.
- McLean DR, Jacobs H, Mielke BW. Methanol poisoning: A clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1980; 8: 161-167.
- McMartin KE, Ambre JJ, Tephly TR. Methanol poisoning in human subjects: Role for formic acid accumulation in the metabolic acidosis. *Am J Med* 1980; 68: 414-418.
- Mencías Rodríguez E, López Gutiérrez JC. Acidosis metabólica asociada a aplicación tópica prolongada de un compuesto de polietilenglicol. *Med Intens* 1996; 9: 453-454.
- Mendell JR, Saida K, Ganansia MF *et al*. Toxic polyneuropathy produced by methyl N-buthyl ketone. *Science* 1974; 185: 787-789.
- Mittleman RE, Romig LA, Gressmann E. Suicide by ingestion of methyl ethyl ketone peroxide. *J Forensic Sci* 1986; 31: 312-320.
- Prouty R, Anderson W. The forensic science implications of site and temporal influences on postmortem drug concentrations. *J Forensic Sci* 1990; 35.
- Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB. *Intensive care medicine*. 3.<sup>a</sup> ed. Boston, Little, Brown & Co, 1996.
- Ruddick JA. Toxicology, metabolism and biochemistry of 1,2-propanediol. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972; 21: 102-111.

- Saferstein R. *Criminalistics: An introduction to forensic science*. 5.\* ed. Ed. Prentice Hall Inc, 1994.
- Sturgill BC, Herold DA, Bruns DE. Renal tubular necrosis in burn patients treated with topical polyethylene glycol. *Lab Invest* 1982; 44: 81-86.
- Takeuchi Y, Ono Y, Hisanaga N *et al*. An experimental study of the combined effects of N-hexane and methyl ethyl ketone. *BrJInd Med* 1983; 40: 199-203.
- Traiger GJ, Plaa GC Chlorinated hydrocarbon toxicity potentiation by isopropyl alcohol and acetone. *Arch Environ Health* 1974; 28: 276-278.
- Turk J, Morrell L, Avioli LV. Ethylene glycol intoxication. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1601-1603.
- Valbuena A. *Toxicomanías y alcoholismo*. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona, Ed. Masson-Salvat, 1993.
- Viccellio P. *Handbook of medical toxicology*. Nueva York, Little, Brown and Company, 1993, 183-195, 198-205, 616-621.
- Villanueva Cañadas E. Estudio toxicológico y médico-legal del alcohol. En: Gisbert Calabuig JA. *Medicina legal y toxicología*. 4.<sup>a</sup> ed. Barcelona, Salvat, 1991, 650-667.
- Wigaeus E, Holm S, Astrand I. Exposure to acetone. Uptake and elimination in man. *Scand J Work Environ Health* 1981; 7: 84-94.
- Zumwalt RE, Bost RO, Sunshine I. Evaluation of ethanol concentrations in decomposed bodies. *J Forensic Sci* 1982; 27: 549-554.



El abuso de sustancias psicoactivas puede definirse como el uso inapropiado de cualquier sustancia, según modos y fines diferentes de aquellos previstos en la prescripción médica, en la legislación o en los usos y costumbres de una sociedad. Supone un modelo desadaptativo de uso de sustancias psicoactivas con un uso continuado o recurrente, sin que reúna los criterios para el diagnóstico de dependencia de dicha sustancia (DSM-III-R, 1987).

Las sustancias de abuso más frecuente, hoy en día, son:

1. Opiáceos.
2. Cocaína.
3. Drogas de diseño o síntesis.
4. Cannabinos.
5. LSD y psicodélicos.
6. Inhalantes.

## OPIÁCEOS

Los opiáceos son sustancias naturales o sintéticas, con propiedades farmacológicas similares a las de los derivados del opio.

El opio es una sustancia obtenida de *papaver somniferum* que contiene diversos alcaloides naturales como morfina, papaverina y codeína.

Los opiáceos son sustancias dotadas de un mayor o menor poder analgésico que se usan en anestesia y analgesia y como antitusígenos y antidiarreicos. Se utilizan como drogas de abuso por sus efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC): euforia, relajación y desahogo de las preocupaciones. La palabra morfina deriva del griego *morpheus* (Dios del sueño). La heroína es el derivado más difundido como droga de abuso; se obtiene de la morfina por sustitución de dos grupos acetilo (diacetilmorfina).

## CLASIFICACIÓN

Heroína.	Morfina.
Codeína.	Metadona.
Meperidina.	Oximorfona.
Hidrocodeína.	Propoxifeno.
Fentanilo.	Tintura de opio.
Buprenorfina.	Pentazocina.

## VÍAS DE ABUSO

Los opiáceos se administran principalmente por vía intravenosa, aunque pueden ser esnifados, inhalados, fumados o ingeridos. El temor al SIDA ha condicionado un cambio en los hábitos de consumo. Así, la vía inyectable representa un 39% de las formas de administración, frente al 49,6% que supone la administración fumada.

## TOXICOCINÉTICA

La heroína presenta buena absorción por vía oral y parenteral, así como cuando se esnifa por nariz o se inhala. Su unión a proteínas plasmáticas es del 40%, con un volumen de distribución (Vd) de 25 l/kg. Presenta baja afinidad por los receptores opiáceos, tratándose más bien de una pro-droga que determina la distribución de sus metabolitos activos, 6-monoacetil morfina (6-MAM) y morfina. En el cerebro la heroína es rápidamente desacetilada a 6-MAM por las esterasas plasmáticas, siendo esta última hidrolizada a morfina, presumiblemente en el hígado. Un pequeño porcentaje de morfina se metaboliza en codeína.

La heroína se excreta por riñón en forma de morfina, 6-MAM y sus correspondientes glucurónidos. También pueden encontrarse en orina pequeñas cantidades de heroína inalterada y de normorfina. Por heces se elimina un 5-14% de glucurónido de morfina procedente del hígado, por vía biliar, sufriendo además reabsorción enterohepática, volviendo a la circulación sanguínea. Este proceso justifica la posibilidad de detectar glucurónido de morfina en sangre hasta 12-24 horas después de la administración de heroína. El glucurónido de morfina sanguíneo se elimina por el riñón, no vía biliar.

La  $t_{1/2}$  de la heroína es de 5-9 min, debido a su rápida hidrólisis a 6-MAM. La  $t_{1/2}$  de la 6-MAM es de 38 min. La  $t_{1/2}$  de la morfina es de 2,5-3 horas. La  $t_{1/2}$  media final de eliminación de la heroína es de 60-90 min, probablemente debido a la liberación de la heroína distribuida desde tejidos carentes de esterasas.

## TOXICODINÁMICA

Los opiáceos ejercen sus acciones al unirse de forma estereoespecífica a receptores de membranas neuronales de cerebro y médula espinal y a otras específicas, como células hemáticas de la serie blanca, células del plexo neural en el tracto gastrointestinal y en otras localizaciones del sistema nervioso autónomo.

En el SNC existen tres tipos de sustancias opioides: encefaliñas (pentapéptidos que actúan sobre receptores delta ( $\delta$ )), dinorfinas (actúan sobre receptores kappa ( $\kappa$ )) y endorfinas (actúan sobre receptores mu ( $\mu$ ) y delta ( $\delta$ )). Todos los opioides endógenos contienen en su secuencia el pentapéptido encef aliña, que es el estimulante específico de los receptores opiáceos.

Existen diferentes tipos y subtipos de receptores opiáceos ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\lambda$ ,  $\sigma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ) relacionados con diferentes funciones fisiológicas. Así, los receptores  $\mu$  y  $\delta$  están involucrados en sistemas que influyen dolor, presión arterial, respiración y funciones endocrina y gastrointestinal, mientras que la activación de receptores  $\kappa$  pueden producir cambios endocrinos y analgesia.

- Acción sobre el SNC: analgesia, somnolencia, depresión respiratoria.
- Acción sobre el aparato cardiovascular: vasodilatación (arterial y venosa).
- Acción sobre el aparato gastrointestinal: náuseas, vómitos, reducción de la motilidad gastrointestinal, espasmo del esfínter de Oddi.

## INTOXICACIÓN AGUDA

La clínica se inicia, con intensa euforia, a los 2-5 minutos tras la administración iv; puede durar 10-30 min y cursa con signos de xerostomía, náuseas (asociadas o no a vómitos) e hiperestesias sensoriales, sobre todo a los sonidos y a la luz. Las náuseas son debidas a estimulación de quimiorreceptores en la zona gatillo bulbar que, tras la estimulación inicial, se vuelven arreactivos frente a nuevas estimulaciones por dosis repetidas de heroína (opiáceos en general) o por un potente emético como es la ipecacuana. Existe rubeosis facial y de modo característico miosis. Esta fase va seguida por otra de depresión, con progresiva pérdida de la conciencia, disminución hasta abolición de los reflejos, hipotermia, cianosis y bradicardia. La miosis es debida a un efecto sobre el núcleo de Edinger-Westphal, produciéndose una respuesta exagerada a la luz. Las pupilas dilatadas podrían ser debidas a hipoxia con anoxia cerebral severa o a la ingesta de otras sustancias no opiáceas.

La intoxicación aguda por opiáceos presenta una tríada sintomática característica: coma, depresión respiratoria y miosis en punta de alfiler.

El paciente aparece cianótico, con bradipnea (2-4 respiraciones por minuto al disminuir la sensibilidad del centro respiratorio frente a los niveles arteriales de CO<sub>2</sub>) o con parada respiratoria; la midriasis pupilar puede aparecer cuando se instaura una grave anoxia cerebral o en casos de intoxicación por difenoxilato o meperidina. Pueden asociarse otros síntomas como bradicardia, hipotensión arterial y edema pulmonar. El edema pulmonar es muy frecuente con la sobredosis de heroína, siendo generalmente de aparición brusca, aunque también puede presentarse a las 24 h de la administración iv o aparecer, tras un periodo de latencia, a las 4 h del uso intranasal. El edema pulmonar parece ser una variante del síndrome de distrés respiratorio del adulto; aparece sólo en pacientes que han presentado apnea, hipoxia, hipotensión y acidosis.

Los cambios de presión arterial o en la frecuencia cardíaca son escasos en un paciente en decúbito supino. Sólo encontraremos arritmia cuando exista anoxia o por efecto de los adulterantes o mezclas realizadas. Se produce vasodilatación periférica que es responsable de los cuadros de hipotensión ortostática. Una hipotensión franca en supino, en un paciente con sobredosis, debe obligar al clínico a pensar en el uso de otras sustancias/drogas, en una hipoxia severa no controlada o en una hipovolemia.

Las convulsiones pueden presentarse en caso de sobredosis por meperidina, morfina, propoxifeno o si se trata de una hipoxia cerebral grave; o bien cuando se supera en exceso la dosis necesaria para producir analgesia profunda.

La presencia de signos de venopunción es muy sugestiva de un diagnóstico de sobredosis por opiáceos.

En las intoxicaciones sobreagudas, el sujeto puede entrar rápidamente en coma, con depresión respiratoria y morir en pocas horas o de forma inmediata, hasta el punto de hallarse cadáveres con la jeringuilla aún clavada en la vena. Se ha postulado que la ingesta concomitante de alcohol puede desencadenar arritmias súbitas que son causantes de la muerte del individuo (la muerte sobreviene por parada respiratoria, siendo la parada cardíaca secundaria a ésta).

Las complicaciones clínicas unidas al abuso de opiáceos pueden dar lugar a un cuadro más complejo. Entre éstas podemos encontrar:

1. *Complicaciones infecciosas*: (suponen el 5% de las muertes anuales)
  - Botulismo sobre heridas.
  - Endocarditis: bacteriana, micótica.
  - Hepatitis viral (VHB la más frecuente).
  - Meningitis.
  - Osteomielitis.
  - Septicemia.

- SIDA. El 60% de los adictos por vía parenteral presentan anticuerpos del VIH+.
  - Tuberculosis.
2. *Complicaciones pulmonares:*
- Abscesos.
  - Atelectasias.
  - Edema pulmonar (Heroin Lung).
  - Embolismo.
  - Granulomatosis.
  - Hipertensión pulmonar.
  - Neumonía: bacteriana, micótica, por aspiración.
  - Neumotorax.
3. *Complicaciones del sistema nervioso:*
- «Crush injury».
  - Edema cerebral.
  - Encefalopatía postanóxica.
  - Leucoencefalopatía.
  - Mielitis transversa aguda.
  - Polineuropatía.
  - Síndrome de Horner (por inyecciones supraclaviculares).
4. *Complicaciones músculo-esqueléticas:*
- Espondilitis infecciosa, sacroiliítis.
  - Flexión irreductible de dedos y edema de manos secundario a inyecciones en venas de dedos y manos.
  - Miositis osificante («codo del drogadicto»).
  - Osteomielitis lumbar.
5. *Complicaciones hematológicas:*
- Datos de laboratorio:
    - Disminución de C3 y complemento total.
    - Hipergammaglobulinemia (aumento de IgM e IgG en el 90% de los adictos).
    - VDRL falsos positivos.
    - Leucopenia.
    - Trombopenia.
6. *Complicaciones dermatológicas:*
- Abscesos ulcerativos.
  - Celulitis.
  - Gangrena de la piel.



- «Huellas» de punturas y cicatrices cutáneas evidencian el abuso de la droga; causadas por técnicas de inyección no asépticas e inyecciones con material fibrogénico.

7. Oirás:

- Aneurismas micóticos.
- Cirrosis.
- Hepatopatía alcohólica.
- Hiper/hipoglucemia.
- Impactación fecal.
- Tromboflebitis.

(\* Modificado y adaptado de Eason y Lovejoy.)

La rabdomiólisis es una complicación que frecuentemente se asocia con la sobredosis de heroína, y puede presentarse incluso en ausencia de coma.

A veces un traumatismo craneal o el abuso concomitante de otras sustancias, como fármacos, pueden modificar el cuadro clínico.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

Es necesario controlar los siguientes parámetros con urgencia: gases en sangre, CPK, electrolitos, glucemia, hemograma completo y pruebas de coagulación. La radiografía torácica y el ECG pueden evidenciar complicaciones asociadas.

## ANÁLISIS TOXICOLÓGICO

Los metabolitos de la heroína pueden ser identificados en plasma hasta las 24-36 h posteriores a la administración, dependiendo de la cantidad administrada. Éstos pueden identificarse en orina y confirmar una sobredosis hasta 72 h. Con un consumo de 10 mg iv de heroína se pueden detectar metabolitos en orina hasta 4 días después de la administración. El consumo de 38 mg de metadona *per os* permite su identificación en orina entre 7,5-56 horas más tarde.

Se puede afirmar que siempre que se detecte morfina o derivados en orina, la administración de la misma se habrá realizado en un plazo máximo aproximado de cuatro días antes de la obtención de dicha muestra de orina, aunque ello estará en función del método analítico empleado.

Toda muestra identificada como positiva en un *screening* inicial debe confirmarse cuantitativamente por cromatografía de gases/espectrometría de masas.

La determinación del nivel de opiáceos en sangre y orina no reviste importancia clínica. La concentración de morfina en sangre varía de forma conside-

rabie en función de la cantidad de heroína inyectada y el tiempo transcurrido desde la inyección. Además, el significado del resultado de unos niveles concretos de morfina en sangre es difícil de evaluar ya que la acción tóxica o letal de la droga depende, fundamentalmente, del grado de tolerancia que el individuo haya desarrollado.

La heroína puede ser «cortada», es decir, adulterada con diversas sustancias que pueden sumar su toxicidad específica a la de la intoxicación por opiáceos.

Durante 1994 se recibieron en la *Sección de Drogas* del Instituto Nacional de Toxicología (Departamento de Madrid) un total de 13.938 muestras de drogas aprehendidas por la policía de Madrid. Estas muestras se procesaron, dentro de las 24 horas del alijamiento, con objeto de ser analizadas en virtud de la Ley 10/1992, de 30 de abril, de Medidas Urgentes de Reforma Procesal, para la celebración de Juicios Rápidos. El 22,2% de estas muestras (con una pureza del 52%) correspondían a heroína, presentando como adulterantes principales: cafeína, paracetamol, piracetam, procaína, metacualona y diazepam; también se hallaron, aunque en menor cuantía, fenobarbital, lidocaína, a-naftilamina, griseofulvina, fenolfaleína y ácido acetilsalicílico. La asociación más frecuente es la de cafeína-procaína. Nunca se ha encontrado estricnina, a pesar de lo referido en la bibliografía consultada, hecho que conviene resaltar con objeto de desmitificar la leyenda de la muerte por droga adulterada. Salvo en los casos de reacciones alérgicas, difíciles de demostrar, o de reacciones idiosincráticas, los adulterantes no son responsables de la muerte del individuo.

Otros autores mencionan haber encontrado como adulterantes-diluyentes-contaminantes: derivados del ácido silícico (talco), almidón, polioles (manitol), quinina y metales (plomo, calcio, magnesio, manganeso y bario) entre otros.

## TRATAMIENTO

### 1. *Ingestión de opiáceos*

El tratamiento de pacientes que ingieren (es decir, utilizan la vía oral en vez de la endovenosa) una sobredosis de opiáceos requiere un enfoque terapéutico diferente al que debe aplicarse en caso de exposición por otras vías.

En el caso de referir esta situación, estando el paciente asintomático, debe imponerse un periodo de observación de al menos 4-6 h tras realizar el lavado gástrico, ya que es el tiempo en que puede establecerse la gravedad de la ingesta. En el caso de presentar sintomatología por opiáceos debe mantenerse la observación del sujeto durante 12-24 h, junto con la administración del antagonista (Naloxona®). Excepciones a estas líneas de actuación se consideran la ingesta de opiáceos con acción «retard» o que poseen una duración de acción prolongada.

El tratamiento secundario a la ingesta de opiáceos consiste en realizar siempre un lavado gástrico, independientemente del tiempo transcurrido desde la toma. El retraso en la evacuación gástrica es característico de la intoxicación por opiáceos debido a la disminución de la actividad peristáltica. Se han encontrado tabletas en estómago hasta 20 h postingesta. El lavado gástrico tiene mayor eficacia que la eliminación de la sustancia ingerida produciendo el vómito con jarabe de ipecacuana, incluso en un paciente consciente, debido a que la depresión de la zona quimiorreceptora gatillo es un efecto típico de los opiáceos. La posibilidad de presentarse convulsiones junto a la rapidez con que puede instaurarse la sedación, igualmente, indican la técnica de lavado frente a la ipecacuana. En pacientes inconscientes sólo se realizará el lavado tras intubación endotraqueal para proteger la vía aérea. Cuando se haya completado el lavado, se administrarán 0,4 mg de Naloxona® por vía iv para revertir la típica disminución del tránsito intestinal que se produce con los opiáceos, incluso si el paciente manifiesta escasos síntomas de intoxicación. Carbón activado y un purgante salino deben administrarse tras el lavado gástrico.

Los principales síntomas en la intoxicación por *metadona* (agonista (JL)) no se hacen evidentes hasta 6-12 h postingesta, y a menudo se demoran 24-48 h. Por este motivo, los pacientes deben ser sometidos a observación durante un prolongado periodo de tiempo tras realizar el lavado gástrico (24 h), debiendo mantenerse una infusión con Naloxona durante 24-48 h si existe sintomatología para prevenir la depresión respiratoria (rifampicina y fenitoína aceleran el metabolismo de la metadona).

## 2. Soporte de funciones vitales

Mantener permeabilidad de las vías aéreas. Ventilación asistida y oxigenoterapia. En caso de edema agudo de pulmón o de demorarse la aplicación del antídoto puede ser necesaria la intubación traqueal.

Coger una vía venosa para la infusión de líquidos o soluciones cristaloides, y para tomar sangre de cara a los exámenes hematoquímicos y toxicológicos. Cateterizar una vena central si las periféricas no son accesibles.

Las taquiarritmias ventriculares revierten con lidocaína, propranolol o bretilio. En caso de evidenciar aumento del intervalo QRS deben evitarse los antiarrítmicos tipo Ia, como procainamida.

Las convulsiones se tratan con diazepam o fenitoína.

La rabdomiólisis (que cursa en sobredosis con hipoxia prolongada e hipotensión) se trata con diuresis salina y alcalinización urinaria.

En usuarios crónicos con fibrosis de venas periféricas se pueden producir cuadros de neumotorax debido a los intentos de acceso a la vía venosa utilizando, para ello, venas centrales fácilmente accesibles, como las de cuello y fosa

supraclavicular. La mayoría de estos casos sólo requieren observación o aspiración con aguja.

Como contraindicación, de forma absoluta, en el tratamiento de las intoxicaciones agudas por opiáceos es preciso tener en cuenta que no deben administrarse fenotiazinas ni imipramínicos que potencian la acción depresora de la heroína. La administración de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y de anfetaminas puede provocar graves accidentes (hipertermia, convulsiones, grave depresión respiratoria).

### 3. *Tratamiento específico antidótico*

Naloxona® vía endovenosa, intramuscular, subcutánea, sublingual o intratubotraqueal. Dosis: 0,4-2 mg (1-5 ampollas) endovenoso (niños: 0,01 mg/kg). Si la reacción y grado de mejoría de la función respiratoria no son las deseadas, esta dosis puede repetirse a intervalos de 2-3 min.

La respuesta clínica es rápida y dramática, el paciente se despierta a los pocos minutos de la administración y aumenta su volumen respiratorio minuto. Si no se produce mejoría clínica, incluso después de otras dosis de naloxona (hasta 10 mg), hay que sospechar la presencia de otra patología asociada (grave hipoxia cerebral, p. ej.) o la presencia de intoxicaciones mixtas con otros depresores del SNC (alcohol, fármacos).

El antagonismo de los efectos opiáceos que presenta la naloxona a menudo se acompaña de un fenómeno de «rebote excesivo» (overshoot); p. ej., la frecuencia respiratoria deprimida por los opiáceos se eleva transitoriamente alcanzando valores más altos que los previos al periodo de depresión.

La vida media de la naloxona es de 30-80 min, pudiendo prolongarse su acción durante 1-4 h. Sólo se mantienen mínimos efectos tras la administración intravenosa de una dosis de 0,4 mg a los 45 min. Dado que los efectos de la mayoría de los opiáceos se mantienen durante más de 30 min, la depresión respiratoria y la sedación recidivan a no ser que se repita la administración de una nueva dosis de naloxona. Esto es particularmente cierto en el caso de compuestos liposolubles o de larga duración de acción como metadona, propoxifeno, difenoxilato y buprenorfina. Para prevenir la recaída del paciente, al recurrir los efectos de estos opiáceos, se mantendrá una infusión de naloxona de 0,4-0,8 mg/h en relación con signos y síntomas presentes. La infusión se prepara mezclando 4 mg de naloxona con un litro de suero glucosado al 5% o bien con suero salino, pasándolo a una velocidad de 100 ml/h.

En el caso de sobredosis por metadona, la duración de la acción del opiáceo llega a las 72 h y puede, por ello, ser necesario repetir el tratamiento con naloxona, ya que su efecto disminuye en 2-3 h. En otros casos es necesaria la ad-

ministración intramuscular de naloxona si el paciente quiere abandonar el hospital al despertar.

Precauciones con el uso de naloxona:

- La rápida reversión de la intoxicación opiácea puede desenmascarar los efectos simpaticomiméticos de las anfetaminas o cocaína que, en ocasiones, se inyectan con la heroína en una combinación denominada *speed-ball*.
- Puede precipitarse un síndrome de abstinencia (náuseas, vómitos, agitación), por lo que se requieren pequeñas dosis de 0,2-0,4 mg.
- A veces el brusco aumento de la actividad simpática puede causar edema pulmonar.

Cuando la frecuencia respiratoria se normaliza mejora sustancialmente el edema pulmonar, precisando alto flujo de oxígeno por mascarilla; en caso de tratarse de un edema pulmonar severo se precisarán técnicas de ventilación con presión positiva y oxígeno al 100%. Diuréticos y digitálicos no son de utilidad en este caso. El edema pulmonar no cardiogénico, generalmente, se limpia en 24-48 h con este tratamiento. En caso de persistencia de anomalías radiológicas o clínicas debe tenerse en cuenta una posible neumonía aspirativa como causa de las mismas.

El Nalmefene es un antagonista puro nuevo, con una  $t_{1/2}$  de 10,3-12,9 horas, que consigue revertir los efectos de los opiáceos durante periodos de tiempo más largos que la naloxona. Con dosis de 1 mg vía iv se revierten los efectos opiáceos durante 4 h; una dosis oral de 50 mg puede ser efectiva durante 48 horas.

La actitud ante un paciente que presenta una sobredosis por opiáceos depende de su respuesta ante el tratamiento. En caso de que los síntomas reviertan totalmente con naloxona debe observarse al paciente durante un mínimo de 12 h tras la última dosis del antagonista. Estas 12 h son suficientes para detectar una recidiva de la sintomatología inducida por opiáceos y para objetivar el inicio y desarrollo tardío de edema pulmonar. En el caso de pacientes que se hayan inyectado una dosis de opiáceos de larga duración, como metadona, propoxifeno o difenoxilato, deben mantenerse libres de síntomas durante al menos 24 h para poder ser dados de alta. Pacientes con una respuesta parcial a naloxona, edema pulmonar o concurrencia de importantes alteraciones psico-físicas requieren hospitalización.

## SÍNDROME DE ABSTINENCIA (SA)

En sujetos con dependencia física y psíquica a opiáceos puede desencadenarse un síndrome de abstinencia (SA) tras la supresión brusca de la droga des-

pues de una sobredosis o al suprimir, de forma voluntaria (cura de deshabitación) o involuntaria (ingreso en cárcel), la administración; también puede producirse este síndrome, en cuestión de minutos, por la administración terapéutica de un antagonista opiáceo (Naloxona®).

El cuadro clínico está relacionado de forma directa con el grado de dependencia física y con la tolerancia desarrollada.

Dentro de las primeras 8-12 h tras interrumpir el consumo, aparece el sujeto en estado ansioso y lanzado a la búsqueda de opiáceos, presentando rino-rrea, lagrimeo y sudoración profusa, junto a excitación que le impide conciliar el sueño. En el periodo comprendido entre 12-18 h se presentan calambres y dolores musculares, artralgias, tos, midriasis, bostezos y piloerección con cutis anserina. Estos síntomas se incrementan en intensidad presentando su *acmé* a las 48-72 h, encontrando al paciente con vómitos y diarrea, deshidratación, acidosis, fragilidad hemodinámica, taquicardia e hipertensión arterial, hiperglucemia, convulsiones clónicas episódicas; erección y eyaculación espontánea; metrorragia y orgasmo.

La falta de ingesta de sólidos y líquidos, asociada a los vómitos, diarrea y sudoración profusa, dan lugar a pérdida de peso acentuada, deshidratación, cetosis y alteraciones del equilibrio ácido-base.

En 7-14 días este síndrome desaparece paulatinamente. Si, en cualquier momento de esta fase, se administra un opiáceo el SA desaparece súbitamente.

En estas condiciones debe instaurarse un tratamiento no sustitutivo, basado en la administración de ansiolíticos, hipnóticos y analgésicos para atenuar los síntomas. La clonidina es un agonista  $\alpha$ -2 adrenérgico, utilizado como antihipertensivo, que se perfila como el fármaco más adecuado para atenuar el SA. Se usa a dosis de 6 ( $\mu$ g/kg/8 h durante el periodo crítico (primera semana), para disminuir, progresiva y rápidamente, la dosis en días sucesivos. El uso de clonidina obliga a mantener una cuidadosa observación hospitalaria, monitorizando la tensión arterial.

Puede asociarse a la clonidina el tratamiento con naltrexona, escalando progresivamente la dosis hasta llegar a la de mantenimiento, para controlar con más eficacia tanto los signos/síntomas subjetivos como los objetivos, recomendándose asociar también el diazepam a dosis de hasta 75 mg/24 h.

## COCAÍNA

La cocaína es una sustancia originaria de Bolivia y Perú, donde en época preincaica los indios la usaban masticando la hoja de la planta *Erythroxylon Coca* para aliviar las sensaciones de fatiga y hambre. El alcaloide, extracto de la planta, se introdujo en Europa para curar la depresión y la dependencia debida

a opiáceos y a alcohol. La cocaína se usó después extensamente como anestésico local. En los últimos decenios ha aumentado su consumo como sustancia de abuso por producir euforia, excitación e hiperactividad.

Químicamente, la cocaína o benzoilmetilecgonina es metabolizada a benzoilecgonina y ecgonina metil éster por esterasas hepáticas y colinesterasas plasmáticas (pseudocolinesterasa) y por hidrólisis no enzimática. Sólo se elimina sin metabolizar por orina el 1-9% de lo absorbido. Vd: 2 l/kg. t $\frac{1}{2}$  de eliminación: 1 h.

## VÍAS DE ABUSO

La cocaína clorhidrato (polvo blanco) está disponible como «cocaína rock» en forma de bloques, con una pureza del 70-90%, y «cocaína en escamas», fragmentos con una pureza del 99%. Se usa por aspiración nasal (esnifado o inhalado) o por vía endovenosa.

Cada «raya» esnifada suele contener 25-75 mg de polvo, presentando el efecto máximo a los 15 min y durando 90 min aproximadamente. En caso de disponer de droga en cantidad suficiente pueden hacerse consumos cada 40-60 min; suele aumentarse la dosis para obtener efectos de igual intensidad. Hay que tener en cuenta que, por esta vía, sólo se absorbe el 25%, desvaneciéndose rápidamente sus efectos. Tras la administración intranasal, le sigue en frecuencia el consumo fumado de cigarrillos de cocaína y el uso de la vía endovenosa.

Los efectos de la cocaína fumada se obtienen a los 7-10 min, desapareciendo a los 40-60 min.

Con la cocaína endovenosa se alcanza un pico máximo a los 5 min (las concentraciones que se alcanzan en cerebro son muy superiores a las plasmáticas). La biodisponibilidad conseguida por la vía endovenosa es del 100%, siendo su uso único infrecuente; lo más habitual es mezclarla con heroína (*speed-ball*) para, así, obtener los efectos rápidos del *flash* cocaínico y los sedantes de la heroína, sin llegar a padecer el *crash* (disforia, irritabilidad, síntomas gastrointestinales y otras sensaciones desagradables) por falta de cocaína.

El *free-base* o cocaína base proviene de la extracción alcalina (con amoníaco) del clorhidrato de cocaína, diluyéndolo posteriormente con éter que, al evaporarse, da lugar a cristales prácticamente puros de cocaína; es volátil y, por ello, se absorbe rápidamente por vía pulmonar, pasa a la sangre y alcanza la barrera hematoencefálica en aproximadamente 10 segundos. El «crack» es una forma barata de *free-base* que se obtiene extrayéndolo con bicarbonato sódico y agua. La acción más rápida —pero más breve— del *crack* conlleva la toma compulsiva de numerosas dosis para garantizar un efecto más duradero.

La cocaína puede administrarse también vía oral (la hidrólisis gástrica disminuye su eficacia) o aplicada, de forma tópica, en mucosa genital como parte del juego sexual.

La cocaína puede adulterarse con sustancias activas como cafeína, quinina, lidocaína, anfetaminas o fenciclidina, o bien «cortarse» con agentes inertes como manitol, azúcares y/o sales minerales.

La casuística de la *Sección de Drogas* del Instituto Nacional de Toxicología (Madrid), con un 6,5% de muestras de cocaína (pureza = 59%) sobre un total de 13.938 muestras alijadas (correspondientes a 1.677 atestados policiales) en Madrid en 1994, refleja que se utilizan como adulterantes principales: piracetam, lidocaína, procaína y cafeína, aunque también se han encontrado ampicilina, dipirona sódica, benzocaína, alprazolam, fenproporex y aminofenazona.

## TOXICODINÁMICA

Bloquea el inicio y la conducción del impulso nervioso por provocar disminución de la permeabilidad de la membrana axonal a los iones de sodio.

Provoca estimulación del SNC y del simpático a través del bloqueo de la recaptación de las catecolaminas endógenas. Tiene notable actividad vasoconstrictora. Disminuye el umbral convulsivante y arritmogénico.

## INTOXICACIÓN AGUDA

El paciente se presenta eufórico, inquieto, logorreico; en los casos más graves se presenta con un estado de agitación psicomotora que puede desencadenar un comportamiento violento y agresivo contra sí mismo o contra los otros. Puede producir alucinaciones. Las formas más graves (p. ej., con presencia en el organismo de altas concentraciones de cocaína, como en el caso de los traficantes de cocaína en paquetes o *body-packers*) pueden presentar convulsiones y coma. Los efectos simpaticomiméticos aparecen con sudoración profusa, dilatación pupilar, taquicardia e hipertensión. Pueden asociarse: hipertermia, náuseas y vómitos. La hiperpirexia puede ser un factor determinante como causa de muerte; puede deberse a aumento de la actividad muscular, a disminución de la pérdida de calor por vasoconstricción o a estimulación directa del centro termorregulador.

A nivel respiratorio se produce estimulación inicial con taquipnea, seguida por disnea y fallo respiratorio.

Posibles complicaciones asociadas al abuso de cocaína son:

- Cardiovasculares: infarto de miocardio y taquiarritmias.
- Cerebrales: episodios de isquemia cerebral transitoria.



— Otras: disección de la aorta, cardiomiopatía hipertrófica, hemorragia o infarto cerebral, acidosis metabólica y rabdomiólisis. Hepatitis. SIDA.

La ingesta de cocaína por parte de una embarazada puede dar lugar, de forma súbita, a contracciones uterinas con posible parto precipitado, así como taquicardia y actividad fetal excesiva.

La cocaína se suele consumir asociada a la ingesta de alcohol, con objeto de equilibrar los efectos estimulantes a nivel central. En estos casos, la metabolización hepática va a dar lugar a cocaetileno, que se comporta también como un inhibidor de la captación de neurotransmisores. El cocaetileno es responsable de cierto tipo de complicaciones que pueden observarse de forma tardía, como infarto de miocardio o ACV; su vida media es de 2 h.

## EXÁMENES DE LABORATORIO

Control inmediato al ingreso de: glucemia, CPK, gases en sangre, electrolitos, hematócrito, transaminasas, temperatura corporal y ECG.

## ANÁLISIS TOXICOLÓGICOS

Pueden realizarse dosificaciones plasmáticas de benzoilecgonina ( $t_{1/2}$ : 6-8 h) para el seguimiento del estado clínico. La determinación de cocaína queda limitada, por su vida media, a las situaciones en que la administración ha sido muy reciente (50 min).

La dosificación urinaria de los metabolitos (benzoilecgonina) y de la cocaína pueden ser útiles para calcular el tiempo de exposición a la droga.

El consumo único de 250 mg *per os* permite su detección en orina entre 8-48 h después de la toma; con técnicas de inmunoensayo se puede detectar hasta las 72 h y por radioinmunoensayo se puede ampliar este margen a las 90-144 h con consumos repetidos. La espectrometría de masas es la técnica que muestra mayor sensibilidad.

Los niveles tóxicos de cocaína en sangre oscilan entre 0,15-0,5 µg/ml, siendo los niveles letales superiores a 9,0 µg/ml.

## TRATAMIENTO

No existe antídoto para la intoxicación por cocaína. El tratamiento se basa, fundamentalmente, en el soporte de las funciones vitales, garantizando sobre todo la permeabilidad de las vías aéreas, pudiendo recurrirse a la ventilación con intubación traqueal en caso de coma, parada respiratoria o convulsiones intratables. Es fundamental monitorizar la función cardiaca en caso de arritmias ventriculares. Es indispensable garantizar una vía de acceso venoso para el análisis de sangre y la infusión venosa de líquidos y fármacos.

Forzar una diuresis ácida no tiene ninguna utilidad, así como tampoco la tienen la diálisis y/o hemoperfusión. En caso de rabdomiólisis se indica forzar una diuresis neutra.

El tratamiento de las convulsiones se basa en el uso de diazepam (hasta 0,5 mg/kg/8 h en el adulto), y, como fármacos de segunda elección, fenobarbital (60-120 mg en 10 min) o fenitoína (50 mg por minuto; hasta 1 g). Ante convulsiones persistentes puede ser necesario curarizar (Vecuronio (Norcurón®), 0,08-0,1 mg/kg) al paciente e intubar después de sedarle. Debe evitarse el uso de succinilcolina ya que puede ser responsable de rabdomiólisis, hiperkaliemia y acidosis metabólica.

La hipotensión se controla con la administración de líquidos endovenosos y vasopresores como dopamina. En el tratamiento de la arritmia ventricular no se considera indicado el propranolol ya que puede desencadenar una crisis hipertensiva por a-estimulación. La taquicardia sinusal o supraventricular responde rápidamente al tratamiento con esmolol. En casos de hipertensión puede ser suficiente sedar al paciente con benzodiacepinas o, bien, administrar nifedipina. En caso de crisis hipertensiva será necesario el uso de nitroprusiato sódico (0,5 (µg/kg/min) o bien nitroglicerina, que son los fármacos indicados.

La hipertermia se trata con medidas físicas y la hiperactividad muscular con benzodiacepinas. Para sedar al paciente con un grado moderado de agitación psicomotriz puede ser suficiente el diazepam (2,5-5 mg vía oral).

La psicosis cocaínica (alucinaciones, paranoia e hiperexcitabilidad) se maneja con neurolépticos, aunque también podría utilizarse el litio.

En el caso de grandes «esnifadas» de cocaína y con evidencia de material retenido en la mucosa nasal se desaconseja realizar lavados nasales a chorro ya que lo que se consigue, así, es aumentar el grado de absorción de la droga. En estos casos se aplicará localmente vaselina extrayendo, a continuación, con una torunda o gasa o, bien, aspirando.

## SÍNDROME DE ABSTINENCIA (SA)

Durante las fases precoces de abstinencia a cocaína se ha recomendado la administración de bromocriptina, desipramina y otros antidepresivos tricíclicos.

## OBSE RVAC ION ES: *BODY PACKERS/BODY STUFFERS*

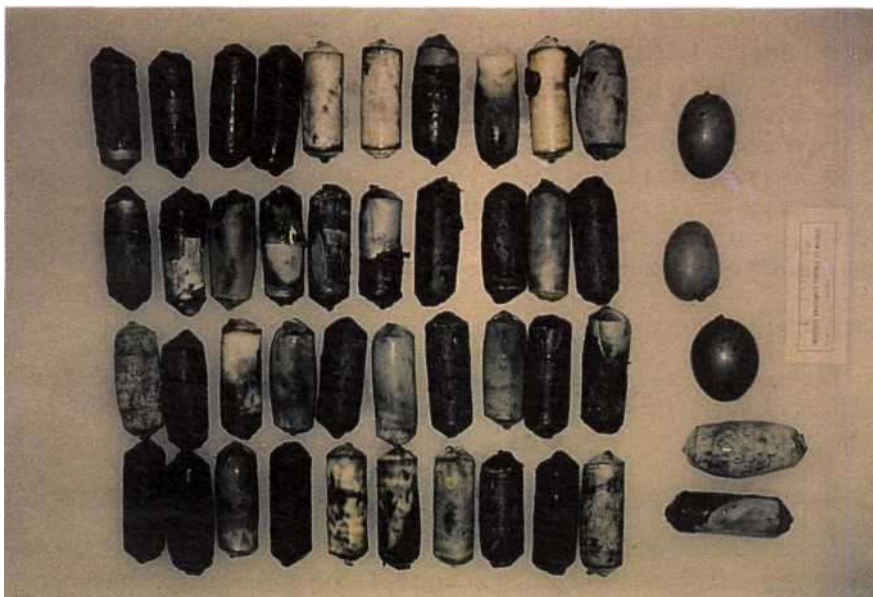
La ingestión de un número variable (de pocas unidades a varias decenas) de paquetes preconfeccionados de heroína o cocaína es un medio frecuentemente utilizado por los traficantes de droga, tanto para el transporte de la sustancia (*body packers*, «boleros» o «culeros») como para esconderla y evitar las repercusiones legales de su tenencia (*body stuffers*).

En el primer caso se asiste a la retención en el tracto gastrointestinal de numerosos paquetes bien confeccionados (con preservativos, generalmente) con objeto de ser transportados con seguridad y evacuados posteriormente con las heces (Figura 11.1). En el segundo caso, el sujeto ingiere un número inferior de dosis, generalmente destinado a la venta en la calle o al uso personal, para evitar el arresto policial; por ello suelen ser paquetes mal cerrados (generalmente utilizando el mechero) y con una mayor posibilidad de abrirse. En otros casos, y como forma de ocultación, se usan las vías rectal y vaginal (*cavity stuffers*).

En ambos casos, el riesgo se debe a la salida de droga en dosis masivas, sea por rotura del paquete (Figura 11.2) o por las características semipermeables del envoltorio, dando lugar a un grave síndrome de sobredosis de heroína o cocaína que puede ser letal *per se* o por las complicaciones que conlleva (Figuras 11.3, 11.4 y 11.5).

### Diagnóstico

El control radiológico del material retenido debe ser efectuado hasta la eliminación de todos los paquetes, contando para ello con diversas técnicas:



**Figura 11.1.** Morfología de 45 bolas conteniendo cocaína e ingeridas en un caso letal. (Imágenes cedidas por el Instituto Anatómico Forense de Madrid).



**Figura 11.2.** Rotura de un paquete conteniendo cocaína con salida masiva y letal de droga. (Imágenes cedidas por el Instituto Anatómico Forense de Madrid.)

- Rx simple de abdomen (en caso de paquetes radiopacos) (Figura 11.6).
- Uso de contraste (Gastrographin®).
- Ecografía.
- Tomografía abdominal.

Puede ser útil seguir la evolución clínica con el control toxicológico del estado del paciente.

### *Tratamiento*

En todos los casos está indicada la observación médica en un medio que garantice la intervención urgente del Equipo de Reanimación en caso de signos/síntomas de sobredosis (véase tratamiento de intoxicación por heroína/cocaína).

Tomar una vena periférica (para inyectar, si es necesario, tratamiento antidótico o farmacológico urgente) y mantener monitorización continuada de las funciones respiratoria, cardiocirculatoria y del SNC.



**Figura 11.3.** Bloque intestinal donde se aprecian áreas de isquemia. (Imágenes cedidas por el Instituto Anatómico Forense de Madrid.)

La descontaminación gástrica, a pesar de ser una técnica, con frecuencia, laboriosa, es la indicación más adecuada pero no la única.

- Siempre está indicada la administración de carbón activado para adsorber el material que pueda liberarse por rotura o pérdida a través del envoltorio, y para marcar, al mismo tiempo, el tránsito gastrointestinal.
- En el paciente asintomático la técnica más eficaz es el lavado intestinal con una solución electrolítica de polietilenglicol —1.500 ml/hora por sonda nasogástrica o *per os*—, hasta la emisión de todos los paquetes, previo control radiológico abdominal. Ocasionalmente se han dado casos con reingesta de los convolutos, lo que obliga a mantener una intensa supervisión sanitaria y/o judicial.
- Algunos autores aconsejan, con extrema cautela, la extracción endoscópica de los paquetes. Existe riesgo de rotura del envoltorio durante la maniobra, hecho que requiere un equipo experto y la asistencia de un intensivista o especialista en reanimación.



**Figura 11.4.** Aproximación donde se observa con mayor detalle la isquemia intestinal.  
(Imágenes cedidas por el Instituto Anatómico Forense de Madrid.)

- La intervención quirúrgica se indica en raros casos, como la oclusión intestinal, y es preceptiva cuando clínica y/o radiológicamente se objetivan signos o síntomas de inundación intestinal por la droga.

La sospecha de ocultamiento en cavidades rectal y/o vaginal obliga a realizar un cuidadoso examen de estas cavidades, extrayendo los paquetes manualmente con visualización directa para evitar la apertura o ruptura de los mismos.

## **DROGAS DE SÍNTESIS (anfetaminas y relacionados)**

Íntimamente relacionadas con los dos grupos anteriores se sitúan las denominadas drogas de síntesis, de laboratorio o de diseño, término usado para definir un conjunto de sustancias químicas estructuralmente similares a las drogas ilícitas y que se sintetizaron buscando su legalidad. En la actualidad algunas de ellas se encuentran incluidas en listas de fiscalización internacional sobre sustancias psicotrópicas. Así, en el Anexo I Lista I (prohibidos) del R.D. 2829/77 se regulan las sustancias y preparados medicinales psicotrópicos en España, es-





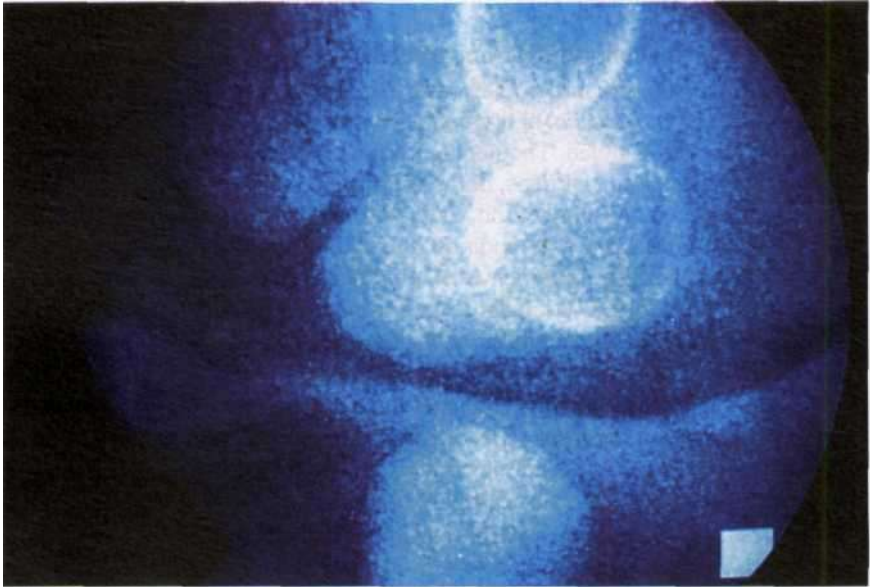
**Figura 11.5.** Aproximación donde se observa con mayor detalle la isquemia intestinal. (Imágenes cedidas por el Instituto Anatómico Forense de Madrid.)

tando prohibido su uso, fabricación, importación, exportación, tránsito, comercio, distribución y tenencia, así como la inclusión en todo preparado (artículo 2). Es importante conocer las implicaciones tóxicas de estos fármacos que producen, en general, efectos tóxicos similares a aquellos de las sustancias de las cuales derivan; en otras ocasiones pueden presentar síndromes tóxicos atípicos.

### **a) Anfetaminas**

Una importante proporción del material incautado por la Policía está formado por sulfato de anfetamina, hecho que obliga a retomar las características clínico-toxicológicas de estas sustancias.

Las indicaciones originales de las anfetaminas se centraban en las alteraciones defectuales de la atención en niños hiperquinéticos, narcolepsia y obesidad refractaria en adultos.



**Figura 11.6.** Rx simple de abdomen postmortem donde se identifican con nitidez bolas de droga. (Imágenes cedidas por el Instituto Anatómico Forense de Madrid.)

### TOXICOCINÉTICA

Tienen buena absorción a nivel del tracto gastrointestinal y de la mucosa oral.  $V_d$  (anfetamina) = 6,11/kg. Unión a proteínas plasmáticas = 16%. Tanto la vida media como la eliminación renal de anfetaminas son dependientes del pH urinario. Con pH urinario ácido la  $t_{1/2}$  es de 7-14 h, eliminándose por la orina el 73% de la sustancia de forma inalterada; con pH básico la  $t_{1/2}$  es de 18-34 h y la eliminación renal del 17-43%.

### TOXICODINÁMICA

Se produce la estimulación del SNC por liberación de catecolaminas endógenas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) a nivel de los espacios intersinápticos y por inhibición de su recaptación.



## INTOXICACIÓN AGUDA

La ingestión o administración endovenosa de anfetaminas cursa con:

Escalofríos, palidez o rubor, diaforesis y sequedad de membranas mucosas. Disgeusia, náuseas, vómitos, abdominalgia y diarrea. Disuria, retención aguda de orina. Midriasis. Cefalea. Taquipnea. Taquicardia, bradicardia refleja secundaria a la hipertensión, arritmias, dolor angoroide, infarto de miocardio, hiper o hipotensión y colapso circulatorio. Inquietud o hiperactividad, fasciculaciones musculares, tics, reflejos osteotendinosos exaltados, logorrea. Insomnio, anorexia, hiperpirexia (por hiperactividad metabólica y muscular, convulsiones prolongadas o disfunción hipotalámica) y euforia. Confusión. Alucinaciones de naturaleza desagradable, auditivas o visuales. Delirio. Manía. Autolesiones. Convulsiones, coma y hemorragia cerebral.

Por administración endovenosa podría producirse rabdomiólisis e insuficiencia renal, aunque también se han descrito cuadros de hemorragia intracranial o vasculitis cerebral. La administración parenteral da lugar a lesiones dérmicas, procesos de angéftis necrotizante, embolismo pulmonar e infección.

Se presenta tolerancia para algunos efectos a nivel central, como el efecto euforizante y anorexígeno, lo que lleva al sujeto a aumentar la dosis de anfetaminas.

## INTOXICACIÓN CRÓNICA

Tras meses de consumo continuado puede objetivarse psicosis paranoide tóxica, disquinesias (tics, bruxismo) y conductas compulsivas; en esta situación, igualmente, disminuye el umbral convulsivante.

No es infrecuente observar movimientos coreiformes que pueden ceder tras varios días o persistir durante años tras la abstinencia.

## EXÁMENES DE LABORATORIO

Monitorizar iones, CPK, función hepática y renal, ECG y temperatura. Los niveles de anfetaminas no representan un dato clínico de interés.

## SÍNDROME DE ABSTINENCIA (SA)

El SA da lugar a un cuadro de ansiedad, náuseas, vómitos, calambres abdominales y diarrea; cefalea, apatía, letargia, diaforesis y disnea que no entraña amenaza vital ni precisa disminuir las dosis de forma escalonada. No obstante, puede desencadenarse una depresión suicidógena que conviene vigilar.

## TRATAMIENTO

Los eméticos están contraindicados en caso de convulsiones, debiendo optarse por realizar un lavado gástrico, con sonda orogástrica, dentro de las primeras cuatro horas de la ingesta. Sobrepasado este tiempo se administrará carbón activado y laxante salino.

El aclaramiento renal de las anfetaminas mejora al acidificar la orina; pero en clínica humana no tienen gran interés las medidas eliminadoras tipo forzar diuresis ácida (que además podría ser responsable de una insuficiencia renal aguda), diálisis peritoneal y/o hemodiálisis.

Las fenotiazinas se indican en el tratamiento de la psicosis (debida a un exceso de actividad dopaminérgica) inducida por anfetaminas. La clorpromazina antagoniza muchos efectos provocados por las anfetaminas, incluyendo la hipertensión arterial, hipertermia (40 °C) y convulsiones. La dosis se repite cada 30 minutos según clínica. El haloperidol parece ser más efectivo al producir menor depresión respiratoria, hipotensión menos acusada y taquicardia refleja más discreta.

La hipertermia se controla con medidas físicas, siendo también eficaces los salicilatos. La hipertensión, transitoria, se trata con nitroprusiato. Las convulsiones se tratan con diazepam.

Los barbitúricos antagonizan los efectos de las anfetaminas pero sólo cuando se utilizan a dosis anestésicas.

### b) Sustancias análogas a las anfetaminas

La molécula de la feniletilamina forma parte de la estructura química de diversos agentes terapéuticos (efedrina, anfetamina, fenilpropanolamina). Una de las sustancias de abuso en las cuales está presente esta molécula es en la mescalina, alcaloide componente del cactus peyote. De esta molécula se sintetizan diferentes compuestos psicoactivos, como drogas de diseño: MDA, MDMA, DOB (200 veces más potente que la mescalina; efectiva en dosis de 0,8-2 mg), MDEA.

La sustitución de un hidrógeno por un grupo metilo en el grupo amino de la anfetamina produce una metanfetamina, con mayor actividad sobre el SNC y alta potencialidad de abuso.

Entre las drogas de síntesis más difundidas figuran la metilendioxfanfetamina (MDA, «píldora del amor»), 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (STP, dosis activa = 3-10 mg), 4-metiltioanfetamina (4-MTA; tiene mayor potencia que MDMA, siendo su dosis efectiva un tercio de la de MDMA), la 3-4-metilendioximetanfetamina (MDMA, «éxtasis») y la 4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina (DOB, «águila dorada»). El MDMA se obtiene por N-metilación del MDA, lo que

va a dar lugar a que se pierdan las propiedades alucinógenas del isómero levógiro; por este motivo el MDMA no tiene efectos tipo LSD. Otras sustancias detectadas recientemente son:

- N-metil-alfa-feniletilamina, derivado de la feniletilamina y obtenida por error en la síntesis de anfetaminas.
- PMMA (p-metoxianfetamina), análogo de las anfetaminas de síntesis que da lugar a trastornos físicos de importancia, aunque no se han comunicado *exitus* por su uso.
- MBDB.
- 2-CB, anfetamina de síntesis con efectos alucinatorios a dosis de 16-30 mg; su potencia es superior al éxtasis (dosis alucinógena: 50-150 mg). No se posee experiencia suficiente sobre sus efectos tóxicos, aunque parecen ser superponibles a los del éxtasis.

## TOXICOCINÉTICA

La vía más común de administración de MDMA es la oral, aunque ocasionalmente puede emplearse por vía intranasal.

Generalmente para facilitar una rápida absorción se toma con el estómago vacío; los efectos se presentan a los 20-60 min. Se evita el consumo de alcohol ya que son sustancias con efectos contrapuestos (disminuyen los efectos euforizantes y se favorecen las náuseas y vómitos). No obstante, y debido a los fenómenos de experimentación personal, se producen ingestas simultáneas con alcohol con efectos contrapuestos. La duración de los efectos se prolonga hasta 4-6 h con dosis de 75-150 mg; aunque puede prolongarse hasta 48 h tras dosis de 100-300 mg.

La vida media no es conocida en casi ninguna de estas sustancias, cifrándose, según estudios sobre MDMA, sobre 7,6 h. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que variaciones del pH básico a pH ácido hacen variar hasta tres veces la vida media de estas anfetaminas.

Tanto MDMA como MDEA (metilendioxi-etilanfetamina) se metabolizan en hígado sufriendo una N-demetilación que va a dar lugar a MDA. La excreción es por vía renal, eliminándose un 65% sin metabolizar.

En las Figuras 11.7 a 11.10 se presentan diversas formas decomisadas de drogas de síntesis con composiciones específicas.

## TOXICODINÁMICA

El mecanismo de acción de las anfetaminas no está bien definido, habiéndose descrito como tales la unión a receptores serotoninérgicos (tipo 5-HT<sub>2</sub>),



**Figura 11.7.** 1 = MDMA/MDE; 2, 3 y 4 = MDMA; 5 = MDEA.

la liberación de noradrenalina y bloqueo de su recaptación y la inhibición de la monoaminooxidasa.

Los efectos que se producen son alucinógenos y simpaticomiméticos (sequedad de boca, sudoración, nistagmus horizontal, midriasis, tensión muscular, hipertensión arterial y taquicardia), utilizándose como euforizantes, estimulantes y porque inducen un aumento de la autoestima.

No se ha constatado la aparición de síndrome de abstinencia, aunque sí se ha señalado que pudieran producirse somnolencia y trastornos psíquicos.

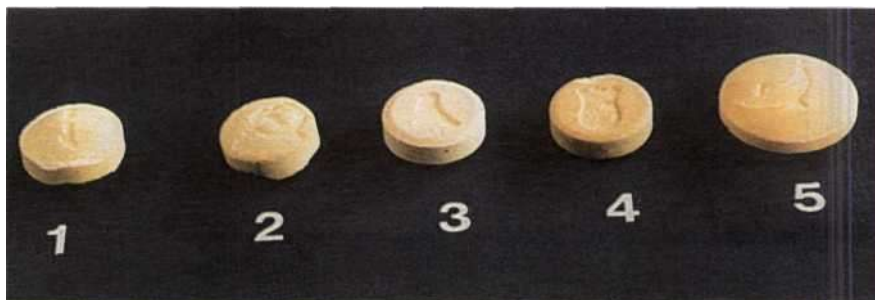
## INTOXICACIÓN AGUDA

Los usuarios presentan un cuadro de desorientación, seguido de euforia exagerada que deriva en una sociabilidad exacerbada.

La dosis alucinógena de MDMA varía entre 50 y 150 mg, mientras que la de MDA varía entre 40 y 150 mg. Provoca ansiedad, agitación psicomotriz, temblores distales, hipertonía muscular, convulsiones, hipertermia, hipertensión y taquicardia. Distorsión de la percepción con delirium y alucinaciones; se produce aceleración del pensamiento y pensamiento disgregado que lleva al sujeto a presentar fuga de ideas.

Como complicaciones posibles pueden producirse: colapso cardiocirculatorio hiperdinámico (arritmia ventricular), infarto de miocardio e infarto cerebral, hemorragia cerebral y rabdomiólisis asociada con hipertermia que puede conducir a un cuadro de CID, fracaso renal agudo, necrosis hepatocelular y coma.

Debido a sus efectos simpaticomiméticos —la MDMA y, en general, las anfetaminas de síntesis— poseen un rango terapéutico relativamente pequeño. Los fallecimientos que ocurren poco tiempo después de la administración suelen ser debidos a arritmias cardíacas, convulsiones o depresión severa del SNC. Las muertes que suceden de manera más tardía (24-48 h después de la administración) se deben a un síndrome similar al de la hipertermia maligna.



**Figura 11.8.** 1 y 2 = MDE; 3 = MDE/MDMA; 4 = MDMA; 5 = MDEA.

## INTOXICACIÓN CRÓNICA

El consumo habitual de anfetaminas de síntesis puede conllevar ansiedad, alteraciones sobre el control del sueño, del apetito y conducta sexual, debido a su relación directa con el sistema serotoninérgico, aunque no se han estudiado directamente en humanos.

La esfera psíquica puede verse igualmente afectada bajo la forma de psicosis paranoide, reversible siempre y cuando se mantenga un periodo de abstinencia prolongada. A diferencia de las alucinaciones auditivas de los esquizofrénicos, estos pacientes presentan alucinaciones visuales, táctiles u olfatorias.

Existen fenómenos de tolerancia con el consumo repetido de MDMA, por lo que se pierden o atenúan los efectos buscados, obligando al consumidor a realizar ingestas acumulativas o, bien, a experimentar con otras drogas. La asociación de MDMA y marihuana es una de las preferidas por estos usuarios.

## LABORATORIO

Se presenta a veces hiperglucemia, leucocitosis, aumento de CPK (rabdomiólisis). Es útil el control electrolítico y del hematócrito (aumenta por deshidratación), enzimas hepáticos, plaquetas y coagulación. Puede ser útil la monitorización ECG.

## INVESTIGACIÓN TOXICOLÓGICA

Tras la búsqueda en orina de anfetamínicos y derivados, hay que confirmar la sustancia específica recurriendo a la cromatografía de gases-espectrometría de masas.

En 1994 la *Sección de Drogas* del Instituto Nacional de Toxicología (Madrid) recibió un total de 13.938 muestras alijadas en Madrid (para celebración de Juicios Rápidos); el 4% contenía anfetaminas y derivados. Por importancia



**Figura 11.9.** 1 y 5 = MDMA; 2 y 3 = MDEA; 4 = MDE.

numérica, los alijos contenían sulfato de anfetamina (Centramina®), MDMA, MDA, MDEA (N-etiltlenanfetamina), anfetamina, anfetamina/cafeína, MDA/MDMA, feniletilamina. La riqueza en las muestras fue variable, siendo para MDA del 16-37%, 25-35% para el MDEA y 18-40% para MDMA. Pueden encontrarse diferentes adulterantes como cafeína, paracetamol, piracetam, benzoína, ácido acetilsalicílico y aminofenazona, entre otros.

A través de herbolarios se ha puesto a la venta (marzo, 1996) el «éxtasis verde», compuesto por efedrina (17 mg), cafeína (22 mg) y benzoato sódico.

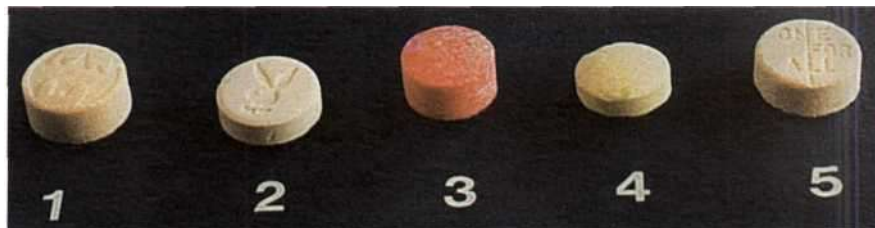
## TRATAMIENTO

No se recomienda provocar el vómito por el potencial riesgo de depresión del SNC, convulsiones e inestabilidad cardiovascular.

Si la sustancia ha sido ingerida en las últimas 4 horas (galénicamente se presenta en forma de polvo cristalino o como comprimidos, cápsulas o tabletas con concentraciones variables entre 50-180 mg) es útil el lavado gástrico con sonda orogástrica y el uso de carbón activado, que se indica hasta las 12 horas postingesta, a dosis de 1-2 g/kg de peso, especialmente en niños.

La acidificación de la orina (pH = 4,5-5,5) con cloruro amónico y la diuresis forzada (debe tratar de conseguirse un flujo urinario de 3-6 ml/kg/hora) se han propuesto para aumentar la eliminación renal de las sustancias similares a las anfetaminas. Sin embargo, estas medidas se suelen desaconsejar en la mayoría de los tratamientos por el riesgo que entrañan en caso de inestabilidad cardiovascular y posible mioglobulinuria. Por otra parte, el tratamiento de la rabdomiólisis precisa alcalinizar la orina con bicarbonato sódico, forzando diuresis con furosemida o manitol.

El tratamiento de soporte de las funciones vitales debe dirigirse a asegurar el control de las funciones cardiovascular y respiratoria (permeabilidad de la vía aérea, ventilación y oxigenoterapia, control de eventuales arritmias con terapia cardíaca sintomática). Debe realizarse monitorización ECG despistando la apa-



**Figura 11.10.** 1 = MDMA; 2 y 3 = anfetamina/cafeína; 4 y 5 = MDEA/MDMA.

rición de un intervalo QT prolongado y posible fibrilación ventricular conducente a muerte súbita. En pacientes comatosos es preceptiva la intubación endotraqueal.

El tratamiento de las convulsiones y de los efectos simpaticomiméticos es el descrito para la intoxicación por cocaína, utilizándose benzodiacepinas para la sedación. Los pacientes agitados pueden beneficiarse de la administración im de 25-50 mg de clorpromazina o 2-4 mg de haloperidol. Debe evitarse el uso simultáneo con benzodiacepinas. La interacción de las fenotiazinas con STP (metil-2,5-dimetoxianfetamina) y MDA puede condicionar, como efecto secundario, una hipotensión dramática y/o cambios del estado anímico.

La hipertermia se combate con medidas físicas fundamentalmente, siendo necesario en ocasiones el empleo de paracetamol o dantroleno (1 mg/kg/min, vía iv, hasta un máximo de 10 mg/kg cada 15 min, hasta obtener respuesta, siguiéndose por 1-2 mg/kg/4 h).

La hipertensión se controla con fármacos de acción recortada, siendo de elección el nitroprusiato sódico (10 µg/kg/min). Los episodios hipertensivos con frecuencia se siguen de cuadros de hipotensión. Los betabloqueantes se contraindican ya que pueden tener un efecto paradójico; en caso de usarse deben ir precedidos, obligatoriamente, por el nitroprusiato.

La diálisis peritoneal y hemodiálisis deben reservarse para intoxicaciones graves ya que la eliminación por estos sistemas es mínima.

Ocasionalmente se han vehiculado los derivados anfetamínicos a través de la vía parenteral dando lugar a vasoespasmio, seguido por isquemia intensa a nivel distal. Como tratamiento puede practicarse un bloqueo ganglionar simpático, heparinización y administración de nitroprusiato iv.

### **c) Sustancias análogas a los opiáceos**

Son derivados generalmente del fentanilo y de la meperidina, siendo los más importantes: *china white*, a-metilfentanil; l-metil-4-fenil-4-propionico-piperidina (MPPP), y l-metil-4-fenil-1-2-3-6-tetrahidropiridina (MPTP). Tienen efectos clínicos y tóxicos similares a los de los opiáceos, y el tratamiento de las intoxicaciones agudas es análogo al de los opiáceos. El MPTP puede provocar un síndrome parkinsoniano.

### **d) Sustancias análogas a la arilesilamina (fenciclidina)**

La fenciclidina («polvo de ángel») y la ketamina son sustancias que alcanzan el SNC de forma variable, sobre todo en relación con la dosis administrada. La ketamina se usa como anestésico en clínica humana, y la fenciclidina como anestésico veterinario.

## **EFFECTOS CLÍNICOS**

Ebriedad, despersonalización, euforia, nistagmus, hiperacusia, hipersalivación, rigidez muscular y vómitos. A altas dosis: agitación paranoica, comportamiento violento, taquicardia, hipertermia y convulsiones.

## **TRATAMIENTO**

Aislar al sujeto de estímulos externos (no hablar al paciente); benzodiacepinas por vía endovenosa para la hipertonia muscular, las convulsiones y la sedación.

## **ANÁLISIS DE LABORATORIO**

El papel del Laboratorio Toxicológico para identificar las diferentes drogas de diseño comentadas con anterioridad, en caso de intoxicación, es limitado. Para muchos laboratorios no es fácil diferenciar el compuesto de síntesis de la sustancia base de la cual ha sido copiada. En el tratamiento de la intoxicación el médico debe contar más con los signos clínicos presentes que con la identificación del compuesto, ya que pueden ser muchos en el mercado ilegal de las drogas de abuso.



### **e) GHB (ácido gamma hidroxibutírico, gamma-hidroxibutirato sódico, oxibato sódico)**

El ácido gamma hidroxibutírico es un análogo estructural y metabolito del GABA (ácido gamma aminobutírico); aumenta los niveles de dopamina a nivel cerebral, tiene efectos a través del sistema opioide endógeno y posiblemente actúa sobre otros mecanismos receptor-dependientes.

Puede administrarse por boca o por vía endovenosa. Cruza rápidamente la barrera hematoencefálica, siendo metabolizado a dióxido de carbono y agua, sin dar metabolitos activos.

Destinado en un principio a su uso como inductor anestésico, se ha empleado en UCIs, con buenos resultados, para mantener la sedación en pacientes con grave lesión cerebral y sometidos a ventilación controlada.

Recientemente se ha introducido en el mundo de las drogas de diseño por sus efectos euforizantes (éxtasis líquido); también se ha detectado su abuso, desde 1990, por parte de *body-builders* o culturistas (suplementos dietéticos) que abogan por sus efectos anabólicos al estimular la liberación de la hormona de crecimiento.

## **INTOXICACIÓN AGUDA**

Tras la administración oral (se encuentra como sal sódica en forma de polvo o tabletas, disolviéndose generalmente con agua) sus efectos se constatan a los 15-30 minutos, siendo dosis dependientes. Así, con dosis de 10 mg/kg se presenta un cuadro de delirio y alucinaciones, amnesia e hipotonía, pudiendo llegar a ser depresor respiratorio y a desencadenar extrapiramidismos.

Con dosis de 20-30 mg/kg se produce un cuadro de euforia, acompañado por vértigos y somnolencia; confusión, ataxia y alucinaciones. Náuseas y vómitos. A nivel cardiovascular se aprecia hipotensión ortostática y bradicardia. La depresión a nivel central puede llevar al sujeto a hipotonía y coma con dosis superiores a 50 mg/kg.

El cuadro se resuelve de forma espontánea en 2-96 h. La gravedad y duración de los síntomas dependen de la dosis de GHB y/o de la coadministración de otros depresores del SNC, especialmente alcohol.

El GHB potencia los efectos de los analgésicos narcóticos y de los relajantes musculares, pudiendo ser potenciado por benzodiacepinas y neurolépticos.

## **LABORATORIO**

Como datos de laboratorio que requieren control hay que valorar una posible hipokaliemia e hipernatremia transitorias, así como hiperglucemia.

## TRATAMIENTO

El tratamiento recomendado debe iniciarse con lavado gástrico por vía orogástrica y de forma precoz, teniendo en cuenta que los efectos se van a presentar de forma rápida, seguido por la administración, a través de la sonda, de carbón activado (1 g/kg peso) y un purgante salino (sulfato sódico-magnésico).

Monitorizar tensión arterial y función respiratoria (puede ser necesaria la intubación y ventilación mecánica). Fluidoterapia. Controlar hipo/hipertermia. La bradicardia se remonta con atropina.

No existe antídoto, aunque en clínica veterinaria la naloxona puede revertir parte de la sintomatología. Experimentalmente, también, la anfetamina y el haloperidol antagonizan sus efectos, pero no tienen eficacia terapéutica o antidótica a la hora de pautarlos en una intoxicación por GHB.

## CANNABINOLES

Grupo de sustancias obtenidas de la planta de cáñamo *Cannabis Sativa*. Incluye marihuana, hashish y ganja.

## VÍAS DE ABUSO

Son sustancias generalmente fumadas como cigarrillos (*canutos*) o en pipa, pudiendo ser más raramente ingeridas con los alimentos o bebidas. Cada canuto puede contener 500-1.000 mg de partes secas de la planta. Como adyuvante se ha detectado, en la *Sección de Drogas* del INT (Madrid), la resina de colofonia.

## TOXICOCINÉTICA

La marihuana fumada es tres o cuatro veces más potente que cuando es ingerida, desarrollando su acción en pocos minutos y alcanzando su pico máximo en una hora. El efecto se mantiene durante tres horas aproximadamente. Cuando se ingiere los efectos se inician a los 30-120 min, alcanzando su máximo a las tres horas y desapareciendo entre las 4-6 h posteriores. A pesar de que la biodisponibilidad por vía oral es de cinco a diez veces menor que por inhalación, los niños pueden desarrollar síntomas en la ingestión accidental.

## EFFECTOS CLÍNICOS

Actúan fundamentalmente sobre el SNC, sistema cardiovascular y pulmonar. El mecanismo de acción sigue siendo desconocido, postulándose una acción sobre receptores o, bien, directa sobre membrana.

- SNC: euforia, sensación de bienestar, somnolencia, aumento de la percepción de los colores, ataxia y alteración de la percepción del tiempo.
- Sistema cardiovascular: taquicardia y vasodilatación periférica.
- Aparato respiratorio: broncodilatación.

## INTOXICACIÓN AGUDA

El paciente que ha usado cannabinoles presenta boca seca, inyección conjuntival, rinitis, faringitis, nistagmus vertical y horizontal, marcha atáxica, temblor fino y labilidad afectiva. Puede presentar hipotensión ortostática y taquicardia. El curso del pensamiento puede fragmentarse y la memoria de evocación verse afectada. Estos efectos se han constatado (6 horas postingesta) también en niños que ingirieron galletas de marihuana.

Factores como juventud, inexperiencia, uso de altas dosis y/o medio social adverso, pueden dar lugar a disforia, crisis de miedo, paranoia e incluso alucinaciones. Los efectos adversos graves se manifiestan sólo tras la absorción de dosis masivas de cannabinoles o en presencia de estados psiquiátricos morbosos, latentes y preexistentes, o en niños con ingestas accidentales de cannabinoles. Los efectos más graves son la reacción psicótica aguda, las alucinaciones y la letargia.

La ingestión accidental de cannabinoles por parte de niños va a dar lugar a un desarrollo rápido de los síntomas, caracterizados por hipotensión, somnolencia, midriasis, bradipnea, hipotonía y tendencia al coma que puede tardar en resolverse hasta 15 h.

En pacientes cardiopatas los efectos taquicardizantes pueden ocasionar isquemia miocárdica.

Los fumadores crónicos pueden tener patología pulmonar (irritación bronquial crónica). Excepcionalmente se han registrado casos de muerte por abuso de cannabinoles. La mayoría de las intoxicaciones por marihuana son benignas, con la excepción del fallo multisistémico secundario a la inyección de extracto puro de marihuana.

Muy raramente puede existir intoxicación por rotura de las envolturas protectoras (preservativos) ingeridas, utilizadas por los traficantes de drogas.

No crea dependencia notable y no produce un cuadro definido de abstinencia, aunque algunos autores han descrito cierta ansiedad, depresión, trastornos del sueño, agresividad, sudoración, debilidad muscular y temblor fino que podría interpretarse como dicho síndrome abstinencial.

La asociación de marihuana con cocaína disminuye la duración de los efectos disfóricos cocaínicos, produce mayor taquicardia y permite conseguir un pico plasmático más pronunciado.

## LABORATORIO

El compuesto activo que puede dosificarse es el ácido 11-nor  $\Delta^9$ -tetrahidro-cannabinol carboxílico en sangre y orina. En orina, el inmunoensayo permite medir los metabolitos de los cannabinoles que confirman el diagnóstico de abuso, pero no se correlacionan con la gravedad de los síntomas. Los exámenes de laboratorio útiles son los mismos que los comentados en el caso de la cocaína. Tanto el inmunoensayo (EMIT) como el RÍA permiten detectar cannabinoles en un rango de 20-100 ng/ml. La espectrometría de masas es la técnica que cuenta con mayor sensibilidad.

El consumo diario de cannabinoles permite su detección en orina entre 6-81 días tras cesar su consumo. En caso de que el consumo sea más esporádico, una vez por semana, p. ej., puede dar positivo un control realizado entre 7-34 días postconsumo.

## TRATAMIENTO

La intoxicación por cannabinoles raramente es tan grave como para requerir maniobras de reanimación. Es útil mantener una vía venosa para la infusión de líquidos en eventuales hipotensiones, asociando también una posición en Trendelenburg.

La mayoría de las psicosis inducidas por drogas son autolimitadas y se resuelven en 6 h. Los consumidores habituales de marihuana pueden desarrollar una psicosis prolongada de hasta una semana de duración. Si es posible se evitarán los neurolépticos; no obstante, debe protegerse al paciente, a la familia y al equipo médico de una posible conducta agresiva. El diazepam (5 mg vía iv ó 10-15 mg vía oral) puede ser necesario para sedar al paciente. Los síntomas psicóticos responden con frecuencia al haloperidol (5 mg vía im), pero las reacciones distónicas o las convulsiones pueden complicar su uso. La fisostigmina debe evitarse ya que produce una depresión clínica importante tras la exposición a marihuana, con sentimientos de inutilidad, apatía, tristeza, retardo psicomotor, disforia e ideas suicidas acusadas con tendencia a la resolución rápida. La administración de atropina (0,5-1 mg) subcutánea es necesaria para limitar estos efectos.

En niños que han ingerido cannabinoles es útil, en las primeras 2 horas, el vaciamiento gástrico (eméticos y/o lavado gástrico) y el uso de carbón activado.

## LSD Y ALUCINÓGENOS O PSICODÉLICOS

Son sustancias usadas para alcanzar un estado alterado de percepción de la realidad. Entre ellos, el más difundido es el compuesto de síntesis LSD o dietilamida del ácido lisérgico, que es el más potente. Las sustancias usadas como alucinógenos son: psilocibina («hongo mágico»), mescalina (contenida en el cactus peyote), ketamina (anestésico) y fenciclidina («polvo de ángel», anestésico veterinario).

### VÍAS DE ABUSO

El LSD, también denominado en el argot como «ácido», se puede vender en forma de cápsulas, tabletas, polvo, solución o gotas incorporadas a terrones de azúcar, galletas, chicles, calcomanías, tatuajes y sellos, entre otras fuentes posibles. (Figura 11.11).

El LSD se toma por vía oral, pero puede ser inyectado endovenoso al igual que los otros compuestos. Se absorbe rápidamente por todo tipo de mucosas.

### FARMACOLOGÍA Y EFECTOS CLÍNICOS

El LSD es más potente que otros alucinógenos. Se absorbe rápidamente por vía oral, apareciendo sus efectos a los 20 min (efectos máximos a las 3-5 h) y persistiendo durante 12-18 h. La mínima dosis eficaz es de 25 µg, vendiéndose en la calle normalmente con concentraciones del orden de 50-300 µg. Las dosis alucinógenas varían de 100 a 750 µg.

Provoca estimulación del sistema simpático y disminuye el umbral de activación de la sustancia reticular. Los efectos clínicos que pueden observarse son: midriasis reactiva, taquipnea, taquicardia, hipertensión, hipertermia y estado de alerta. Rubeosis facial, piloerección, hiperreflexia y debilidad.

### INTOXICACIÓN AGUDA

A nivel psíquico se produce euforia inicial que se sigue, a las 2-3 h, por alteraciones de la percepción del tipo de la hiperestesia visual, térmica y auditiva; sinestesias, disminución de la sensibilidad dolorosa, aumento de la capacidad de sugestión y desorganización del curso del pensamiento. Las ilusiones o pseudoalucinaciones se reconocen como irreales, siendo infrecuentes las alucinaciones.

El cuadro más característico de la intoxicación por LSD es el «viaje chungo, malo», con reacción aguda de pánico que puede llevar a accidentes y tentativas de suicidio.



**Figura 11.11.** Cartoncillos impregnados con LSD.

Las complicaciones ligadas a la hiperestimulación simpática (aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial) pueden ser importantes cuando se toman grandes dosis de LSD o cuando se trata de sujetos con patología de base asociada (p. ej., cardiopatas). Igualmente, se observan midriasis dosis-dependiente, fotofobia, temblor, hiperreflexia, rubeosis facial, náuseas y parestesias.

Con dosis masivas se pueden presentar convulsiones, coma, hipertermia, hipotensión y depresión respiratoria.

No produce dependencia física ni psíquica.

#### LABORATORIO

Interesa valorar pruebas de coagulación, transaminasas, glucosa, CPK, gases arteriales y urianálisis; temperatura y ECG.

#### INVESTIGACIÓN TOXICOLÓGICA

Es posible calcular la concentración plasmática de LSD que se correlaciona bien con la gravedad del cuadro clínico.

El LSD no se detecta en un *screening* rutinario de orina por cromatografía en capa fina. Se requieren técnicas de detección como el inmunoensayo, ra-

dioinmunoensayo, cromatografía de líquidos o de gases. Tanto LSD como sus metabolitos pueden detectarse en orina hasta 120 horas después de la ingesta.

## TRATAMIENTO

El lavado gástrico es ineficaz en el caso de ingesta de LSD por su rápida absorción, pero puede ser útil en caso de haber ingerido otros alucinógenos.

Soporte de las funciones vitales; tratamiento de las convulsiones y arritmias.

Tranquilizar al paciente. La sujeción mecánica se hace necesaria en los pacientes agitados o violentos para protegerles (así como al equipo médico) de posibles lesiones físicas, aunque la sujeción farmacológica es el tratamiento de elección. Usar, como ansiolíticos, benzodiacepinas: 0,05-0,10 mg/kg de diazepam iv u oral, repitiendo las dosis, en caso necesario, cada 5-30 min. En caso de agitación intensa o conducta psicótica se usará haloperidol, 5-10 mg iv ó im ó 10-20 mg *per os*, repetidos cada 15-60 min según resultado. Las fenotiazinas limitan en el tiempo las experiencias producidas por LSD, aunque deben utilizarse con precaución para evitar desencadenar una crisis convulsiva o anticolinérgica en caso de ingesta concomitante de atropáceos.

Monitorización cardíaca continua. La hipotensión se controla con soluciones cristaloides intravenosas y, en caso de ser refractarias, con fármacos vasopresores.

La rabdomiólisis se trata forzando diuresis salina; la alcalinización urinaria no se considera necesaria.

La hipertermia se mitiga con medidas físicas y, si es necesario, disminuyendo la hiperactividad muscular.

Despistar, con TAC, posibles lesiones traumáticas sobre cráneo.

## INHALANTES

Diversas sustancias se han usado en el tiempo por vía inhalatoria con la finalidad de obtener efectos euforizantes, excitantes, etc.

Es notable y conocido el abuso del óxido nitroso entre el personal de la profesión médica y paramédica que, trabajando en gabinetes dentales y departamentos quirúrgicos, disponían de este gas usado como anestésico.

## PATRÓN DE ABUSO

La sustancia puede concentrarse en una bolsa de plástico y desde ahí inhalar los vapores. Otra posibilidad consiste en verter la sustancia sobre una tela (manga de jersey) y llevársela a la boca y nariz para ser inhalada. Puede ser in-

halada también directamente de un spray o de los recipientes en los cuales se encuentra.

La inhalación es una costumbre difundida sobre todo entre los adolescentes que pueden adquirir fácilmente estos productos en su ambiente y a un bajo precio con respecto a otras drogas; generalmente, su tenencia no es ilegal y el propio acto del abuso no está perseguido por la ley.

Los efectos producidos por el  $N_2O$  (mezclado con oxígeno) son euforia e hilaridad que dura pocos minutos después de la inhalación. Como efectos adversos se han observado hipoxemia aguda, potencialmente letal, y, en el abuso crónico, neuropatía y depresión medular.

### a) Solventes orgánicos

Son productos como tolueno, tricloroetano, n-hexano, tetracloruro de carbono, tetracloroetileno o percloroetileno, acetona, etc., provenientes de las colas, productos de limpieza en seco, solventes, pegamentos y correctores de máquina.

Fluorocarbonados: el halón 12 (diclorodifluormetano), halón 22 (clorodifluormetano), halón 114 (diclorotetrafluoreetano) y el crio fluorano están contenidos como gases propelentes en sprays de aerosol. Estos compuestos pueden causar graves efectos clínicos unidos a la sensibilización del miocardio a catecolaminas endógenas (fibrilación ventricular, arritmia).

El abuso crónico de estas sustancias puede conllevar alteraciones orgánicas en diversos sistemas:

<i>renal:</i>	daño tubular.
<i>hepático:</i>	necrosis hepática.
<i>hematopoyético:</i>	depresión medular, anemia aplásica.
<i>nervioso:</i>	degeneración orgánica con déficit neuropsíquico permanente, polineuropatía periférica.

## INTOXICACIÓN AGUDA

El esnifado de solventes orgánicos produce: cefalea, desinhibición, euforia, ataxia, ebriedad tipo alcohólica, alucinaciones, agitación, convulsiones, depresión del SNC que puede llegar al coma; disnea y arritmia cardíaca que puede conducir a fibrilación ventricular.

A nivel perioral puede encontrarse un eczema de contacto; es frecuente detectar un característico olor a solvente en el aliento, cabellos y ropa, así como restos de pegamento seco en ropas y piel.



## LABORATORIO

En el abuso crónico de solventes es siempre necesario un *screening* completo de funcionalidad hepática, renal y sanguínea.

## TRATAMIENTO

Se basa en el soporte de las funciones vitales (comentado con anterioridad).

### b) Nitrito de amilo (vasodilatador; *snappers o poppers*)

Su inhalación es frecuente entre jóvenes varones, tanto homo como heterosexuales, como sustancia que mejora las prestaciones sexuales y prolonga el orgasmo. En este sentido se usan también otros nitritos volátiles, como nitrito de isobutilo, vendidos como perfumes o como desodorantes. Los efectos producidos después de la inhalación son vértigos, hilaridad y enrojecimiento, entre otros.

## EFFECTOS CLÍNICOS

Los pacientes refieren palpitaciones, rubeosis, visión borrosa, «cabeza ligera» y cefalea. Objetivamente pueden producirse cianosis y signos de insuficiencia cerebral secundaria a metahemoglobinemia.

## INTOXICACIÓN AGUDA

Los nitritos pueden causar hipotensión y vasodilatación. Una complicación importante es la metahemoglobinemia.

## LABORATORIO

Es necesario el análisis de gases en sangre y de la metahemoglobina.

## TRATAMIENTO

Se basa, sobre todo, en el soporte de funciones vitales (comentado con anterioridad).

La alteración del estado mental se recupera 5-20 min después de cesar la inhalación de la sustancia volátil; en caso contrario debe sospecharse otra noxa concomitante.

En algunos casos la hiperventilación mejora la eliminación pulmonar de estos compuestos.

Para la hipotensión se recurre al Trendelenburg, infusiones de líquidos cristaloides y dopamina (2-5  $\gamma$ /kg/min).

Si la metahemoglobinemia supera el 30%, además de la oxigenoterapia, se recurre a la infusión intravenosa, lenta, de azul de metileno (1-2 ml/kg/4 h), aunque el paciente se encuentre asintomático.

## **ANEXO**

El Plan Nacional sobre Drogas editó en 1992 una publicación titulada «Actuar es posible: Actuaciones de los médicos forenses y de los servicios sociosanitarios de los juzgados ante el consumidor de drogas». En ella se recoge un formulario para reconocer y valorar el estado del consumidor de drogas detenido que, salvando matices, puede ser de aplicación directa en la valoración clínica de un drogodependiente.

## FORMULARIO PARA RECONOCER Y VALORAR EL ESTADO DEL CONSUMIDOR DE DROGAS DETENIDO

**Importante:** ANTES DE CUMPLIMENTARSE ESTE FORMULARIO, LEA DETENIDAMENTE LAS INSTRUCCIONES

NOMBRE Y APELLIDOS DEL MEDICO FORENSE		FECHA	HORA	N° JUZGADO
APELLIDOS		NOMBRE		SEXO V   H
DOMICILIO HABITUAL (*)		POBLACIÓN		TELÉFONO
EDAD	ESTUDIOS FINALIZADOS NINGUNO   E.G.B.   B.U.P. O.F.P.   UNIVERSITARIOS		PROFESIÓN	TRABAJA ACTUALMENTE SI   NO

## DATOS SOBRE LA DETENCIÓN

MOTIVO	HURTO	ROBO	ATRACO	TRAFICO DE DROGAS	OTROS: (especificar)
FECHA					HORA

## ANAMNESIS

En todo el cuestionario márchese con X lo que proceda.

## 1. DROGA PRINCIPAL CONSUMIDA: (\*)

## 1.1. TIPO DE DROGA (en los últimos 30 días): (\*)

HEROÍNA	COCAÍNA	HEROÍNA + COCAÍNA	Otras: (especificar)	DESCONOCIDA
---------	---------	-------------------	-------------------------	-------------

## 1.2. AÑOS DE CONSUMO:

	DESCONOCIDOS
--	--------------

1.3. FRECUENCIA APROXIMADA DE ADMINISTRACIÓN  
(en los últimos 30 días)

NUNCA	< 1 vez/semana	± 1 vez/semana	2-6 veces/semana
± 1 vez/día	> 1 vez/día	DESCONOCIDA	

1.4. CANTIDAD APROXIMADA DE ADMINISTRACIÓN  
(en gramos/día, en los últimos 30 días):

< 0.25	0.25-0.50	0.51-1	> 1	DESCONOCIDA
--------	-----------	--------	-----	-------------

1.5. VIAS DE ADMINISTRACIÓN UTILIZADAS  
(en los últimos 30 días)

PARENTERAL	ESNIFADA	FUMADA O INHALADA	ORAL
OTRAS: (especificar)			DESCONOCIDA

1.6. TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA ÚLTIMA DOSIS  
(especificar número de horas, días, etc):

	DESCONOCIDO
--	-------------

2. OTRAS DROGAS CONSUMIDAS  
(en los últimos 30 días): (\*)

OTRAS: (especificar)	DESCONOCIDA
-------------------------	-------------

3. MEDICACIÓN RECIBIDA DESDE SU DETENCIÓN  
(tipo y dosis):

OTRAS: (especificar)	NO HA RECIBIDO
-------------------------	----------------

4. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS RELACIONADOS  
CON EL CONSUMO DE DROGAS  
(físicos y psíquicos): (\*)

(especificar)
---------------

(\*) Ver instrucciones.

## EXPLORACIÓN

## 5. ESTADO FÍSICO:

Además de la anamnesis y la exploración física por aparatos, es conveniente investigar los siguientes apartados:

## 5.1. SIGNOS DE VENOPUNCIÓN:

SI NO

## 5.2. ANTIGÜEDAD DE LOS SIGNOS DE VENOPUNCIÓN: (\*)

RECIENTES ANTIGUAS ANTIGUAS Y RECIENTES

## 5.3. OTRAS PATOLOGÍAS Y SIGNOS IMPORTANTES ENCONTRADOS: (\*)

NO SI  
(especificar)

## 7. SÍNDROME ABSTINENCIA OPIÁCEOS (S.A.O.): (\*)

- Esta valoración del S.A.O. es solamente ORIENTATIVA.
- Este conjunto de signos y síntomas aparecen de forma crónica, pero pueden presentarse en un origen diferente al contemplado en el cuadro, o bien faltar algunos de ellos.
- Los signos y síntomas incluidos en cada uno de los grupos (A, B, C, D) deben VALORARSE EN SU CONJUNTO. Se les adjudicará una puntuación de «0», +, ++, +++ o ++++ a cada uno de los grupos, según la intensidad de los signos y síntomas.

## SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ABSTINENCIA POR OPIÁCEOS (\*)

	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>(A)</b>				
-Deseo de droga				
-Ansiedad				
-Rozteos				
-Sudoración				
-Lagrimo				
-Ritmo				
	+	++	+++	++++
	Leve	Moderada	Intensa	Muy intensa
<b>(B)</b>				
-Miosis				
-Pilorección				
-Temblores				
-Escalofríos				
-Dolores óseos y musculares				
	0	+	++	+++
	Ausente	Leve	Moderada	Intensa
<b>(C)</b>				
-Insomnio				
-T.A.				
-Temperatura				
-Profundidad y frecuencia respiratoria				
-Intranquilidad locomotora y agitación				
-Frecuencia pulso				
-Náusea				
	0	0	+	++
	Ausente	Ausente	Leve	Moderada
<b>(D)</b>				
-Vómitos				
-Diarrea				
-Ejaculación espontánea				
	0	0	0	+
	Ausente	Ausente	Ausente	Leve

## GRADO O INTENSIDAD DEL S.A.O.: (\*)

1 2 3 4

## 6. ESTADO MENTAL (\*):

- TRASTORNOS DE CONCIENCIA
- TRASTORNOS DE ORIENTACIÓN
- TRASTORNOS DE PSICOMOTRICIDAD
- TRASTORNOS DE CONTROL DE IMPULSO
- MANIFESTACIONES PSICÓTICAS
- TRASTORNOS DE LA AFECTIVIDAD
- OTROS

NO	SI (*) (especificar grado o tipo)

## 8. SIGNOS Y SÍNTOMAS QUE SUGIEREN UN CONSUMO RECIENTE DE OPIÁCEOS:

- Los siguientes signos y síntomas son sólo ORIENTATIVOS.
- Para valorar su intensidad puede puntuar cada uno de los signos y síntomas de igual forma al apartado 7.

Miosis	
Euforia o Disforia	
Apatía	
Inhibición	
Somnolencia	
Lenguaje farfuleante	
Trastorno de la atención	
Deterioro del juicio/conducta	

## 9. INTOXICACIÓN AGUDA POR OPIÁCEOS O SOBREDOSIS:

- Los siguientes signos y síntomas son sólo ORIENTATIVOS.
- Valore su intensidad de la misma forma que los apartados 7 y 8.

PUPILAS PUNTIFORMES	
DEPRESIÓN RESPIRATORIA	
EDEMA AGUDO DE PULMÓN	
COMA	
Cianosis	
Hipotermia	
Hipotensión	
Bradicardia	
Signos de venopunción	

## 10. ¿REQUIERE TRATAMIENTO?: (\*)

NO SI  
(especificar)

## 11. SIGNOS Y SÍNTOMAS DE CONSUMO, INTOXICACIÓN O ABSTINENCIA DE OTRAS SUSTANCIAS: (\*)

(especificar)

## 12. RECOGIDA DE ORINA

SI NO

FECHA

HORA

## METABOLITOS DE DROGAS EN ORINA

(especificar tipo y cuantificación, en el caso que se haya hecho)

(\*) Ver instrucciones

## INSTRUCCIONES PARA LA CUMPLIMENTACIÓN DEL FORMULARIO

- Escriba en MAYÚSCULAS y con LETRA CLARA.
- Debe rellenarse un formulario individualizado para cada detenido que se reconozca. Es aconsejable que la cumplimentación del mismo la realice el médico forense que reconozca al detenido. No deben incluirse los reconocimientos hechos por otra persona.
- MARQUE CON UNA CRUZ LO QUE PROCEDA en todo el cuestionario. No olvide RESPONDER A TODAS LAS PREGUNTAS, incluso cuando la categoría sea desconocida.

DOMICILIO HABITUAL: Se refiere al domicilio donde haya residido la mayor parte del tiempo durante los seis meses anteriores a la detención.

1. DROGA PRINCIPAL CONSUMIDA: Sustancia, consumida durante los 30 días anteriores a la detención, a la cual el individuo atribuye la mayor parte de sus problemas de salud.
  - 1.1. Tipo de droga:
    - Deberá elegirse **solamente una** de las casillas.
    - La categoría heroína + cocaína se refiere al consumo de la mezcla de heroína y cocaína administrada por la misma vía.
    - Si no es ninguna de las drogas referenciadas en el formulario, especificar la sustancia de la forma más concreta posible.
2. OTRAS DROGAS CONSUMIDAS: Se refiere a las otras drogas consumidas, distintas de la principal, durante los treinta días precedentes a la detención. Especificar las cantidades consumidas al día.
3. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE DROGAS: Complicaciones médicas de tipo físico o psíquico relacionadas directa o indirectamente con el consumo de drogas. Se incluyen las causadas por la acción de la propia sustancia o las derivadas de la vía de consumo.
4. EXPLORACIÓN DEL ESTADO FÍSICO: En este apartado, además de la anamnesis y la exploración física por aparatos, es conveniente investigar los siguientes apartados:
  - 4.1. Antigüedad de los signos de venopunción: Son signos de venopunción antiguos las callosidades venosas, las esclerosis y el rosario venoso. Nos indicarán un consumo reciente los estigmas de pinchazos, abscesos extra vasculares, etc. En los consumidores de drogas activos se encuentran con mucha frecuencia signos antiguos y recientes conjuntamente.
  - 4.2. Otras patologías y signos importantes encontrados: Es posible encontrar estado general deteriorado, déficit nutricional, alteraciones de la piel y mucosas (ictericia, infecciones de partes blandas, cicatrices, etc.), traumatismos, adenopatías, hepatoesplenomegalia, etc.
5. EXPLORACIÓN DEL ESTADO MENTAL: Se deberán explorar las siguientes áreas:

- **Trastornos de la conciencia:** Explore el estado general de alerta y la capacidad de concentrarse y responder a la entrevista. Observe si su conciencia está clara u obnubilada.

*Grados de obnubilación:*

- Ligera: Paciente somnoliento, distraible, desconectado si no le estimulan, con dificultad para la concentración.
- Media: Se añade a lo anterior desorientación y trastorno de la memoria de fijación.
- Profunda: Coma en sus distintos grados.
- **Trastornos de orientación:** Determine la orientación temporal (mediante preguntas acerca del año, día de la semana, mes, etc.), la espacial (orientación del lugar donde se encuentra, la ciudad, etc.) y respecto a su propia persona (pregúntele por su nombre y apellidos, etc.).
- **Trastornos de psicomotricidad:** Explore el grado de inhibición-agitación.
- **Trastornos de dificultad en el control del impulsos:** Dificultades muy evidentes en el control de la agresividad, que no estén producidas por otra causa. Este apartado se refiere a la agresividad patológica (cleptomanía, ludopatía, etc.) y a la impulsividad mal controlada.
- **Manifestaciones psicóticas:** Alteraciones de la percepción (alucinaciones, ilusiones), alteraciones del curso del pensamiento (lenguaje disgregado) o del contenido del pensamiento (delirios).
- **Trastornos del estado de ánimo:** Explore la existencia de sintomatología angustiosa, de depresión, etc.
- **Otros:** Riesgo de suicidio, etc.

## 6. VALORACIÓN DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA A OPIÁCEOS (S.A.O.)

A pesar de la dificultad, hay que hacer un esfuerzo por **valorar de forma objetiva** el síndrome de abstinencia, de forma que nuestra respuesta terapéutica se corresponda con la intensidad de los signos y síntomas observados.

En este formulario se propone un cuadro de signos y síntomas de abstinencia por opiáceos, pero hay que tener en cuenta que:

- Esta valoración del S.A.O. es solamente ORIENTATIVA.
- Los signos y síntomas incluidos en cada uno de los grupos (A, B, C y D) deben valorarse en su conjunto. Se les adjudicará una puntuación «0», «+», «++», «+++» a cada uno de los grupos, según la intensidad de los signos y los síntomas.
- Este conjunto de signos y síntomas del cuadro suelen aparecer de forma cronológica, pero pueden presentarse en un orden diferente al contemplado en el cuadro, o bien faltar alguno de ellos.

A modo de orientación, los signos y síntomas del cuadro suelen aparecer aproximadamente de la siguiente forma:

- GRADO 1: a las 4-8 horas de la última toma de opiáceos.
- GRADO 2: a las 12 horas de la última toma de opiáceos.
- GRADO 3: a las 18-24 horas de la última toma de opiáceos.
- GRADO 4: a las 24-36 horas de la última dosis de opiáceos.

Puede suceder que las puntuaciones obtenidas en los grupos no coincidan con uno de los cuatro grados propuestos en el cuadro, por ejemplo:

- puntuación signos y síntomas del grupo A: + (leve)
- puntuación signos y síntomas del grupo B: + (leve)
- puntuación signos y síntomas del grupo C: + (leve)
- puntuación signos y síntomas del grupo D: 0 (ausente)

En este caso y según el cuadro, no correspondería exactamente a ninguno de los cuatro grados señalados, el médico forense deberá valorar individualmente el grado de intensidad del síndrome de abstinencia de opiáceos para calificarlo.

(\*) El cuadro de signos y síntomas de abstinencia utilizado en el formulario ha sido extraído de la publicación: *Urgencias derivadas del uso de drogas*. Consejería de Salud y Consumo, Junta de Andalucía, 1985.

## 7. SIGNOS Y SÍNTOMAS QUE SUGIEREN UN CONSUMO RECIENTE DE OPIÁCEOS

La sintomatología consiste en cambios conductuales desadaptativos y signos neurológicos específicos debidos al uso reciente de un opiáceo.

Los primeros cambios conductuales desadaptativos a partir de la administración por vía intravenosa aparecen al cabo de 2 a 5 minutos y con frecuencia incluyen EUFORIA, que puede durar de 10 a 30 minutos.

Todo ello va seguido de un periodo más largo (de 2 a 6 horas), de LETARGIA, SOMNOLENCIA y APATÍA o DISFORIA. Otros efectos conductuales desadaptativos son el DETERIORO DE LA CAPACIDAD DE JUICIO y el DETERIORO DE LA ACTIVIDAD SOCIAL O LABORAL.

Siempre hay MIOSIS, y con frecuencia se observan otros signos neurológicos, como SOMNOLENCIA, LENGUAJE FARFULLANTE y DETERIORO DE LA ATENCIÓN Y DE LA MEMORIA.

En el formulario se proponen unos signos y síntomas que son solamente ORIENTATIVOS de un consumo reciente de opiáceos.

Dependiendo de la intensidad de su aparición puede ser puntuado de ausente (0), leve (+), moderada (++) , intensa (+++) o muy intensa (++++) .

La valoración global se podría hacer según la intensidad de presentación de todos ellos.

C) El cuadro utilizado en el formulario está basado en datos del DSM-III-R: THE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, pp. 190-192. Ed.: Masson, S. A., Barcelona. 1988.

## 8. INTOXICACIÓN AGUDA POR OPIÁCEOS O SOBREDOSIS

Los signos y síntomas propuestos en este apartado son también **ORIENTATIVOS** de una sobredosis por opiáceos.

Para valorar la intensidad de cada uno de ellos se puede proceder de igual forma que en los apartados 7 y 8, es decir:

- ausente = 0
- leve = +
- moderado = ++

—intenso = + + +

—muy intenso = + + + +

El grado máximo de intoxicación aguda por opiáceos o sobredosis se presenta como un ESTADO COMATOSO (la profundidad del coma es variable, dependiendo de la gravedad de la sobredosis; si ésta es severa puede presentarse un coma profundo), con MIOSIS PUNTIFORME (pupilas simétricas y en punta de alfiler), y DEPRESIÓN RESPIRATORIA (suele ser manifiesta y grave, con posibilidad de muerte por paro respiratorio). Suele acompañarse de BRADICARDIA, BRADIPNEA y CIANOSIS. Si la hipoxia persiste se puede presentar HIPOTENSIÓN, HIPOTERMIA e incluso *shock*.

Ante un cuadro de estas características, si se observan además SIGNOS DE VENOPUNCION, con mucha probabilidad se trata de una intoxicación aguda por opiáceos.

La complicación más frecuente de la intoxicación aguda por opiáceos es el EDEMA AGUDO DE PULMÓN.

Este cuadro puede ser reversible si se administra rápidamente un antagonista opiáceo, como naloxona, nalorfina o levorfanol por vía intravenosa, antes de que se presente la anoxia cerebral.

(\*) El cuadro utilizado en el formulario está basado en datos del DSM-III-R: THE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, pp. 190-192. Ed.: Masson, S. A., Barcelona, 1988.

## 9. REQUERIMIENTO DE TRATAMIENTO

Seguir las pautas propuestas a lo largo del manual.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bohrer JD, Moliterno AJ, Willard JE *et al.* Influence of labetalol on cocaine induced coronary vasoconstriction in humans. *Am J Med* 1993; 34:608-610.
- Bryson PD. Hallucinogens and marijuana. En: *Comprehensive review in toxicology*. 2<sup>nd</sup> ed. Rockville-Maryland, Aspen Publishers Inc. 1989; 408-411.
- Cabrera R, Cabrera J. *Las drogas de abuso: un reto sanitario*. Madrid: Univ. Pontificia Comillas, 1994.
- Cabrera R, Cabrera J, Del Cerro JA. *El éxtasis (MDMA). ¿Una droga sin problemas?* Madrid, ELA, 1994.
- Cabrera Bonet R, Mencías Rodríguez E, Cabrera Forneiro J. *Toxicología de los psicofármacos*. Madrid, MOSBY (División TIMES MIRROR ESPAÑA), 1993.
- Caldwell J. *Amphetamines and related stimulants: Chemical, biological, clinical and sociological aspects*. Boca Ratón, Florida, CRC Press, 1980; 6-11.
- Camí J. *Farmacología y toxicidad de la MDMA (éxtasis)*. Biblioteca Breve-Serie Adicciones, 1995.
- Cerdeño V. Síndrome de abstinencia a narcóticos. Medidas terapéuticas. *Rev Clin Esp* 1982; 167:65-70.



- Cerdeño V, Pintado R, García de Lorenzo A *et al.* Tratamiento intrahospitalario del síndrome de abstinencia agudo por opiáceos con el agente no opiáceo clonidina. *Med Clin* 1983; 51:472-474.
- Creggler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986; 315:1495-1500.
- Chan YF, Wong PK, Chow TC. Acute myoglobinuria as a fatal complication of heroin addiction. *Am J Forensic Med Pathol* 1990; 11:160-164.
- Charney D. The clinical use of clonidine and abrupt withdrawal from metadone; effects on blood and specific signs and symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38(11): 1273-1277.
- Eason JM, Lovejoy FH. Opiates. En: Haddad LM, Winchester JF (eds.): *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Philadelphia, WB Saunders, 1990.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, 1988.
- Enholzner E, Mielke L, Pichlmeier R *et al.* EEG changes during sedation with gamma-hydroxybutyric acid. *Anaesthetist* 1995; 44(5): 345-350.
- Glennon R, Titeler M, McKenney J. Evidence for 5-HT<sub>2</sub> involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sci* 1995; 35:2505-2511.
- Goodman & Gilman A (eds.). *The pharmacological basis of therapeutics*. 8<sup>th</sup> ed. NY, Pergamon Press, 1990.
- Gossop M. Clonidine and the treatment of the opiate withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend* 1988; 21:253-259.
- Gowitt GT, Hanzlick RL. Atypical autoerotic deaths. *Am J Forensic Med Pathol* 1992; 13:115-119.
- Haley TJ. Review of the physiological effects of amyl, butyl, isobutyl nitrites. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990; 16:317-329.
- Haverkas HW, Dougherty J. Health hazards of nitrite inhalants. *Am J Med* 1988; 8:4:479-482.
- Hoffman RS, Smilkstein MJ, Goldfrank LR. Whole bowel irrigation and the cocaine body packer: a new approach to a common problem. *Am J Emerg Med* 1990; 8:523-527.
- Hollander JE, Hoffman RS. Cocaine induced myocardial infarction: an analysis and review of the literature. *Am J Emerg Med* 1992; 10:163-167.
- Kinte P, Mangin P, Lugnier A *et al.* Toxicological data after heroine overdose. *Human Toxicol* 1989; 8:481-483.
- Klassen CD. *Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons*. 5<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill Co. Inc., 1996.
- MacNab A, Anderson E, Susak L. Ingestión of cannabis: a cause of coma in children. *Pediatr Emerg Care* 1989; 5:238-239.
- Memoria de los análisis realizados en muestras de drogas aprehendidas por la Policía de Madrid, para la celebración de juicios rápidos (aplicación de la Lei; de Medidas Urgentes de reforma procesal 10/1992 de 30 de abril)*. Instituto Nacional de Toxicología. Departamento de Madrid, 1994.
- Morgan JP. Amphetamine and methamphetamine during 1990s. *Pediatr Reu* 1992; 13:330-333.

- Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. *J Pediatr* 1987; 11:571-578.
- Plan Nacional sobre Drogas. Actuar es posible: Actuaciones de los médicos forenses y de los servicios sociosanitarios de los juzgados ante el consumidor de drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1992.
- Proudfoot AT. *Acute poisoning, diagnosis and management*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford, Butterworths, 1993.
- Sherman A, Zingler BM. Successful endoscopic of a cocaine packet from the stomach. *Gastrointests Endosc* 1990; 36(10):213-215.
- Singhal PC, Rubin RB, Peter A *et al*. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with cocaine abuse. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990; 2S.-321-330.
- Snead O, Bearden L. Naloxone overcomes the dopaminergic, EEG and behavioral effects of g-hydroxybutyrate. *Neurólogo* 1980; 30:832-838.
- USPI. *Drug information for the health care professional*, 10<sup>th</sup> ed. US Pharmacopeial Convention, Inc, Rockville, MD, 1990.
- Vayer P, Mandel P, Maitre M. Minireview: gamma-hydroxybutyrate, a posible neurotransmitter. *Life Sci* 1987; 41:1547-1557.



## ***Productos de limpieza domésticos***

MARTÍNEZ R, MENCÍAS E

Debido a la industrialización de la sociedad actual aparecen una gran cantidad de productos químicos, potencialmente tóxicos, en el hogar. De algunas de estas sustancias, como lejía, amoníaco o sulfamant, se conoce su peligrosidad y el ama de casa tiende a almacenarlos en lugares alejados del alcance de los niños, pero otros muchos productos se tienen guardados en sitios fácilmente accesibles y causan un elevado número de intoxicaciones accidentales, sobre todo en niños con edades comprendidas entre 1 y 3 años.

En las estadísticas elaboradas por el Servicio de Información Toxicológica (SIT) del Instituto Nacional de Toxicología, a partir de las llamadas telefónicas recibidas en el año 1994, las consultas por intoxicaciones con productos de limpieza suponen más del 33% del total de consultas por intoxicación. Este número de consultas está muy por encima de las debidas a intoxicaciones con medicamentos (22,3%), que es el segundo grupo en importancia desde el punto de vista del número de llamadas recibidas.

Estas intoxicaciones se producen, como es de esperar, con una mayor frecuencia en lactantes y niños de hasta 14 años, suponiendo la suma de medicamentos y productos de limpieza el 72,8% de las llamadas por intoxicación en esta banda de edad. Presentan un pico de incidencia máxima entre los 18 meses y los 3 años de edad (45% de las intoxicaciones se producen con productos de limpieza). También es importante resaltar que muchas de las intoxicaciones que tienen como sujeto intoxicado a un adulto se deben a trasvases de estos productos utilizando envases de bebida que dan lugar a confusiones y provocan intoxicaciones que, en algunos casos, pueden ser graves.

Los datos expuestos justifican el conocimiento y estudio de estas intoxicaciones. La mayoría de éstas se pueden tratar en el propio domicilio del intoxicado o en el Centro de Atención Primaria, donde el médico de urgencias, de familia o rural tendrá un papel decisivo, instaurando el tratamiento adecuado y valorando cuáles debe derivar al medio hospitalario.

La primera dificultad con que se encuentra el médico es evaluar la peligrosidad de la intoxicación, ya que no se suele conocer la composición de este tipo de productos al no aparecer, generalmente, en el envase que los contienen.

Es importante destacar que, en este capítulo, se van a considerar únicamente los productos de limpieza utilizados en el ámbito doméstico. Hay que

tener en cuenta que la composición de estos productos está variando constantemente, por lo que es conveniente recordar que el Servicio de Información Toxicológica dispone de un teléfono permanente **(91 562 04 20)** las 24 horas del día, para consultas toxicológicas, que debe ser utilizado en caso de duda.

Los productos de limpieza institucional, es decir, de utilización industrial en hostelería, industrias ganaderas, lácticas, etc., tienen distinta composición y consecuentemente su toxicidad va a ser totalmente diferente.

## DETERGENTES Y PRODUCTOS DE LIMPIEZA

Entendemos por productos de limpieza de uso doméstico un amplio grupo, muy heterogéneo, que solamente tienen en común su presencia y utilización para la limpieza del hogar; sin embargo, desde el punto de vista toxicológico, se diferencian ampliamente.

La opinión pública considera detergentes únicamente los productos destinados al lavado de ropa y de vajillas. Técnicamente, los detergentes son productos especialmente formulados para el lavado de textiles y superficies duras, mediante un proceso que desarrolla fenómenos de detergencia (disminución de la tensión superficial entre dos medios).

Los detergentes son los productos más difundidos en el ambiente doméstico, siendo causantes de numerosas intoxicaciones, sobre todo por ingestión accidental, por parte de niños de corta edad. La mayor parte de estos productos son, afortunadamente, de baja toxicidad.

Sus principales componentes son los *jabones* y *tensoactivos sintéticos*, pudiendo contener además componentes complementarios que facilitan y mejoran el efecto de los tensoactivos, como coadyuvantes y aditivos. Por ejemplo, para facilitar el efecto de los detergentes, es necesario eliminar metales, como calcio o magnesio; con este fin se añaden distintos tipos de secuestrantes, como *polifosfatos* (sobre todo el tripolifosfato sódico); actualmente está disminuyendo su uso debido a la contaminación ecológica que producen (aumento del crecimiento de algas en aguas estancadas). También se utilizan el *Nitrilo Triacetato Sódico (NTA)* o *EDTA*, que forman con el calcio sales solubles; en otro grupo se utilizan como secuestrantes los *carbonatos*, *sesquicarbonatos*, *zeolitas*, *silicatos* o *metasilicatos sódicos*, que forman quelatos insolubles con el calcio.

En los distintos tipos de detergentes hay otros componentes distintos, dependiendo de la finalidad para la cual está destinado el producto final; p. ej.: *perboratos* y otros *liberadores de oxígeno*, que se utilizan como blanqueantes en los detergentes de ropa y como desinfectantes; *liberadores de cloro*, cuando se quiere un efecto desinfectante; *amoniaco*, cuando se busca además una actividad desengrasante. Por último, también contienen una gran variedad de

*aditivos* (blanqueantes ópticos, enzimas, perfumes, colorantes) a concentraciones muy bajas, que no tienen importancia desde el punto de vista toxicológico, pero pueden causar dermatitis de contacto por reacciones anafilácticas en individuos sensibles.

El número de detergentes en el mercado es muy variado y, por tanto, es prácticamente imposible precisar con exactitud sus composiciones. Por eso, ante una intoxicación es importante contactar con el Centro Antitóxico, donde se pueden obtener datos de la composición del producto causante de la intoxicación y desde donde se puede orientar sobre el tratamiento más adecuado.

Con el fin de ayudar al médico en el tratamiento de este tipo de intoxicaciones, a continuación se agrupan los distintos tipos de detergentes más frecuentes en el hogar, describiendo sus composiciones tipo, su toxicidad y el tratamiento genérico a instaurar.

Como ya hemos dicho, uno de los componentes más representativos de los detergentes son los tensoactivos; comenzaremos a estudiar la toxicidad de éstos.

## TENSOACTIVOS

Son sustancias que, añadidas en pequeña cantidad, disminuyen en gran medida la tensión superficial de la interfase agua-sustancia grasa. De esta manera facilitan la eliminación por métodos fisicoquímicos de la suciedad adherida.

Los tensoactivos son moléculas orgánicas, constituidas por una parte hidrófoba y otra hidrófila. La parte hidrófoba está constituida por una cadena hidrocarbonada alifática, y la parte hidrófila es, según el tipo de tensoactivo: un grupo aniónico (sulfato o sulfonato) en los *tensoactivos amónicos*; un grupo catiónico, normalmente un amonio cuaternario, en los *tensoactivos catiónicos*; un grupo sin carga iónica, frecuentemente un grupo amida o una cadena oxietilenada, en los *tensoactivos no iónicos*, o un grupo anfotérico, normalmente betaína o sulfobetaina, en los *tensoactivos anfóteros*.

### Tensoactivos amónicos

Comprenden los *jabones* y los *tensoactivos sintéticos amónicos*, cuya actividad se debe al anión.

#### **Tensoactivos amónicos sintéticos**

Los tensoactivos aniónicos son los más utilizados en formulaciones de detergentes y otros productos de limpieza, en especial las sales alcalinas de los al-

quilbenceno sulfonatos lineales, alquiléter sulfatos y sulfatos de alcoholes grasos.

### *Toxicidad*

DL<sub>50</sub> oral: 1-5 ml/kg.

En general, los tensoactivos aniónicos se consideran poco tóxicos si no se complica la ingestión con la aspiración de espuma a vías aéreas.

Su efecto tóxico se debe a la reacción alcalina que presentan en medio acuoso, a que eliminan los lípidos de la zona de contacto y a la formación de espuma que puede ser aspirada a pulmón.

### *Clínica*

*Contacto cutáneo.* En caso de sensibilidad y exposición frecuente pueden ocasionar irritación de la piel al eliminar los lípidos naturales, causando eritema, ulceración y dermatitis papilar. En personas sensibles también pueden causar engrosamiento de la piel con exudación, aparición de fisuras, descamación y vesiculación.

*Contacto ocular.* Irritación de la mucosa ocular con conjuntivitis leve, generalmente transitoria.

*Ingestión.* Provoca alteraciones gastrointestinales caracterizadas por vómitos, diarrea y dolor abdominal que puede durar algunas horas. En caso de náuseas o vómitos hay que considerar una posible neumonía por aspiración de espuma a vías aéreas.

En caso de *ingesta muy elevada* puede cursar con gran pérdida de líquidos y, por tanto, alteración del equilibrio hidroelectrolítico.

### *Tratamiento*

*Contacto cutáneo.* En caso de sensibilización realizar el lavado de la zona expuesta con agua abundante y evitar en lo sucesivo el contacto con el producto. El tratamiento de las lesiones será sintomático.

*Contacto ocular.* Lavar los ojos con suero fisiológico, en arrastre, durante 10-15 min. Normalmente este tratamiento es suficiente, pero si continuasen las molestias se instaurará un tratamiento sintomático.

*Ingestión.* No provocar el vómito ni realizar lavado gástrico. Administrar un antiespumante, como dimeticona (1-5 ml diluidos en agua) o aceite vegetal (1-2 cucharadas, tamaño café), con el fin de evitar la formación de espuma; a continuación diluir con agua o, mejor, con leche. Vigilar la función respiratoria si

han existido vómitos o si aparece tos y/o fiebre y practicar una radiografía de tórax para despistar una posible neumonitis química.

En caso de *ingesta elevada* (superior a 50 ml) estaría indicado realizar aspiración gástrica, administrando previamente 1-5 ml de dimeticona y utilizando un líquido de lavado que contenga el antiespumante (dimeticona: 20 ml/1). Vigilar el equilibrio hidroelectrolítico que podría estar alterado debido a la pérdida de líquidos. El resto del tratamiento será sintomático.

### **Contraindicaciones**

No provocar el vómito ni realizar lavado gástrico, excepto en las condiciones expuestas anteriormente. Evitar la administración excesiva de líquidos. Es preferible que, después de la dilución inicial, se aumente la ingesta de líquidos a lo largo del día.

### **Jabones**

El término *jabón* se utiliza para determinar sales de ácidos grasos obtenidos por la reacción en caliente de un álcali con grasas animales o vegetales. Forman parte de jabones sólidos para lavado de la ropa a mano y de los jabones de tocador.

Son sales de sodio (jabón duro) o de potasio (jabón blando) de ácidos grasos superiores, desde  $C_{12}$  hasta  $C_{22}$ , normalmente ácido oleico, palmítico o esteárico.

### **Toxicidad**

Su efecto tóxico se debe a que en disolución acuosa dan reacción alcalina ( $pH = 10-11$ ). Tienen actividad irritante de piel y mucosas, sobre todo los jabones potásicos. También se debe considerar, en caso de náuseas o vómitos, la formación de espuma que, en caso de ser aspirada a pulmón, podría originar una neumonitis química.

### **Clínica**

*Contacto cutáneo y ocular.* Produce irritación de la piel en individuos con sensibilidad especial. Irritan la mucosa ocular, provocando conjuntivitis leve de efecto transitorio.

*Ingestión.* Pueden originar síntomas de irritación de la vía digestiva, con náuseas y vómitos, con el consiguiente peligro de aspiración de espuma a pulmón, diarrea y dolor abdominal.



## **Tratamiento**

*Contacto cutáneo.* En caso de sensibilización se procederá al lavado de la zona expuesta con agua abundante, seguido de tratamiento sintomático, evitando en lo sucesivo el contacto con el producto.

*Contacto ocular.* Lavar los ojos con suero fisiológico, en arrastre, durante 10-15 min. Normalmente este tratamiento es suficiente, pero si continuasen las molestias se instaurará tratamiento sintomático.

*Ingestión.* No provocar el vómito ni realizar lavado gástrico. Administrar un antiespumante, como dimeticona (1-5 ml) o bien aceite de cocina (1-2 cucharadas, tamaño café), con el fin de evitar la formación de espuma; a continuación diluir con agua o leche. Al igual que en el caso de los tensoactivos aniónicos, se debe vigilar la función respiratoria para prevenir la posible neumonitis química. El resto del tratamiento será sintomático.

## **Tensoactivos no iónicos**

Se utilizan en menor proporción. Son fundamentalmente alcoholes grasos etoxilados o alcanolamidas de ácidos grasos.

## **Toxicidad y clínica**

Son menos tóxicos que los tensoactivos aniónicos, produciendo únicamente alteración gastrointestinal leve y transitoria, y al formar menor cantidad de espuma —algunos son incluso antiespumantes (copolímeros óxidos de etileno y propileno)— disminuye el peligro de neumonía. La ingestión de 20 ml no provoca sintomatología.

## **Tratamiento**

El único tratamiento necesario sería la dilución con agua o leche.

## **Tensoactivos catiónicos**

Son derivados de amonio cuaternario; es decir, los cuatro grupos hidrógeno del ion amonio están sustituidos por radicales, en los que al menos uno de ellos tiene un alto peso molecular ( $C_8-C_{16}$ ) y normalmente presentan asociado un halógeno: cloruro, bromuro o yoduro; p. ej., cloruros o bromuros de alquil dimetil bencil amonio, cloruros o sulfatos de dialquil dihidroximetil (o etil) amonio,

cloruros de trialquil monometil amonio, derivados cuaternarios de imidazolinio, etc.

En los productos de limpieza domésticos aparecen formando parte de algunos limpiadores desinfectantes (0,1-1%), suavizante de ropa y en los detergentes para el lavado de ropa en los que se busque un efecto suavizante; en estos últimos casos poseen dos átomos de hidrógeno del grupo amonio sustituidos por dos radicales de cadena larga, lo que disminuye su toxicidad ya que desciende su absorción y, por tanto, sus efectos sistémicos.

No suelen aparecer en los formulados de detergentes para el lavado de ropa a mano ya que tienen un efecto antagonista con los tensoactivos aniónicos, al unirse los grupos catiónico y aniónico, formando compuestos poco espumosos.

### *Toxicidad*

La  $DL_{50}$  estudiada en animales varía de un compuesto a otro entre 100-700 mg/kg. El hombre parece ser más sensible a los tensoactivos catiónicos que los animales de experimentación, presentando una dosis letal calculada entre 1-3 g.

Se absorben fácilmente por vía digestiva e interfieren con muchas funciones celulares.

La acción tóxica por contacto se debe a un efecto irritante sobre la piel y las mucosas (a bajas concentraciones), incluso lesiones cáusticas a concentraciones elevadas (superiores al 10%).

El mecanismo tóxico de los efectos sistémicos no está muy claro; algunos autores lo atribuyen a la inhibición de la actividad de la colinesterasa endoglobular, quedando en forma activa la colinesterasa plasmática (dosis tóxicas inhiben el 50% de la actividad colinesterásica endoglobular). También se ha atribuido al efecto gangliopléjico de bloqueo neuromuscular, de forma similar al del curare.

Además, se ha observado que los tensoactivos catiónicos inhiben de forma específica la glucólisis y la respiración celular.

La suma de estas actividades tóxicas explican la gran variedad de síntomas sistémicos observados en intoxicaciones humanas graves o letales.

### *Clínica*

*Contacto cutáneo.* La irritación es más importante que en el caso de los tensoactivos aniónicos. Soluciones concentradas (superiores al 10%) producen lesiones por quemadura en pieles delicadas (niños de corta edad o ancianos).

*Contacto ocular.* Irritación de la mucosa ocular; dependiendo de la concentración del producto pueden llegar a producir úlceras corneales.

*Ingestión.* Irritación del tracto gastrointestinal con náuseas, vómitos y dolor abdominal. Las soluciones concentradas pueden producir lesiones esofágicas y gástricas, perforación y peritonitis.

Tras su absorción aparece una gran variedad de síntomas sistémicos: hipotensión, taquicardia y arritmias; bloqueo neuromuscular, ansiedad, agitación, confusión y fasciculaciones musculares. En casos graves puede aparecer parálisis de la musculatura esquelética y, por tanto, parálisis respiratoria. A nivel del SNC aparecen convulsiones débiles, seguido de depresión. Hepato y nefrotoxicidad.

La muerte suele producirse por parada cardiorrespiratoria.

Se ha descrito que el calentamiento prolongado (por autoclave o ebullición) de productos con tensoactivos catiónicos provoca la formación de compuestos capaces de inducir metahemoglobinemia al ser absorbidos por piel o mucosas.

## *Tratamiento*

*Contacto cutáneo.* Quitar las ropas contaminadas y lavar con abundante agua y jabón neutro las zonas afectadas del paciente. Tratamiento sintomático de las lesiones.

*Contacto ocular.* Lavar los ojos con agua o mejor suero fisiológico, en arrastre, durante al menos 15 min, manteniendo el párpado abierto. Puede ser necesario instilar unas gotas de un colirio anestésico para facilitar el lavado. Si continúan las molestias el tratamiento de las posibles lesiones será sintomático.

*Ingestión de pequeña cantidad o de baja concentración.* Administrar un anti-espumante (dimeticona: 1-5 ml diluidos en un poco de agua, o también aceite vegetal: 1-2 cucharadas, tamaño café), seguido de leche albuminosa (dos claras de huevo bien batidas, en un vaso de leche 200-250 ml), tomada a pequeños sorbos. Vigilar la función respiratoria.

*Ingesta elevada o de soluciones concentradas.* Si se sospecha la existencia de lesiones cáusticas en la mucosa procede realizar esofagoscopia y continuar el tratamiento según el resultado de la misma.

En caso de ingesta elevada reciente se puede administrar, para evitar la absorción de los tensoactivos catiónicos (todavía no absorbidos), una solución jabonosa, ya que los tensoactivos aniónicos se unen a los catiónicos formando compuestos no absorbibles.

Si no existen síntomas o signos de lesiones cáusticas, administrar un anti-espumante (dimeticona: 1-5 ml diluido en agua, o aceite vegetal: 1-2 cucharadas, tamaño café) y realizar lavado gástrico con una solución de dimeticona (20 ml/l de solución de lavado) para prevenir la posible aspiración de espuma a

pulmón. Si apareciese alguno de los siguientes síntomas: disminución de la fuerza prensil de las manos, dificultad para mantener el ortostatismo, ptosis palpebral o disminución de los reflejos osteotendinosos, que indicarían el comienzo de la parálisis neuromuscular, instaurar inmediatamente respiración artificial con intubación y reanimación respiratoria.

Si el paciente presentase disnea, cianosis y/o cefalea, sugerentes de una posible metahemoglobinemia, se administrará —como antídoto— azul de metileno en solución al 1% (1-2 mg/kg de peso) en suero glucosado.

### ***Contraindicaciones***

No se debe provocar el vómito ni realizar lavado gástrico, excepto en las condiciones expuestas anteriormente.

## **CLASIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE LIMPIEZA**

Clasificar los productos de limpieza se convierte en un problema complicado ya que no existe un único criterio a la hora de su diferenciación. Normalmente se utiliza el punto de vista de la aplicación del producto, unido a su forma de presentación. Pero, en muchos casos, existe solapamiento entre los distintos grupos, o bien existen grandes diferencias entre distintos productos comercializados para el mismo fin y con la misma presentación.

En este capítulo hemos intentado clasificarlos de forma que sea lo más fácil posible la identificación del tipo al que pertenece el agente causante de la intoxicación, con el fin de que sirva de ayuda al médico que se enfrenta con una intoxicación debida a un producto de limpieza doméstico.

La clasificación que vamos a utilizar es la siguiente:

### **1. Productos para el lavado de vajillas**

- 1.1. Lavavajillas manual.
- 1.2. Lavavajillas para máquinas.
- 1.3. Abrillantadores de vajillas.
- 1.4. Sal para el lavavajillas.

### **2. Productos para la limpieza de ropa**

- 2.1. Detergentes para el lavado de ropa delicada a mano o a máquina.
- 2.2. Detergentes para el lavado de ropa a mano.
- 2.3. Detergentes para el lavado de ropa en lavadora.
- 2.4. Productos para el prelavado.
- 2.5. Suavizantes de ropa.

- 2.6. Aditivos blanqueantes de ropa.
- 2.7. Quitamanchas.
- 2.8. Apresto.

### **3. Productos para la limpieza general de superficies duras**

- 3.1. Friegasuelos.
- 3.2. Limpiahogares.
- 3.3. Limpiadores con abrasivo.
- 3.4. Limpiacristales y multiusos.
- 3.5. Desinfectantes generales.

### **4. Productos para abrillantar y encerar superficies duras**

- 4.1. Ceras para suelos duros.
- 4.2. Cristalizadores de suelos duros.
- 4.3. Ceras para suelos de madera.

### **5. Limpiadores específicos**

- 5.1. Limpieza del WC.
- 5.2. Desinfectantes del WC.
- 5.3. Limpiafontanas y limpiatapicerías.
- 5.4. Anticalcáreos.
- 5.5. Desatascadores.
- 5.6. Desengrasantes.
- 5.7. Limpiahornos.
- 5.8. Limpiamuebles.
- 5.9. Limpiametales.
- 5.10. Limpiazapatos.

## **TOXICIDAD DE LOS DISTINTOS PRODUCTOS DE LIMPIEZA DOMÉSTICOS**

### **1. PRODUCTOS PARA EL LAVADO DE VAJILLAS**

Distinguiremos dos tipos de lavavajillas: aquellos destinados al lavado manual de vajillas y los lavavajillas para máquina. Los primeros suelen presentarse en forma de líquidos viscosos, y los utilizados en lavavajillas a máquina suelen ser polvos. Sus composiciones son totalmente diferentes, y desde el punto de vista toxicológico sus comportamientos difieren ampliamente.

## 1.1. Lavavajillas manual

Son productos de presentación líquida para el lavado manual de vajillas y utensilios de cocina. Su composición fundamental es a base de *tensoactivos amónicos* (5-20%); en los lavavajillas manuales concentrados la proporción de tensoactivos aniónicos puede llegar al 35%. En menor cantidad pueden contener *tensoactivos no iónicos y anfóteros, etanol, urea, espesantes, hidrotropos, conservantes, perfumes y colorantes*.

Como es de esperar, no son productos cáusticos (pH = 6-9).

### TOXICIDAD, CLÍNICA Y TRATAMIENTO

Es una intoxicación muy frecuente en ambiente doméstico, siendo el sujeto intoxicado normalmente un niño de corta edad. Suelen ser intoxicaciones de carácter leve.

La clínica y el tratamiento se describen en el apartado correspondiente a tensoactivos aniónicos.

## 1.2. Lavavajillas para máquinas

Sus constituyentes son *tensoactivos no iónicos*, ya que forman menor cantidad de espuma, y como coadyuvantes del lavado: *secuestrantes* para eliminar el calcio y otros metales que dificultan la actividad de los tensoactivos (estos secuestrantes pueden ser: tripolifosfatos, metasilicatos, disilicatos, citratos, policarboxilatos, EDTA o NTA); *mantenedores de la alcalinidad* adecuada, conseguida con algunos de los compuestos anteriormente mencionados (silicato, fosfatos), o también puede aparecer, con éste fin, carbonato sódico o hidróxido sódico. Otros componentes que pueden aparecer en estos productos son los *liberadores de oxígeno*, como el perborato sódico; *liberadores de cloro*, como el mono o dicloroisocianurato sódico; *cargas auxiliares* (se suele utilizar el sulfato sódico), y *aditivos* a muy baja concentración, como son *antiespumantes, perfumes o colorantes*. El pH suele ser alcalino, estando comprendido entre 11-13,5.

### TOXICIDAD

Lesiones cáusticas por contacto con piel y mucosas ocular o digestiva. Además, al presentar secuestrantes en su composición, pueden provocar disminución de los niveles de iones sanguíneos (calcio, magnesio). Asimismo, si contienen perborato en caso de ingestas elevadas (>1 g/kg de peso), hay que considerar la toxicidad del ácido bórico que se origina en el estómago.

## CLÍNICA

*Contacto cutáneo.* Dermatitis irritativa; en caso de contacto prolongado o sensibilidad pueden aparecer quemaduras, con dolor intenso.

*Contacto ocular.* Irritación de la mucosa ocular, conjuntivitis, edema palpebral e incluso lesiones cáusticas en la córnea.

*Ingestión.* Normalmente las ingestas de este tipo de productos suelen ser muy pequeñas, ya que se presentan en forma de polvos difíciles de deglutir, de forma que, en la mayoría de las intoxicaciones, las lesiones irritativas o cáusticas se limitarían a la cavidad oral. En caso de ingestas de cantidad relevante, además de la sintomatología debida a la ingestión de un agente cáustico alcalino (véase sección *Alcalis cáusticos*), puede aparecer, debido a la presencia de *sequestrantes*, hipocalcemia y disminución de otros iones sanguíneos, alteraciones cardíacas, cuadros de tetania e hipotensión, y, si el producto contiene *perborato* y la ingesta ha sido elevada, dermatitis exfoliativa e insuficiencia renal 3-5 días postingesta, debido a la toxicidad del ácido bórico liberado en el estómago.

*Inhalación.* La inhalación de estos productos, en forma de polvos, puede provocar lesiones en vías aéreas superiores, con edema laríngeo, bronquitis, bronquiolitis e hipersecreción bronquial.

## TRATAMIENTO

*Contacto cutáneo.* Lavar la zona afectada con agua abundante, en arrastre, durante 15-20 min. Tratar las quemaduras cutáneas como quemaduras térmicas.

*Contacto ocular.* Lavar los ojos con agua, o mejor con suero fisiológico, durante 15-20 min. Es importante mantener el párpado abierto para que el líquido actúe arrastrando los restos del cáustico. Controlar el pH a nivel del fondo de saco palpebral. Puede ser conveniente volver a lavar a las dos horas y controlar el pH. Continuar con tratamiento sintomático de las lesiones oculares.

*Ingestión.* No provocar emesis ni realizar lavado gástrico. No deben administrarse como neutralizantes soluciones de ácidos débiles, aunque sean diluidas (como zumo de limón o vinagre), ya que dan lugar a una reacción exotérmica que agravaría las lesiones preexistentes. Tampoco se debe administrar bicarbonato sódico, ya que se forma dióxido de carbono que produce distensión visceral, aumentando el peligro de perforación.

Actualmente la dilución de los productos cáusticos ingeridos está en controversia. Muchos autores, con los que coincidimos plenamente, recomiendan no administrar *nada* por boca hasta la realización de la esofagoscopia, al considerar que la administración de diluyentes amplía la superficie en contacto con el agente cáustico y, por tanto, la superficie lesionada. Sin embargo, otros autores

aconsejan la dilución, siempre y cuando no exista perforación y el intoxicado admita la ingesta por vía oral. Como diluyente recomiendan una solución de albúmina en un vaso de agua o de leche, no sobrepasando 5 ml/kg de peso, tomando a lo largo de una hora.

Coger dos vías venosas. Administrar analgésicos potentes según estado clínico. Mantener el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base. Vigilar los niveles de calcio, magnesio y otros iones sanguíneos, reponiendo los que se encuentren disminuidos con distintas sales solubles (gluconato cálcico y pidolato o sulfato magnésico). Vigilar asimismo las funciones cardíaca, renal y respiratoria, instaurando tratamiento sintomático de las alteraciones observadas.

Realizar esofagogastroscoopia dentro de las 12 horas postingesta, mediante tubos flexibles, teniendo especial cuidado para evitar perforaciones yatrogénicas. En caso de haber optado por realizar un protocolo con sustancias diluyentes-neutralizantes (agua o leche albuminosa, solución diluida de magaldrato, p. ej.) debe interrumpirse su administración varias horas antes de la realización de la esofagoscopia, ya que estas soluciones forman una película opaca sobre la mucosa que dificulta la visión de las lesiones.

Dependiendo del resultado de la endoscopia se procederá al tratamiento adecuado (véase sección *Alcalis cáusticos*).

*Inhalación.* Ventilación. Radiografía de tórax. Tratamiento sintomático de las alteraciones observadas con mucolíticos, antitusivos, corticoides, broncodilatadores y antibioticoterapia de amplio espectro. Esta última sólo está indicada en caso de pacientes con antecedentes de patología pulmonar, descartándose su uso profiláctico.

## CONTRAINDICACIONES

No provocar el vómito ni realizar lavado gástrico; no administrar catárticos bajo ningún concepto. No administrar antidotos químicos, como solución de ácidos débiles (zumo de limón, vinagre) o bicarbonato, por vía digestiva, cutánea ni ocular. La administración de carbón activado, además de ser ineficaz dificulta la realización de la endoscopia.

Según nuestro particular punto de vista debe seguirse la indicación de no administrar *nada* por vía oral, salvo cuando se ingieren partículas sólidas que favorecen el contacto prolongado.

### 1.3. Abrillantadores de vajillas

Están constituidos por una *solución hidroalcohólica*, normalmente alcohol isopropílico (en proporción del 10-20%), aunque a veces pueden contener alcohol etílico y glicoles; también pueden contener hidrotropos (colorantes) o



*ácido cítrico* (< 10%) y *tensoactivos no iónicos* (10-20%) junto con otros componentes minoritarios, como *colorantes*, *perfumes* y *conservantes*. Su pH es ácido (2-3), debido al ácido cítrico que contienen.

## TOXICIDAD

El ácido cítrico se comporta como un agente moderadamente irritante, con propiedades alergénicas. Es por esto que, a pesar del pH que presentan estos productos, no es de esperar la aparición de lesiones cáusticas en piel o mucosa digestiva (el zumo de limón presenta un pH próximo a 3 debido al ácido cítrico). El alcohol isopropílico se comporta de forma similar al alcohol etílico, pero con mayor poder depresor del SNC. Si el abrillantador contiene glicoles, en lugar de alcohol isopropílico, hay que considerar la posible aparición de acidosis metabólica, hipocalcemia y nefrotoxicidad producida por éstos.

## CLÍNICA

*Contacto cutáneo.* Irritación de la piel, enrojecimiento, dermatitis papilar, vesiculación, ulceración y agrietamiento de la zona expuesta frecuentemente o durante periodos prolongados.

*Contacto ocular.* Irritación, conjuntivitis y, en casos de exposición prolongada, lesiones corneales.

*Ingestión.* Irritación gastrointestinal con náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. El vómito puede ocasionar la aspiración de espuma a pulmón y el desarrollo de neumonitis química.

En caso de *ingesta elevada* puede producirse gran irritación gastrointestinal. Depresión del SNC, hipotensión, acidosis metabólica, insuficiencia hepática y renal. También, según la composición del abrillantador, podría aparecer hipocalcemia.

## TRATAMIENTO

*Contacto cutáneo.* Lavar las zonas afectadas con agua abundante y jabón neutro. El tratamiento será sintomático, en función de la sintomatología del paciente.

*Contacto ocular.* Lavado ocular con suero fisiológico, o en su defecto con agua tibia, durante 15 min, manteniendo el párpado abierto para permitir el arrastre del producto. Si la irritación persiste se realizará tratamiento sintomático de las alteraciones existentes.

*Ingestión.* No provocar el vómito ni realizar lavado gástrico. La primera medida será la de administrar un antiespumante (1-5 ml de dimeticona disueltos en un poco de agua o 1-2 cucharadas, tamaño café, de aceite vegetal). A

continuación administrar líquidos azucarados, y como protector de la mucosa un vaso de agua o leche albuminosa. Administrar carbón activado (1 g/kg de peso). Forzar diuresis neutra.

Vigilar la función respiratoria, sobre todo si han aparecido vómitos espontáneos o provocados, en cuyo caso se debe realizar una placa de tórax, como mínimo 4 horas después del episodio de vómitos, para despistar la aparición de una neumonía por aspiración.

Si la *ingesta ha sido elevada* y el paciente presenta síntomas de lesiones cáusticas (pirosis, sialorrea, estridor respiratorio, etc.), considerar la realización de una endoscopia y continuar el tratamiento en función de los resultados obtenidos.

Vigilar el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, mantener los niveles de glucosa en sangre, monitorizar los niveles séricos de calcio iónico y reponerlos, en caso necesario, administrando sales solubles de calcio (gluconato calcico), hasta su normalización. Vigilar de forma continua las funciones cardíaca, hepática, neurológica y renal instaurando el tratamiento sintomático pertinente.

#### 1.4. Sal para el lavavajillas

En el mercado actual se comercializa un producto para la regeneración del sistema descalcificador de máquinas lavavajillas denominado sal para el lavavajillas. Está constituido por *cloruros* (normalmente sódico) al 100%.

#### TOXICIDAD

No es un producto tóxico.

#### CLÍNICA

La *ingesta elevada* puede dar lugar a retención de líquidos e hipertensión arterial.

#### TRATAMIENTO

En caso de ingestas moderadas, únicamente, administrar líquidos. En caso de ingesta masiva se debe provocar el vómito y controlar la tensión arterial, instaurando tratamiento sintomático.

## 2. PRODUCTOS PARA LA LIMPIEZA DE ROPA

Desarrollaremos tres tipos de detergentes de ropa, bien diferenciados en cuanto a su composición y, por tanto, a su toxicidad: los detergentes para el lavado de ropa delicada y aquellos utilizados para el lavado de ropa resistente a mano y en lavadora.

### 2.1. Detergente para el lavado de ropa delicada a mano o a máquina

Los *detergentes de fibras delicadas* que se comercializan en forma de *líquidos* viscosos tienen como composición general, fundamentalmente, *tensoactivos amónicos y no iónicos* y *jabones sódicos* a concentraciones del 5-30%, y otros componentes, como son: *secuestrantes* (normalmente citratos o zeolitas) hasta un 15%, *etanol o glicoles* (pueden llegar al 10%), *agentes anti-irredeposición*, *perfumes*, *enzimas*, *blanqueantes ópticos* y *conservantes* a concentraciones bajas. El pH de estos productos es neutro (pH = 7-9).

Cuando la forma física de presentación es en *polvo* la composición es básicamente similar, siendo sus componentes fundamentales *tensoactivos aniónicos y no iónicos* y jabones a concentraciones del 5-20%, apareciendo también en su composición *secuestrantes*. En los productos actuales, normalmente, se utilizan zeolitas (silicato aluminico sódico) o fosfatos en proporción del 15-25%, y como *cargas inorgánicas* incluyen sulfato sódico (15-30%), además de los mismos constituyentes minoritarios que en el caso anterior: *agentes antiirredeposición*, *perfumes*, *enzimas*, *hidrotropos*, *blanqueantes ópticos* y *conservantes*. El pH en solución acuosa de estos productos es algo más alcalino, pero nunca llega a ser cáustico (pH = 9-10,5).

### TOXICIDAD

Se debe a los tensoactivos aniónicos que aparecen en su composición y cuya toxicidad se desarrolló en el estudio de estos tensoactivos. Además deben considerarse los secuestrantes que actúan disminuyendo los niveles sanguíneos de algunos iones (calcio, magnesio, etc.), y la toxicidad del sulfato sódico con efecto laxante salino.

### CLÍNICA

Los detergentes para el lavado de ropa delicada ocasionan, en caso de intoxicación, la misma clínica que se desarrolló en el estudio de los *tensoactivos aniónicos*. Únicamente en el caso de *ingesta elevada* de un producto en *polvo* el efecto laxante puede ser más acusado y, además de la alteración del equilibrio

hidroelectrolítico consiguiente a la pérdida de líquidos, puede desencadenar hipocalcemia e hipomagnesemia debido a los secuestrantes que posee en su formulación, así como cuadros de tetania y alteraciones cardíacas y renales (poco frecuentes) en casos graves.

En caso de ingesta muy elevada de un producto *líquido* podría aparecer acidosis metabólica.

## TRATAMIENTO

La pauta a instaurar en caso de *contacto o ingestión* será la misma que la especificada para el tratamiento de la intoxicación por tensoactivos aniónicos. Sólo en el caso de *ingesta elevada* es necesario vigilar niveles de calcio y magnesio y, en caso necesario, administrar sales solubles de calcio o magnesio por vía oral o iv (gluconato calcico y pidolato o sulfato magnésico). Vigilar la tensión arterial y la función cardíaca y renal. El resto del tratamiento será sintomático, dependiendo de la clínica del paciente. Si el producto fuese líquido, vigilar y corregir el equilibrio ácido-base.

## CONTRAINDICACIONES

Las mismas que en el caso de los tensoactivos aniónicos.

### 2.2. Detergentes para el lavado de ropa a mano

Existen algunas diferencias, en cuanto a su composición, entre los productos comercializados en forma de polvos de aquellos cuya presentación es líquida. Los detergentes en *polvo* presentan en su composición *tensoactivos aniónicos* y *no iónicos* y jabones (15-25%), *secuestrantes* (hasta un 25%) a base de zeolitas, policarboxilatos o fosfatos, *mantenedores de la alcalinidad* necesaria del producto final (como son silicatos y carbonatos sódicos) y *cargas inorgánicas* (sulfato sódico); los demás componentes son minoritarios y consisten en *perfume*, *agentes antirredeposición*, *enzimas*, *blanqueantes ópticos* y *conservantes* (pH = 9-11).

Los detergentes manuales en forma *líquida* están constituidos por *tensoactivos aniónicos*, *no aniónicos* y *jabones sódicos* (15-50%), *secuestrantes* como zeolitas (hasta un 25%), aunque también pueden llevar citratos; a veces contienen *alcohol etílico* o *glicoles* (15% máximo) y el resto de los aditivos en menor proporción (*agentes antirredeposición*, *perfume*, *enzimas*, *blanqueantes ópticos* y *conservantes*) (pH = 8-10).

## TOXICIDAD

Su toxicidad se debe fundamentalmente a los tensoactivos que presentan en su composición, comportándose como irritantes moderados de piel y mucosas. Debido a la gran cantidad de espuma que se puede formar en caso de vómito o náuseas, existe el peligro de aspiración de ésta a pulmón. Además, hay que considerar la disminución de los niveles iónicos en sangre que pueden presentarse en caso de *ingesta elevada*.

## CLÍNICA

En caso de intoxicación, por cualquier vía de entrada, la clínica que aparecerá será la expuesta en el caso de los detergentes para el lavado de ropa delicada. Se comportan como irritantes ligeramente más fuertes para piel y mucosas, al presentar pH algo superiores.

## TRATAMIENTO

Se debe instaurar el tratamiento descrito en el caso de intoxicación con detergentes de ropa delicada, ya que su toxicidad es similar.

## CONTRAINDICACIONES

No se debe provocar el vómito ni realizar lavado gástrico, excepto en las condiciones expuestas (ingesta muy elevada, administración previa de un anti-espumante y siempre con protección de vías aéreas).

### 2.3. Detergentes para el lavado de ropa en lavadora

Normalmente se comercializan en forma de polvo. Están constituidos por *tensoactivos amónicos, no iónicos y jabones* (hasta el 20%), *secuestrantes* del tipo zeolitas si son productos concentrados (hasta el 20%), policarboxilatos, citratos o fosfatos (sobre todo el tripolifosfato sódico); aunque la tendencia actual es a sustituirlos por otros secuestrantes de menor contaminación ecológica, todavía hay muchos productos que los contienen. Otros constituyentes de estos productos son los *mantenedores de la alcalinidad*, como silicatos y carbonatas; *blanqueantes* del tipo de *liberadores de oxígeno*, normalmente perborato sódico (hasta el 25%); también pueden contener *tensoactivos catiónicos* (como suavizante), *cargas inorgánicas*, normalmente sulfato sódico, y otros componentes minoritarios como son *activadores del perborato*, *agentes anti-rredeposición*, *perfumes*, *blanqueantes ópticos*, *antiespumantes*, *conservantes*, etc. (pH = 10-11,5).

## TOXICIDAD

Se comportan como irritantes de piel y mucosas, incluso pueden producir lesiones cáusticas en caso de contacto prolongado con superficies húmedas. Forman espuma que, en caso de aspiración, puede ser causante de neumonitis química.

En caso de *ingestas masivas* puede existir una disminución de los niveles de iones en sangre, debido a los secuestrantes que presentan en su composición. También el ácido bórico, liberado a partir del perborato, al ser absorbido puede ocasionar efectos sistémicos diversos a nivel de piel, riñón y SNC.

## CLÍNICA

*Contacto cutáneo.* Irritación de la piel. En caso de contacto prolongado, en zonas especialmente sensibles, puede producir lesiones cáusticas.

*Contacto ocular.* Fuerte irritación de la mucosa ocular con conjuntivitis. El contacto prolongado del producto puro puede producir lesiones corneales.

*Ingestión.* En *ingestas pequeñas* producen irritación gastrointestinal con náuseas, vómitos, pirosis y dolor abdominal. A veces pueden causar lesiones cáusticas localizadas, principalmente, en labios y cavidad bucal. Los vómitos pueden ser responsables de neumonitis secundaria a la aspiración de espuma a pulmón.

Si la *ingesta ha sido elevada* la sintomatología se caracteriza por disfagia, dolor retroesternal y sialorrea; síntomas que podrían deberse a lesiones cáusticas en tracto digestivo. Pueden presentarse hipotensión, hipomagnesemia, hipocalcemia, cuadros de tetania, alteraciones cardíacas y renales. En casos excepcionales, en los que la ingesta ha sido superior a 1 g/kg de peso, 3-5 días después de la ingestión del producto puede aparecer insuficiencia renal y dermatitis exfoliativa como consecuencia de la absorción del ácido bórico.

## TRATAMIENTO

*Contacto cutáneo.* Lavar las zonas expuestas con agua abundante y jabón neutro. Tratar las lesiones como quemaduras térmicas.

*Contacto ocular.* Lavar los ojos con agua durante 15 min, manteniendo el párpado abierto para que el líquido arrastre los restos del detergente. El lavado se finaliza utilizando suero fisiológico durante los últimos cinco minutos. Instilar unas gotas de Fluotest® y someter al paciente a observación oftalmológica con tratamiento sintomático de las lesiones.

*Ingestión.* En caso de *ingesta de pequeña cantidad*: Administrar un anti-espumante: 1-5 ml de dimeticona disueltos en agua, o bien 1-2 cucharadas, tamaño café, de aceite de cocina. A continuación administrar líquidos albumino-

sos como diluyente y protector de la mucosa gástrica. Vigilar función respiratoria *a posteriori* —realizando una radiografía de tórax en caso de vómitos, tos o fiebre— para descartar y, en su caso, tratar una posible neumonitis.

En caso de *ingesta elevada*, si el paciente presenta sialorrea, pirosis y/o disfagia, realizar endoscopia e instaurar el tratamiento en función de los resultados obtenidos.

Si clínicamente no hay lesiones en mucosa digestiva, después de administrar un antiespumante debe aspirarse el contenido gástrico y a continuación realizar lavado gástrico, con intubación traqueal para evitar la aspiración a vías aéreas, utilizando como líquido de lavado una solución de dimeticona (20 ml/l de solución de lavado). Administrar por la misma sonda carbón activado (0,5 g/kg de peso).

Vigilar el equilibrio ácido-base. Monitorizar niveles en sangre de calcio y magnesio, administrando en caso necesario sales solubles de estos iones, como: gluconato calcico y pidolato o sulfato magnésico, vía oral o iv.

Vigilar función cardíaca, renal y respiratoria, instaurando el tratamiento sintomático en función de la clínica del intoxicado.

## CONTRAINDICACIONES

No provocar el vómito ni realizar lavado gástrico, excepto en las condiciones expuestas. No administrar neutralizantes químicos. No administrar purgantes.

## 2.4. Productos para el prelavado

Se comercializan productos que facilitan la eliminación de manchas en la ropa antes de proceder al lavado de las mismas con los detergentes convencionales. La composición tipo se formula con *tensoactivos no iónicos y aniónicos* y jabones en proporción que puede llegar a ser del 35%; también pueden contener *glicoles y secuestrantes*.

## TOXICIDAD, CLÍNICA Y TRATAMIENTO

Es similar a lo que ya indicamos para los tensoactivos aniónicos y no iónicos (ver apartados correspondientes). Únicamente en caso de ingestas muy elevadas, poco probables, habría que considerar el resto de los componentes.

## 2.5. Suavizantes de ropa

Su principal componente son los *tensoactivos catiónicos* (5-20%, según sean suavizantes normales o concentrados) y, en proporciones muy bajas e irrelevantes desde el punto de vista toxicológico, pueden contener *tensoactivos no iónicos, alcohol isopropílico, perfumes, conservantes y colorantes*. Su pH varía entre 3-5.

### TOXICIDAD

Su toxicidad se debe a los tensoactivos catiónicos (ver apartado *Tensoactivos catiónicos*), teniendo en cuenta que los tensoactivos que se utilizan en este caso tienen al menos dos radicales de cadena larga sustituyendo a dos hidrógenos del grupo amino, originando compuestos poco absorbibles, por lo que no suele aparecer sintomatología sistémica en estas intoxicaciones.

### CLÍNICA

La clínica por intoxicación con suavizantes de ropa corresponde a la que se desarrolló en el estudio de los tensoactivos catiónicos. Los síntomas sistémicos expuestos sólo se manifestarán en caso de ingesta muy elevada.

### TRATAMIENTO

El tratamiento a instaurar es el expuesto para los tensoactivos catiónicos.

## 2.6. Aditivos blanqueantes de ropa

Se utilizan dos tipos de blanqueantes de ropa:

- *Blanqueantes a base de hipoclorito*. Son las llamadas *lejías neutras*. Se utilizan como blanqueantes de ropa blanca. Están constituidas por una solución de *hipoclorito sódico* de 40-60 g  $\text{Cl}_2/\text{l}$  (aproximadamente 5% de hipoclorito sódico), además del 0,5% de *hidróxido sódico* (pH = 11-12).
- *Blanqueantes a base de liberadores de oxígeno*. Se utilizan como blanqueantes de ropa de color. En medio doméstico se emplean dos tipos de productos que difieren en su forma de presentación y en su composición.

En primer lugar, en forma *líquida* están las vulgarmente denominadas *lejías para ropa de color*. Están constituidas por *peróxido de hidrógeno* (agua oxigenada) a concentraciones inferiores al 15%, junto con



*tensoactivos, estabilizantes, colorantes y perfumes*. El pH oscila entre 3-5.

Y, en segundo lugar, los productos comercializados en forma de *polvos o granulos* en los que, además de *perborato sódico*, pueden figurar *carbonatos, silicatos, secuestrantes* (fosfatos), *policarboxilatos, agentes antirredeposición, enzimas y sulfato sódico*. En algunos casos pueden contener, además, *tensoactivos* en pequeña cantidad. El pH se encuentra alrededor de 11.

## TOXICIDAD, CLÍNICA Y TRATAMIENTO

Los datos específicos sobre estos productos se desarrollan en el capítulo de *Blanqueantes*.

### 2.7. Quitamanchas

Entre los distintos productos quitamanchas, comercializados actualmente, podemos distinguir varios tipos que difieren ampliamente en su composición. En primer lugar consideramos los *quitamanchas en aerosol*, cuya composición se basa principalmente en *hidrocarburos clorados* (p. ej., cloruro de metileno y tricloroetileno); también pueden contener *hidrocarburos ligeros o aromáticos* y, como componentes minoritarios, *alcohol isopropílico, talco o sílice*.

Otro grupo es el de los *quitamanchas específicos* para eliminar manchas determinadas. Debido a su gran variedad no podemos realizar un estudio detallado de cada uno de ellos; sin embargo, vamos a resaltar los *quitamanchas para eliminar las manchas de óxido*, que reseñamos debido a su especial toxicidad.

#### 2.7.1. Quitamanchas en aerosol

### TOXICIDAD

La toxicidad de estos quitamanchas se debe a los hidrocarburos que contienen y que, aunque pueden diferir en cuanto a sus características químicas, desde el punto de vista toxicológico tienen rasgos en común. Son sustancias con una alta toxicidad, tanto por ingestión como por inhalación, presentando dosis tóxicas próximas a 1 ml/kg de peso, aunque en el caso del tricloroetileno esta toxicidad es mayor, presentando una dosis tóxica de 0,1 mg/kg de peso. Se absorben poco por vía oral. Al ser sus componentes hidrocarburos de baja viscosidad, difunden con facilidad sobre una extensa superficie y pueden causar una

neumonitis aspirativa grave. Son sustancias liposolubles, afectando a diversos órganos y sistemas, como SNC, corazón, hígado y riñón, además de comportarse como irritantes de piel y mucosas debido a su gran liposolubilidad.

## CLÍNICA

*Ingestión.* Irritación del tracto gastrointestinal con sialorrea, náuseas, vómitos, diarrea y pirosis. Alteración del equilibrio ácido-base. A los 30 minutos de la ingestión pueden aparecer alteraciones pulmonares, que se deben a la aspiración y no a la absorción gastrointestinal del producto. La aspiración puede ocurrir cuando el producto es ingerido o durante el vómito que suele aparecer tras la ingesta. La potencial aspiración depende en gran medida de la volatilidad del hidrocarburo que forme parte de la composición del quitamanchas ingerido que, como ya hemos visto, suelen ser hidrocarburos ligeros, lo que facilita la aspiración. La aparición de tos, ronquera, disnea y cianosis, serían indicadores de la aparición de una neumonitis química. Las alteraciones pulmonares pueden agravarse con la aparición de edema agudo de pulmón.

A nivel del SNC producen excitación-depresión del mismo. A nivel cardiaco inducen la sensibilización del miocardio a aminas simpaticomiméticas endógenas, con las consiguientes arritmias, taquicardia y fibrilación ventricular. A nivel hepático producen aumento de los niveles de transaminasas. También son agentes nefrotóxicos, produciendo lesión a nivel de los túbulos renales.

*Inhalación.* Aparecen alteraciones pulmonares que cursan con tos, disnea, hipersecreción, neumonitis química e incluso, cuando la exposición es prolongada, edema agudo de pulmón. Tras la inhalación importante de este tipo de productos aparece la misma sintomatología que en caso de ingestión: excitación-depresión del SNC, arritmias cardíacas, sensibilización miocárdica a las aminas biógenas, hepato y nefrotoxicidad. Esta clínica es más rápida y llamativa cuando la exposición se produce en un medio ambiente con elevada temperatura y/o poca ventilación.

*Contacto cutáneo.* Los hidrocarburos que contienen estos quitamanchas en aerosol, al ser muy liposolubles, producen irritación de la zona de contacto, apareciendo dermatitis, eritema y vesiculación.

*Contacto ocular.* Este tipo de intoxicación es relativamente frecuente al ser productos que se comercializan en forma de aerosol y pueden, accidentalmente, orientarse hacia los ojos. Aparece en estos casos dolor, conjuntivitis, lagrimeo abundante y fotofobia.

## TRATAMIENTO

*Ingestión.* En ingestas de escaso volumen se administrará un antiemético parenteral y con acción central.

En ingestas elevadas (suicidas) se recomienda inducir la emesis con ipecacuana (no mecánicamente), valorando previamente la situación clínica del paciente y descartando la presencia de irritación a nivel oral, faríngeo y esofágico. Hay que tener en cuenta que puede producirse un rápido deterioro neurológico del paciente, con convulsiones y/o depresión respiratoria, que contraindican inducir la emesis.

El lavado gástrico se reserva para casos de ingestas elevadas o suicidas, con deterioro neurológico importante y que obligan a proteger la vía aérea (intubar).

La administración de carbón activado y laxantes oleosos (aceite de parafina) no es necesaria y además este último puede favorecer la broncoaspiración y neumonía lipoidea secundaria. Administrar protectores de la mucosa gástrica tipo sucralfato o magaldrato. Mantener una dieta sin grasas animales y/o vegetales durante 12 h.

Mantener al paciente en observación durante un mínimo de 6 h. Vigilar la función respiratoria (radiografía de tórax y niveles de gases en sangre arterial); el tratamiento de estas alteraciones será sintomático, manteniendo una adecuada ventilación del paciente. El broncoespasmo se trata con salbutamol inhalado o por vía subcutánea. Monitorizar la función cardíaca, hepática y renal durante 72 h en caso de objetivar alteraciones.

*Inhalación.* La primera medida es sacar al paciente del ambiente contaminado y situarlo en un lugar al aire fresco. Monitorizar la función respiratoria y cardíaca. Instaurar tratamiento sintomático de las alteraciones observadas.

*Contacto cutáneo.* Lavado abundante con agua y jabón neutro, seguido de un tratamiento sintomático de las lesiones, evitando nuevas exposiciones.

*Contacto ocular.* Lavar con agua templada o mejor suero fisiológico, en arrastre, durante 20-30 min manteniendo los párpados abiertos mientras se realiza esta operación. En caso de que las molestias continúen (dolor, lagrimeo y/o fotofobia) será necesaria la valoración oftalmológica, seguida del tratamiento sintomático adecuado.

## CONTRAINDICACIONES

No administrar sustancias grasas (recordar que la leche y derivados contienen grasas en cantidad importante). No administrar aminas simpaticomiméticas.

### 2.7.2. Quitaoxidos

Son productos especialmente indicados para eliminar manchas de óxido de la ropa. Están formulados fundamentalmente por *ácido oxálico*.

## TOXICIDAD

Se comportan como agentes cáusticos; además pueden producir hipocalcemia grave y lesión renal al formar con el calcio cristales de oxalato calcico.

## CLÍNICA

*Ingestión.* Como ácido cáustico va a producir dolor urente en boca, epigastalgia, vómito hemático, melenas y perforación visceral. Además cursa con hipocalcemia, fasciculaciones y temblores musculares, cuadros de tetania, convulsiones y alteraciones cardíacas. A nivel renal produce oliguria, hematuria y anuria.

*Contacto cutáneo.* Como otros agentes cáusticos produce quemaduras.

*Contacto ocular.* Conjuntivitis, fotofobia, lagrimeo y, en casos graves, necrosis corneal.

## TRATAMIENTO

*Ingestión.* Por las características toxicodinámicas específicas del ácido oxálico, el tratamiento —en caso de ingesta— difiere del protocolo recomendado en el capítulo de *Cáusticos (Ácidos cáusticos)*. En este caso, se estima recomendable administrar leche albuminosa, como diluyente y protector de la mucosa, y gluconato calcico con el fin de restaurar la calcemia. La dosis a administrar será de 100 ml de gluconato o lactato calcico al 10% por vía oral; por vía iv se utilizan dosis de 0,1-0,2 ml/kg, hasta 10 ml/bolus de una solución al 10%, hasta la normalización de los niveles séricos de calcio (la administración se realizará lentamente).

Si la sintomatología del paciente hace pensar que existan lesiones en la mucosa (véase capítulo *Cáusticos (Ácidos cáusticos)*), realizar endoscopia y actuar consecuentemente.

Es necesaria la monitorización continua de la función renal ya que se forma oxalato calcico que produce alteraciones renales. Mantener una buena hidratación. En caso de lesión renal se puede recurrir a la diálisis peritoneal y/o hemodiálisis.

Precisa realizar y mantener monitorización cardiaca en caso de trazado patológico.

*Contacto cutáneo.* Lavar al paciente con agua y jabón abundante y realizar el tratamiento sintomático de las lesiones.

*Contacto ocular.* Lavar con agua templada o suero fisiológico, en arrastre, durante 15-20 min, manteniendo el párpado abierto; revisión oftalmológica y tratamiento sintomático.

## 2.8. Apresto

Están constituidos por *almidón o polímeros* en proporción del 5%, y otros componentes en muy baja concentración, como: *silicona, conservantes, hidrotropos, perfume*, etc. Se presentan normalmente en forma de aerosoles, utilizando como propelente butano o mezclas de butano y propano.

### TOXICIDAD

No son productos tóxicos. Pueden comportarse como compuestos ligeramente irritantes de mucosas.

### CLÍNICA

En caso de *con tacto ocular o ingestión* pueden producir irritación ligera de mucosas, con conjuntivitis o ligeros trastornos gastrointestinales, según la vía de entrada.

### TRATAMIENTO

*Contacto ocular.* Lavado ocular con agua o suero fisiológico, durante 15 min, manteniendo el párpado abierto para permitir el arrastre del producto. Si la irritación persiste se aplicará tratamiento sintomático de las alteraciones existentes.

*Ingestión.* No inducir el vómito. Vigilar función respiratoria instaurando tratamiento sintomático.

### CONTRAINDICACIONES

No provocar el vómito.

## 3. PRODUCTOS PARA LA LIMPIEZA GENERAL DE SUPERFICIES DURAS

### 3.1. Friegasuelos

Los limpiasuelos suelen presentarse en forma de líquidos, en cuya composición aparecen *tensoactivos no iónicos y/o amónicos* en una proporción que puede llegar hasta el 10%; algunos contienen *tensoactivos catiónicos*, en pequeña proporción, como desinfectantes. También forma parte de su formulación una *solución hidroalcohólica*, normalmente alcohol isopropílico, etílico o

glicoles, hasta el 5%, y pueden tener otros componentes minoritarios como *sequestrantes*, *carbonates*, *hidrotropos*, *perfumes*, *colorantes* y *conservantes*. Algunos friegasuelos llevan una pequeña cantidad de *amoníaco*, *aceite de pino*, etc. El pH oscila entre 8 y 9.

Hasta hace poco tiempo algunos friegasuelos contenían, como solución alcohólica, alcohol metílico a concentraciones bajas (hasta el 5%); actualmente existe una tendencia a promover su eliminación. No obstante, es importante confirmar este dato contactando con el Servicio de Información Toxicológica, ya que en caso de estar presente habrá que tenerlo en cuenta en el tratamiento.

## TOXICIDAD

La toxicidad de estos productos se debe a los tensoactivos que aparecen en su composición. Habrá que tener en cuenta la presencia de derivados hidroalcohólicos, aunque al encontrarse en proporción pequeña no es de esperar una sintomatología específica de este tipo de productos, excepto en ingestas elevadas en las que podría aparecer depresión del SNC.

## CLÍNICA

La clínica se debe fundamentalmente a los tensoactivos que contiene (véase apartado *Tensoactivos aniónicos*). En caso de *ingesta elevada* podría aparecer depresión del SNC, acidosis metabólica y afectación renal y cardíaca, sobre todo en el caso de contener glicoles.

## TRATAMIENTO

El tratamiento, básicamente, es el mismo que el expuesto en el caso de ingestión de tensoactivos aniónicos, realizando la dilución posterior a la administración del antiespumante con líquidos azucarados (agua o zumos con azúcar), con el fin de disminuir o evitar la hipoglucemia que podría aparecer debida a los alcoholes que contienen.

En caso de *ingesta elevada* (superior a 50 ml) estaría indicado realizar lavado gástrico, administrando previamente 1-5 ml de dimeticona y utilizando un líquido de lavado que contenga el antiespumante (20 ml/l de dimeticona). Vigilar el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base. Monitorizar los niveles de calcio iónico sérico. El resto del tratamiento será sintomático.

## CONTRAINDICACIONES

Al igual que con todos los productos que forman espuma, no se debe inducir el vómito. Si se considera necesario realizar un lavado gástrico siempre se procederá según lo expuesto con anterioridad.

### 3.2. Limpiahogares

Los limpiahogares o productos indicados para la limpieza general de la casa presentan en su composición *tensoactivos amónicos y/o no iónicos* hasta un 10-20%; también suele formar parte de su composición una *solución hidroalcohólica* a base de alcoholes (sobre todo alcohol isopropílico) o glicoles (0-10%). En algunos casos llevan *secuestrantes, carbonatos, urea e hipoclorito sódico*, además de otros componentes minoritarios como *colorante, hidrotropos, amoniaco, perfumes, espesantes y conservantes*. El pH oscila entre 6-10.

#### TOXICIDAD, CLÍNICA Y TRATAMIENTO

Es similar a la explicada anteriormente para los limpiasuelos, ya que la toxicidad se debe a los tensoactivos. En caso de ingesta elevada se tendrán en cuenta los alcoholes o glicoles que forman parte de su composición.

### 3.3. Limpiadores con abrasivo

Su composición tipo es la siguiente: *abrasivo* [normalmente se utiliza carbonato calcico o sílice en proporción elevada (alrededor del 90%)], *tensoactivos amónicos, carbonato sódico, silicatos y liberadores de cloro* (los más utilizados son sales del ácido dicloroisocianúrico o tricloroisocianúrico), *perfumes y colorantes*. Su pH oscila entre 10 y 11. Se comercializan en forma de polvos o cremas viscosas; en este último caso la concentración de abrasivo es menor (30-60%).

#### TOXICIDAD

El abrasivo no presenta toxicidad, se comporta únicamente como ligero irritante de mucosas. La toxicidad del producto se debe al resto de los componentes, fundamentalmente a los tensoactivos aniónicos y al efecto irritante de los liberadores de cloro, carbonato sódico y/o silicatos presentes en su composición.

#### CLÍNICA

La clínica que aparece en caso de intoxicación con este tipo de productos es la referida para el caso de intoxicaciones con tensoactivos aniónicos, teniendo en cuenta que la acción irritante sobre piel y mucosas es superior debido al resto de los componentes que forman parte de su formulación.

## TRATAMIENTO

*Contacto cutáneo.* En caso de sensibilización realizar el lavado de la zona expuesta con agua abundante y evitar en lo sucesivo el contacto con el producto. El tratamiento de las lesiones será sintomático.

*Contacto ocular.* Lavar los ojos con suero fisiológico, en arrastre, durante 10-15 min. Normalmente este tratamiento es suficiente, pero si continuasen las molestias se instaurará un tratamiento sintomático.

*Ingestión.* No provocar el vómito ni realizar lavado gástrico. Administrar un antiespumante, como dimeticona (1-5 ml diluidos en agua) o aceite vegetal (1-2 cucharadas, tamaño café), con el fin de evitar la formación de espuma; a continuación diluir con agua o, mejor, con leche. Vigilar la función respiratoria si han existido vómitos o si aparece tos y/o fiebre y practicar una radiografía de tórax para despistar una posible neumonitis química.

En caso de *ingesta elevada* (superior a 50 ml) estaría indicado realizar aspiración gástrica, administrando previamente 1-5 ml de dimeticona y utilizando un líquido de lavado que contenga el antiespumante (dimeticona: 20 ml/l). Vigilar el equilibrio hidroelectrolítico que podría estar alterado debido a la pérdida de líquidos. El resto del tratamiento será sintomático.

## CONTRAINDICACIONES

Igual que para el resto de los productos que contienen tensoactivos aniónicos, no se debe provocar emesis ni realizar lavado gástrico debido al peligro de aspiración de espuma a pulmón durante el proceso de lavado. En caso de ingesta elevada se puede realizar lavado gástrico, siempre en las condiciones expuestas en el tratamiento recomendado para la exposición a tensoactivos aniónicos.

### 3.4. Limpiacristales y multiusos

Se componen fundamentalmente de soluciones hidroalcohólicas, normalmente *alcohol isopropílico o etílico* (hasta el 30%) y otros componentes minoritarios como *tensoactivos amónicos y no iónicos, glicoles, perfumes, colorantes y conservantes*; pueden llevar además *amoníaco* (pH = 8-10).

## TOXICIDAD

Se debe al alcohol isopropílico, que presenta una toxicidad similar al alcohol etílico. La dosis letal se calcula en 240 ml. Se han publicado estudios en los que aparece sintomatología con ingestas de 20 ml. En alcohólicos existe tolerancia cruzada entre el alcohol etílico y el alcohol isopropílico.



## CLÍNICA

*Contacto cutáneo.* Al tener un efecto disolvente de los lípidos naturales de la piel produce irritación de la zona de contacto.

*Contacto ocular y exposición a los vapores.* Síntomas de irritación ocular con enrojecimiento y conjuntivitis.

*Ingestión.* Si la *ingesta* ha sido de *pequeña cantidad* no suele aparecer ninguna sintomatología. En caso de *ingesta elevada* aparece un cuadro característico de intoxicación etílica: depresión del SNC, hipotensión, náuseas, vómitos persistentes, dolor abdominal, narcosis, arreflexia, depresión respiratoria y oliguria.

## TRATAMIENTO

*Contacto cutáneo.* Lavar la zona expuesta con agua abundante y jabón neutro.

*Contacto ocular.* Lavar los ojos con agua o suero fisiológico en arrastre, manteniendo el párpado abierto, durante 10-15 minutos. Si continúan las molestias instaurar tratamiento sintomático.

*Ingestión. Ingesta escasa-*, dilución con líquidos azucarados (agua, zumos de frutas).

En caso de *ingesta elevada-*, el alcohol isopropílico, a diferencia del etílico, completa su absorción en 2 horas, motivo por el cual, en caso de ingestas importantes, se puede y debe realizar el lavado gástrico dentro de este periodo de tiempo. El lavado gástrico se puede realizar con una suspensión de carbón activado (10 g/l de líquido de lavado), aunque el efecto adsorbente es pobre. Administrar magaldrato oral. Vigilar los niveles sanguíneos de glucosa y administrar, en caso necesario, glucosa iv. Mantener el equilibrio hidroelectrolítico. Si apareciese depresión respiratoria administrar oxígeno. Vigilar función renal. En casos graves (hipotensión acentuada, coma y niveles de isopropanol en sangre mayores de 400 mg/dl) puede ser útil la hemodiálisis.

### 3.5. Desinfectantes generales

Como desinfectantes generales se suelen utilizar, fundamentalmente, dos tipos de productos: unos con *liberadores de cloro* y otros que contienen *tensoactivos catiónicos*.

#### 3.5.1. Desinfectantes generales a base de liberadores de cloro

Se pueden utilizar productos, normalmente líquidos, a base de *hipoclorito sódico* (véase capítulo *Blanqueantes*). Un segundo grupo está formado por

aquellos comercializados en forma de polvo y que contienen *sales de los ácidos dicloroisocianúrico o tricloroisocianúrico*. Su toxicidad se desarrollará más adelante en el apartado de desinfectantes del WC a base de liberadores de cloro.

### 3.5.2. Desinfectantes generales a base de tensoactivos catiónicos

Algunos desinfectantes —de utilización doméstica— de suelos y cuartos de baño, así como de servicios públicos (piscinas, vestuarios, etc.), contienen como principio activo *cloruro de benzalconio*. Se trata de un tensoactivo catiónico, cuya fórmula general es: cloruro de alquil-dimetil-bencil-amonio. Su toxicidad, clínica en caso de intoxicación y tratamiento se desarrolla en este mismo capítulo, en el apartado de tensoactivos catiónicos.

## 4. PRODUCTOS PARA ABRILLANTAR Y ENCERAR SUPERFICIES DURAS

### 4.1. Cera para suelos duros

Los productos denominados pulimentos autobrillantes, ceras emulsionadas o laviceras, están constituidos por *polímeros acrílicos* (puede llegar al 50%), *ceras* de carnauba, de montana, microcristalina o polietilénica (hasta 20%) y otros componentes minoritarios, como *plastificantes*, *humectantes*, *tensoactivos no iónicos* (también pueden ser *tensoactivos catiónicos* si se busca, además, un efecto desinfectante), *amoniaco*, *perfume* y *colorantes*.

#### TOXICIDAD

En general son productos poco tóxicos, se comportan como irritantes de piel y mucosas, presentando un efecto laxante tras la ingestión de cantidades importantes.

#### CLÍNICA

En caso de ingesta muy elevada puede producir síntomas gastrointestinales, caracterizados por náuseas, vómitos y diarreas que pueden aparecer 1-3 días después de la ingesta. Si la diarrea es intensa habrá pérdida de electrolitos. La aspiración a pulmón puede ocasionar neumonitis química.

## TRATAMIENTO

Obviamente, no se debe provocar el vómito ni tampoco se deben utilizar cárticos. El carbón activado sólo se utilizará en casos de ingestas masivas. Mantener el equilibrio hidroelectrolítico y administrar líquidos ricos en sales minerales. Vigilar la función respiratoria y controlar la posible aparición de neumonitis química por aspiración. El resto del tratamiento es sintomático y de mantenimiento.

## CONTRAINDICACIONES

No provocar el vómito ni realizar lavado gástrico. No administrar catárticos. Si la ingesta ha sido pequeña no parece conveniente la utilización de carbón activado, debido al poder emetizante de éste. No administrar alimentos sólidos mientras persista la diarrea.

### 4.2. Cristalizadores de suelos duros

Los *cristalizadores de suelos* (a veces también se les denomina de forma equivocada *abrillantadores de suelos*) son productos muy utilizados en medio industrial, en hoteles, restaurantes y grandes superficies de mármol y terrazo, para el mantenimiento y cristalización de estos suelos. En estos casos son manipulados por profesionales que, en teoría, conocen la peligrosidad del producto. En medio doméstico se utilizan mucho menos, pero debido a su toxicidad queremos resaltarlos en este capítulo. Se utilizan, sobre todo, en zonas donde a lo largo de todo el año tienen temperaturas elevadas, donde los hogares tienen suelos duros (terrazo o mármol), en vez de suelos de parquet o moquetas característicos de zonas más frías.

La composición de estos productos está basada en *fluosilicato de magnesio*, a concentraciones que pueden llegar a ser del 30%, *ceras* (10%) y agua (pH = 2-3).

## TOXICIDAD

Son productos muy tóxicos. El fluosilicato de magnesio actúa de la misma forma que los fluoruros y es altamente corrosivo para piel y mucosas. Libera en el estómago una elevada cantidad de iones flúor, que quelan el calcio y magnesio sanguíneo por acción directa sobre las glándulas paratiroides. Actúa también inhibiendo las esterasas y enzimas de la glucólisis endocelular.

La dosis letal de fluoruros es de 30 mg/kg. Sin embargo, la ingestión de una pequeña cantidad de un cristalizador de suelos, tal como 2 ml, puede ser letal para un niño de 2 años.

## CLÍNICA

*Inhalación.* Fuerte irritación de vías aéreas. Tos, disnea, cianosis, hipersecreción bronquial, broncoespasmo, obstrucción de vías aéreas, neumonitis química, traqueobronquitis y edema pulmonar.

*Contacto cutáneo.* Lesiones cáusticas en piel, produciendo eritema, dolor y lesión tisular profunda, de cicatrización muy lenta.

*Contacto ocular.* Erosión corneal. Lesión ocular grave.

*Ingestión.* La ingestión en niños pequeños, aunque sea de escasa cantidad, debe considerarse como potencialmente letal. Lesiones cáusticas en el tracto digestivo, vómitos, gastritis hemorrágica, hipersialorrea, epigastralgia, dolor abdominal, melenas, hipotensión arterial que conduce al *shock*. Acidosis metabólica. Hipocalcemia e hipomagnesemia graves; arritmias ventriculares y parada cardíaca secundaria a la hipocalcemia e hipomagnesemia. Puede observarse hiperkaliemia que facilita la producción de arritmias inducidas por fluoruros. Trastornos neuromusculares: astenia, parestesias, hipoestesia, arreflexia, mialgias, hipertonía y convulsiones.

Estenosis esofágica como secuela postingesta.

## TRATAMIENTO

*Contacto cutáneo.* Quitar las ropas contaminadas y lavar rápidamente la zona expuesta con agua abundante y jabón neutro; se recomienda la administración de gel de gluconato calcico y pomada de óxido de magnesio de forma alternativa. Debe considerarse la conveniencia de realizar infiltraciones con gluconato calcico. Tratar las lesiones como quemaduras térmicas, teniendo en cuenta que cicatrizan lentamente. Es necesario monitorizar los niveles de calcio sanguíneo ya que se absorbe a través de la piel, pudiendo ocasionar hipocalcemia e hipomagnesemia.

*Contacto ocular.* Lavar los ojos rápidamente con agua tibia o, mejor, suero fisiológico en arrastre, durante 20-30 min. Es importante mantener el párpado abierto para eliminar el producto, lo que en ocasiones hace necesario instilar 1-2 gotas de lidocaína al 1-2%. El lavado se completa con la irrigación ocular con gotas de gluconato calcico al 1%. Si la irritación, dolor, lagrimeo o fotofobia persisten, se hace necesario el estudio oftalmológico de las posibles lesiones e instaurar el tratamiento sintomático pertinente.

*Ingestión.* Es necesario actuar con rapidez. No provocar el vómito. A diferencia del tratamiento general por ingesta de ácidos cáusticos, en este caso se debe administrar leche albuminosa a pequeños sorbos previa administración de un antiemético potente. Tras examen ORL y si no existe lesión en la mucosa digestiva (valorada por la clínica), se puede considerar la aspiración nasogástrica si la ingesta es reciente. En este caso se puede realizar lavado gástrico (sondaje

nasogástrico) con sales de calcio (gluconato calcico); con este proceder, y valorando el riesgo/beneficio de la técnica, se pretende evitar una grave intoxicación sistémica por fluoruros (por absorción desde estómago), teniendo en cuenta que el riesgo potencial de perforación digestiva está minimizado en los primeros 90 minutos postingesta.

Monitorizar los niveles séricos de calcio iónico y administrar gluconato calcico: 0,1-0,2 ml/kg, máximo 10 ml/bolus de una solución al 10% iv, lenta; repetir la administración si es necesario.

Vigilar la magnesemia y corregir los niveles con sulfato magnésico (2 g en adultos y 25-50 mg/kg en niños).

Monitorización continua de la función cardiaca.

La hemodiálisis puede ser efectiva en casos graves.

El resto del tratamiento será sintomático y de mantenimiento.

### 4.3. Cera para suelos de madera

Los productos comercializados actualmente y cuyo fin es el encerado de suelos de madera suelen presentar dos composiciones diferentes. Un grupo constituido por *polímeros*, a concentraciones del 30-50%, *ceras* (10-30%), *componentes hidroalcohólicos*, como *alcohol isopropílico* o *glicoles* (10%), y otros componentes minoritarios, como *plastificantes*, *resinas*, *tensoactivos*, *humectantes*, *perfumes* y *colorantes*. En este caso, la toxicidad es similar a la ya explicada en el caso de las ceras para suelos duros. Son productos, en general, poco tóxicos, con los que en caso de ingesta elevada pueden aparecer trastornos gastrointestinales, con el consiguiente desequilibrio hidroelectrolítico, y posibles alteraciones pulmonares por aspiración a pulmón.

Un segundo grupo de productos para el encerado de suelos de madera es el compuesto, fundamentalmente, por *hidrocarburos alifáticos* y *ceras*. En este caso la toxicidad es debida, especialmente, a los hidrocarburos alifáticos que forman parte de su composición.

## TOXICIDAD

Los hidrocarburos son sustancias con una alta toxicidad, tanto por ingestión como por inhalación, presentando dosis tóxicas de alrededor de 1 ml/kg de peso. Normalmente se utilizan hidrocarburos de baja viscosidad que posibilitan su difusión, con facilidad, sobre una extensa superficie, y son responsables de una grave neumonía aspirativa.

En general, se absorben poco por vía oral. Son sustancias liposolubles que afectan a diversos órganos y sistemas, como el SNC, corazón, hígado y riñón, además de comportarse como irritantes de piel y mucosas.

## CLÍNICA

*Ingestión.* Irritación del tracto gastrointestinal con sialorrea, náuseas, vómitos, diarrea y pirosis. Alteración del equilibrio ácido-base. A los 30 minutos de la ingestión pueden aparecer alteraciones pulmonares que se deben a la aspiración y no a la absorción gastrointestinal del producto. La aspiración puede ocurrir cuando el producto es ingerido o durante el vómito postingesta. La potencial aspiración depende, en gran medida, de la volatilidad del hidrocarburo que forme parte de la composición del producto ingerido. Como ya hemos visto, suelen ser hidrocarburos ligeros, lo que facilita la aspiración. La aparición de tos, ronquera, disnea y cianosis serían indicadores potenciales de la aparición de una neumonitis química. Las alteraciones pulmonares pueden agravarse con la aparición de un edema pulmonar agudo.

A nivel del SNC producen excitación/depresión del mismo. A nivel cardíaco sensibilizan el miocardio a las aminas simpaticomiméticas endógenas, dando lugar a arritmias, taquicardia y fibrilación ventricular. A nivel hepático producen un aumento en los niveles de transaminasas. Presentan nefrotoxicidad, produciendo lesión a nivel de los túbulos renales.

*Inhalación.* Aparecen alteraciones pulmonares que cursan con tos, disnea, hipersecreción, neumonitis química e incluso, cuando la exposición es prolongada, edema agudo de pulmón.

Tras la inhalación intensa de este tipo de productos aparece la misma sintomatología que en el caso de su ingestión: excitación/depresión del SNC, arritmias cardíacas, hepato y nefrotoxicidad.

*Contacto cutáneo.* Los hidrocarburos, al ser muy liposolubles, producen irritación de la zona de contacto, apareciendo dermatitis vesiculo-eritematosa.

*Contacto ocular.* Conjuntivitis, fotofobia, dolor y lagrimeo constante.

## TRATAMIENTO

Hay que diferenciar el tipo de producto según su composición para seguir el tratamiento adecuado. En caso de tratarse del primer grupo de productos, exento de hidrocarburos alifáticos, el tratamiento es idéntico al comentado para las intoxicaciones por cera para suelos duros.

Si la formulación contiene hidrocarburos alifáticos, debe seguirse el siguiente protocolo:

*Ingestión.* Inicialmente, el interés médico debe centrarse en la valoración de la función respiratoria por el distrés respiratorio que puede producirse y que requiere la administración de oxígeno y aspiración de secreciones. El broncoespasmo se trata con broncodilatadores.

En casos de depresión del SNC es prioritario asegurar una buena oxigenación para revertir la hipoxia-anoxia a nivel central.

Tras estabilizar al paciente, se plantea la necesidad —o no— de evacuar el contenido gástrico en función de la posible absorción gastrointestinal de la sustancia, teniendo en cuenta lo siguiente:

- El vómito —espontáneo o inducido— conlleva un elevado riesgo de broncoaspiración.
- La broncoaspiración es más frecuente cuando se realiza lavado gástrico que al inducir la emesis con ipecacuana.
- El volumen ingerido no se correlaciona directamente con la afectación pulmonar (ni en calidad ni en intensidad).
- En general, la ingesta de cantidades pequeñas (etiología accidental), inferiores a 1 ml/kg, no suelen precisar medidas evacuantes.
- En caso de realizar lavado gástrico es obligatorio proteger las vías aéreas intubando al paciente y colocando manguito endotraqueal o mascarilla laríngea.
- La toxicidad sobre pulmón o sobre SNC no es debida a la absorción GI.

En caso de ingestas mínimas se aconseja utilizar, de forma precoz, un antiemético con acción rápida y a nivel central.

Sin embargo, en caso de ingestas elevadas se plantea inducir el vómito de forma precoz, con ipecacuana (nunca mecánicamente). Previamente hay que valorar la situación clínica del paciente, descartando la presencia de irritación a nivel de la cavidad oral, faringe o esófago; hay que tener en cuenta que puede producirse un deterioro neurológico rápido con convulsiones, acompañado —o no— por depresión respiratoria, que contraindicarían la inducción de la emesis.

Las indicaciones para realizar el lavado gástrico (sonda nasogástrica) se reservarán para aquellas situaciones donde se aprecia un rápido deterioro clínico (pacientes somnolientos, estuporosos, etc.), cuando tras administrar ipecacuana no se consigue una cantidad suficiente de vómito y en casos donde se asiste a un intento autolítico y, por tanto, la cantidad ingerida se considera como elevada. La indicación del lavado gástrico implica que debe realizarse de forma rápida. Si se cuenta con los medios adecuados se realizará el lavado gástrico con protección de vías aéreas; en caso contrario habrá que valorar el riesgo que supone este método, la posibilidad de derivarlo a un centro de referencia y el tiempo que se invierte en el transporte.

La administración de carbón activado no tiene lugar en este tipo de intoxicación ya que la afinidad del carbón activado por los hidrocarburos es mínima.

Siempre se utilizarán purgantes salinos, tipo sulfato sódico y magnésico, y nunca catárticos oleosos con la idea de aumentar la viscosidad del agente (p. ej., petrolato líquido, aceite de parafina), ya que pueden favorecer la broncoaspiración y subsiguiente neumonía lipoidea. Hay que tener en cuenta que

estas mismas sustancias tienen *per se* un efecto catártico, que no debe ser anulado, y que pueden ser responsables de una proctitis química en su eliminación.

Es importante mantener una dieta exenta de grasas en las 24 h siguientes a la ingesta para disminuir en lo posible los factores que favorecen la absorción.

Debe realizarse radiología torácica de control. Esta prueba debe repetirse en caso de presentar vómitos o de realizar otro tipo de medidas evacuantes, con objeto de descartar una posible neumonitis química; se precisa un tiempo de espera, para obtener una placa demostrativa del daño causado, de 6 h. La necesidad de realizar un estudio radiológico es cuestionable en el caso de pacientes asintomáticos o que se mantienen asintomáticos tras varias horas de observación postingesta; tiene más valor pronóstico el estado clínico del paciente que el radiológico, y, por otro lado, es raro que se presenten síntomas de forma tardía.

La broncoaspiración, con subsiguiente irritación del árbol bronquial, puede dar lugar a edema agudo de pulmón tras un periodo de latencia variable, entre 24-72 h, que en teoría podría prevenirse administrando dosis elevadas de corticoides (hasta 1 g de metilprednisolona) y que requiere controlar el balance de líquidos para no sobrecargar la circulación menor. Además, hay que procurar una buena ventilación y oxigenación, valorando los gases arteriales que nos marcarán la necesidad de mantener el oxígeno o pasar a técnicas de ventilación con presión positiva tele-espiratoria o presión positiva continua. Los antibióticos se pautarán sólo en caso de evidenciar infección y no de forma profiláctica.

Las medidas de eliminación renal o extrarrenal no son eficaces.

Conviene recalcar que los corticoides no han demostrado su utilidad a nivel profiláctico o terapéutico, aunque se usan en casi todos los casos de forma empírica, hecho que debiera evitarse. Los antibióticos no tienen aplicación cuando se indican con fines profilácticos, y es un error de prescripción que se comete, igualmente, de forma bastante rutinaria. La indicación del antibiótico se limita a casos demostrados de neumonía bacteriana, leucocitosis o fiebre persistente que no cede en 48 h y/o radiología con infiltrados pulmonares acentuados.

En determinadas circunstancias se precisa realizar monitorización ECG ya que los hidrocarburos pueden ser arritmogénicos. En caso de observar irregularidades en el trazado del ECG debe evitarse el uso de aminas simpaticomiméticas ya que disminuyen el umbral arritmogénico.

Las convulsiones se tratan con diazepam; en caso necesario se valorará el empleo de fenitoína.

**Inhalación.** La primera medida es sacar al paciente del ambiente contaminado y situarlo en un lugar al aire fresco. Monitorizar la función respiratoria y cardiaca, instaurando tratamiento sintomático de las alteraciones observadas.

El broncoespasmo se trata con broncodilatadores, tipo salbutamol, inhalados o por vía subcutánea; se contraindica la adrenalina. Facilitar un ambiente



húmedo. En caso necesario, canalizar una vía venosa. La intubación se hace necesaria cuando la eficacia de la ventilación es claramente insuficiente. Si se observa depresión del SNC es prioritario asegurar una oxigenación adecuada para revertir la hipoxia-anoxia a nivel central.

La sintomatología pulmonar puede presentarse tras un cierto período de latencia, por lo que puede ser precisa la observación clínica en el centro asistencial hasta 24 h postexposición.

*Contacto cutáneo.* Lavado abundante con agua y jabón neutro, seguido de tratamiento sintomático.

*Contacto ocular.* Lavar con agua templada en arrastre, durante 20 min, manteniendo los párpados abiertos para favorecer la eliminación del tóxico; el lavado se finalizará empleando suero fisiológico. En el caso de que las molestias continúen será necesaria la revisión oftalmológica del paciente e instaurar tratamiento sintomático.

## CONTRAINDICACIONES

No permitir la ingesta de sustancias grasas (recordar que la leche tiene un contenido graso importante). No administrar aminas simpaticomiméticas por la sensibilización miocárdica.

## 5. LIMPIADORES ESPECÍFICOS

### 5.1. Limpieza del WC

En este grupo de sustancias distinguiremos dos tipos de productos, unos que se comercializan en forma de *bloques* que se sitúan en el inodoro, constituidos fundamentalmente por *tensoactivos amónicos* y *no iónicos* y *cargas inorgánicas* (sulfato sódico) (pH = 8-10), y un segundo grupo constituido por los *productos líquidos* para la limpieza del inodoro, destacando en su composición una sustancia ácida (*ácido clorhídrico, fosfórico, fórmico, sulfámico o cítrico*) y, en mucha menor proporción, *tensoactivos catiónicos* y *no iónicos, espesantes, perfume* y *conservantes*. El pH de estos últimos es fuertemente ácido, situándose entre 1-2.

La toxicidad, clínica y tratamiento de estos productos difiere enormemente, por lo que los consideraremos de forma independiente.

### 5.1.1. Bloques limpiadores del WC

#### TOXICIDAD

Los *bloques limpiadores* deben su toxicidad a los tensoactivos aniónicos que presentan en su composición (ver apartado Tensoactivos aniónicos), incrementándose la irritación de la mucosa digestiva producida por los tensoactivos por el efecto laxante del sulfato sódico.

#### CLÍNICA

Diarrea intensa. Al ser compuestos muy espumógenos existe el peligro de broncoaspiración.

#### TRATAMIENTO

Se superpone al explicado en el caso de intoxicación por tensoactivos aniónicos, al que nos remitimos, haciendo especial hincapié en el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y vigilancia de la función respiratoria, previniendo o en su caso tratando la neumonía por aspiración de espuma a pulmón.

### 5.1.2. Limpiadores líquidos del WC

En el segundo grupo, en el que agrupamos los *limpiadores de WC líquidos*, tanto la *toxicidad* como la *clínica* y el *tratamiento* son, en general, los reseñados en el capítulo de *Cáusticos* (ver *Ácidos cáusticos*), considerando que si la acidez se debe al ácido fosfórico éste presenta una especial hepatotoxicidad y, además, produce hipocalcemia grave. Por tanto, en el tratamiento de las intoxicaciones con estos productos, si no se conoce su composición, habrá que vigilar los niveles de calcio sanguíneo y, en su caso, reponer este ion con la administración de sales solubles de calcio. Es necesario mantener monitorización continua de la función renal ya que en estas intoxicaciones se forma fosfato calcico, que produce lesión renal; además debe mantenerse monitorización cardiaca y de la función hepática.

Si los niveles de transaminasas se encuentran elevados debe administrarse N-acetilcisteína como protector hepático. La utilización de este antídoto es efectiva si se emplea antes de las 12 h postingesta; recordando que no debe administrarse nada por boca y que, por tanto, su uso es vía iv. La dosis endovenosa a administrar es de 150 mg/kg en 200 ml de suero glucosado al 5%.

Si los ácidos que forman parte de estos productos son ácidos orgánicos, se comportan como fuertemente irritantes de piel y mucosas, aunque no llegan a producir en caso de ingestas accidentales lesiones cáusticas. Sin embargo, sí

producen deplección de electrólitos, sobre todo calcio y magnesio, produciendo alteraciones cardiacas y musculares.

En el mercado español se comercializan dos productos para la limpieza del cuarto de baño, conocidos como *salfumant* y *agua fuerte*, cuya composición es *ácido clorhídrico* (28-31%). Son productos corrosivos, por lo que, en caso de *ingestión* de uno de estos productos, se seguirá la pauta de tratamiento de los ácidos cáusticos (ver capítulo correspondiente). Además, es frecuente que el ama de casa (especialmente en el área mediterránea) lo mezcle con lejía o amoníaco, dando lugar al desprendimiento de gases de cloro y monocloraminas o dicloraminas respectivamente que, por *inhalación*, se comportan como gases fuertemente irritantes, máxime si se diluyen utilizando para ello agua caliente. El peligro que entrañan estas mezclas se explica en el capítulo de *Blanqueantes*.

## 5.2. Desinfectantes del WC

Entre los desinfectantes del WC podemos considerar tres grupos:

### 5.2.1. Desinfectantes a base de liberadores de cloro

Podemos diferenciar tres tipos de productos, dependiendo de la forma física de presentación:

a) En primer lugar, consideramos aquellos productos comercializados en forma de *bloques* que se introducen en la cisterna del WC o se depositan en cestillos de plástico en el inodoro y liberan el principio activo poco a poco. Suelen contener *tensoacos amónicos* a concentración elevada (40-50%) y *liberadores de cloro*, normalmente *sales del ácido dicloroisocianúrico o tricloroisocianúrico* (en la misma proporción).

#### TOXICIDAD

Se comportan como irritantes de mucosas. La mezcla con amoníaco forma monocloraminas y dicloraminas que, en contacto con las membranas mucosas, liberan ácido hipocloroso y oxígeno con la consiguiente lesión celular. Si se mezclan con productos ácidos liberan cloro gaseoso.

#### CLÍNICA

*Contacto cutáneo.* En caso de contacto cutáneo prolongado provocan dermatitis irritativa vesiculo-eritematosa.

*Contacto ocular.* Edema conjuntival y palpebral, lagrimeo y fotofobia. Posible necrosis corneal.

*Ingestión.* Provocan fuerte irritación gastrointestinal con náuseas y vómitos, existiendo riesgo de aspiración de espuma a pulmón.

*Inhalación.* Los síntomas por inhalación, tanto del producto puro como de sus mezclas, cursan con crisis de tos, disnea y aumento de las secreciones bronquiales. En caso de inhalación de altas concentraciones de los gases liberados o durante un periodo de tiempo prolongado puede aparecer edema agudo de pulmón.

## TRATAMIENTO

*Contacto cutáneo.* Proceder, lo antes posible, al lavado de la zona afectada con agua abundante y jabón neutro durante 15-30 min. Continuar el tratamiento sintomáticamente.

*Contacto ocular.* Lavar los ojos con agua templada y finalizar con suero fisiológico, manteniendo el párpado abierto para que se pueda actuar por arrastre, durante 15-20 min. Si las molestias oculares continúan se realizará una exploración oftalmológica en profundidad para proceder al tratamiento sintomático de las lesiones observadas.

*Ingestión.* No debe provocarse el vómito ni realizar lavado gástrico. Administrar un antiespumante, líquidos albuminosos y protectores de la mucosa gástrica. En casos de ingesta elevada, tras examen ORL y si se sospecha la existencia de lesiones en la mucosa, realizar endoscopia y actuar consecuentemente.

*Inhalación.* Retirar al paciente del ambiente contaminado. Mantener ventilación adecuada. El resto del tratamiento será sintomático con mucolíticos, antitusivos, corticoides, broncodilatadores y/o antibioticoterapia en función de la sintomatología del paciente. La antibioticoterapia se administrará en caso de objetivar infección, reservándose su empleo profiláctico sólo en caso de pacientes broncopatas. Controlar el posible desarrollo de edema agudo de pulmón.

b) También se comercializan productos en forma de *polvos* que están compuestos por *abrasivos* (carbonato cálcico, sílice, etc.) hasta el 90% y, en pequeña cantidad, *tensoactivos amónicos*, *sales del ácido didoroisocianúrico* o *tricloroisocianúrico*, *fosfatos* y *perfumes*. Su toxicidad se desarrolló en el estudio de los limpiadores con abrasivo.

c) En tercer lugar, existen en el mercado productos desinfectantes del inodoro en forma de *líquidos*. Se trata, en este caso, de productos a base de *hipoclorito sódico* (5%) y, en pequeña proporción, *tensoactivos*, *hidróxido sódico*, *silicatos* y *perfumes*. Su pH es fuertemente alcalino (pH = 13). En caso de intoxicación, la pauta a instaurar será la desarrollada en el estudio de las lejías (véase capítulo *Blanqueantes*), aunque en este caso, debido a la mayor al-

calinidad del producto, se debe vigilar estrechamente al paciente, controlando la aparición de signos o síntomas que indiquen la existencia de lesiones en la mucosa digestiva, en cuyo caso, tras la exploración de cavidad oral e hipofaringe, se debe realizar estudio endoscópico e instaurar el tratamiento adecuado en función de las lesiones observadas.

### 5.2.2. Desinfectantes líquidos a base de tensoactivos catiónicos

Normalmente contienen pequeñas cantidades de un tensoactivo catiónico, siendo el más utilizado el *cloruro de benzalconio*. Sus características toxicológicas se desarrollaron en el estudio de los tensoactivos catiónicos.

### 5.2.3. Bloques desinfectantes a base de paradiclorobenceno

Constituidos por *paradiclorobenceno*, pudiendo llevar, además, pequeñas cantidades de *ácido sulfámico*, *tensoactivos amónicos* y diversos *perfumes*.

## TOXICIDAD

Es un producto tóxico por inhalación, ingestión y contacto debido a su solubilidad en grasas. La dosis letal de su principal componente se estima en 300 mg/kg.

## CLÍNICA

*Ingestión.* La ingesta de una pequeña cantidad, únicamente, provoca alteraciones gastrointestinales de carácter leve, como son: náuseas, vómitos y diarrea. En caso de ingesta elevada, la sintomatología gastrointestinal es más llamativa y está acompañada por dolor abdominal. A nivel del SNC origina agitación y convulsiones. Pueden aparecer, en caso de ingestas masivas, hemólisis, metahemoglobinemia y alteraciones cardíacas.

*Inhalación.* Se comporta como un agente irritante de ojos, nariz y garganta. A dosis elevada produce embriaguez y narcosis; sin embargo, la inhalación capaz de producir estos efectos no suele ser frecuente, ya que el fuerte olor que presenta delata al tóxico.

*Contacto cutáneo.* El contacto repetitivo con el producto produce dermatitis de contacto.

## TRATAMIENTO

*Ingestión.* En ingestas pequeñas: administrar aceite de vaselina (1-2 ml/kg); a continuación se administrará carbón activado (0,5-1 g/kg de peso) y un purgante salino (sulfato sódico: 30 g/200-300 ml agua, en el adulto; 1-2 g/

año/50 ml de agua, en niños). En caso de ingestas presumiblemente tóxicas ( $\pm 0,3$  g/kg): inducir la emesis o realizar lavado gástrico con una suspensión de carbón activado; a continuación se administrará, a través de la misma sonda de lavado, aceite de vaselina y purgante salino. Incrementar la eliminación del tóxico forzando una diuresis alcalina. En caso de metahemoglobinemia: administrar, como antídoto, azul de metileno en solución al 1% en suero glucosado al 5%, por vía iv, a dosis de 1-2 mg/kg de peso. El resto del tratamiento será sintomático.

*Inhalación.* Retirar al paciente del ambiente contaminado y situarlo en un ambiente con aire fresco. Ventilación adecuada y tratamiento sintomático.

*Contacto cutáneo.* Evitar el contacto con el producto. Lavar la zona afectada con agua abundante y jabón neutro y realizar tratamiento sintomático de las alteraciones observadas.

## CONTRAINDICACIONES

Evitar la administración de grasas en la dieta durante 24 h. En casos de ingestas leves, cuyo tratamiento se podrá realizar en el domicilio del intoxicado, es preciso recordar a los familiares que tanto la leche como sus derivados (yogures, helados o petit-suise) tienen un componente graso importante.

### 5.3. Limpialfombras y limpiatapicerías

Los productos clasificados como limpialfombras o limpiamoquetas y limpiatapicerías están constituidos por *tensoactivos amónicos* ( $\pm 20\%$ ), *polímeros acrílicos* (en la misma proporción) y otros componentes minoritarios como *amoniaco, glicoles o alcoholes, conservantes, colorante, perfumes*, etc. Se comercializan normalmente en forma de aerosol.

## TOXICIDAD

Se debe a los tensoactivos aniónicos que llevan en su composición (véase el apartado correspondiente). Una exposición relativamente frecuente es el contacto ocular al comenzar a utilizar el aerosol y dirigirlo accidentalmente hacia los ojos.

## CLÍNICA, TRATAMIENTO Y CONTRAINDICACIONES

La clínica que puede aparecer en caso de exposición por cualquier vía de entrada, el tratamiento a instaurar y las contraindicaciones se expusieron en el estudio de los tensoactivos aniónicos (véase el apartado correspondiente).

## 5.4. Anticalcáreos

Los anticalcáreos utilizados en ambiente doméstico suelen contener ácidos *orgánicos*, generalmente dipolicarboxílicos o policarboxílicos (como ácido málico, cítrico, maleico, oxálico, etc.), presentando un pH ácido (2-3), o *secuestrantes* como fosfatos o zeolitas, en cuyo caso el pH que presentan es próximo a 11.

Los anticalcáreos de uso industrial pueden contener en su composición *ácidos inorgánicos* (normalmente ácido fosfórico o clorhídrico); en el tratamiento de las intoxicaciones habrá que tener en cuenta, además, la hepatotoxicidad del ácido fosfórico.

## TOXICIDAD

Todos ellos, además de poder originar lesiones cáusticas, en función de la cantidad ingerida, van a disminuir los niveles de iones sanguíneos y pueden provocar lesiones renales al eliminarse por esta vía.

Los ácidos orgánicos son menos cáusticos que los inorgánicos. Está indicada la dilución si la ingesta es de pequeña cantidad.

## CLÍNICA

El cuadro que presentará el intoxicado será el propio de una intoxicación con productos cáusticos. Además, en caso de ingestión aparecerá hipocalcemia e hipomagnesemia, junto a alteraciones en la tensión arterial.

## TRATAMIENTO

Será el especificado en el capítulo *Cáusticos*. Además, en caso de *ingestión* es necesario monitorizar iones sanguíneos y administrar sales solubles de calcio o magnesio por vía oral o iv (gluconato calcico y pidolato o sulfato magnésico). Vigilar tensión arterial y función cardiaca y renal.

## 5.5. Desatascadores

Los desatascadores de cañerías, normalmente, están constituidos por *hidróxido sódico* a alta concentración; otros constituyentes son *cloruro sódico*, *nitratos* y *colorantes*. Algunos desatascadores, saliéndose de esta norma, se formulan con *ácido sulfúrico o clorhídrico concentrado*.

## TOXICIDAD

La toxicidad de este tipo de productos es la propia de los álcalis y ácidos cáusticos, según su composición (véase capítulo correspondiente). En la utilización de estos desatascadores de tuberías es frecuente la inhalación de los gases que se desprenden al utilizarlos en lugares mal ventilados, adicionar agua caliente y/u otros productos con propiedades de limpieza. También se producen, con relativa frecuencia, accidentes al abrir los envases provocando lesiones cáusticas en cara y manos.

## CLÍNICA Y TRATAMIENTO

La clínica por intoxicación será la correspondiente a los ácidos o álcalis cáusticos, y la pauta a seguir será la referida en estos casos (véase capítulo correspondiente).

### 5.6. Desengrasantes

Como desengrasante clásico se utiliza el *amoniaco*, aunque también se emplean productos más modernos a base de *hidróxido sódico o potásico, meta-silicato sódico, glicoles, tensoactivos y secuestrantes* [NTA (nitrilo triacetato), EDTA o fosfatos].

#### 5.6.1. Amoniac

Como-desengrasante de uso doméstico se utilizan soluciones de amoniac al 5-10%; el pH habitual de estas soluciones es de 11,6-12. Se trata de un producto soluble en agua y lípidos, lo que facilita su penetración en tejidos.

## TOXICIDAD

El amoniac se comporta como un álcali, produciendo quemaduras debido a la saponificación del tejido graso. El amoniac anhidro reacciona con la humedad existente en la piel y mucosas corporales (ocular, tracto respiratorio o digestivo) produciendo hidróxido amónico, responsable de las lesiones cáusticas de este producto en la zona de contacto. La gravedad de las lesiones dependerá de la concentración y de la duración del contacto con piel y mucosas. En el caso del amoniac de uso doméstico, al tratarse de soluciones diluidas, el contacto accidental no suele producir lesiones cáusticas.

Debido a su volatilidad, la inhalación de vapores de amoniac es irritante para el aparato respiratorio, pudiendo producir neumonitis y edema pulmonar.

Además de la acción directa por contacto con el producto, hay que considerar un hecho frecuente en España y al que se hace referencia al exponer los



blanqueantes a base de hipoclorito, como es el desprendimiento de cloraminas al mezclar lejía con amoníaco. Al inhalar los gases de cloraminas desprendidos se pueden producir neumonitis tóxicas.

El amoníaco se absorbe por vía pulmonar; en la circulación sanguínea es rápidamente convertido a urea, sin transformación del pH del organismo. Se excreta por orina, sudor y aire espirado.

La dosis letal por ingestión de una solución al 25% se calcula en 5-10 ml. Sin embargo, cualquier cantidad de amoníaco ingerida se considerará potencialmente peligrosa. Generalmente, el amoníaco doméstico es una solución al 5-10%.

## CLÍNICA

*Ingestión.* La clínica se caracteriza por alteraciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos y gastritis. Dependiendo de la concentración del producto y de la cantidad ingerida se pueden producir lesiones cáusticas en cavidad oral y esófago, que pueden dar lugar a disfagia, dolor urente, vómitos hemáticos, espasmo de glotis, crisis de tos, disnea y *shock*.

Como resultado de ingestas elevadas se producen cicatrices fibrosas y retráctiles, con estenosis esofágicas, y/o perforación 24-72 h postingesta.

En caso de ingestión abundante de una solución diluida pueden observarse efectos sistémicos al absorberse el producto, con aumento de la amoniemia.

*Inhalación.* Un ambiente con vapores concentrados de amoníaco, o de los gases desprendidos por la mezcla de éste con hipoclorito, se comporta como un irritante fuerte de ojos y vías respiratorias superiores, apareciendo eritema y en muchos casos edema en fosas nasales, laringe, glotis y faringe.

La inhalación, tanto del producto puro como al mezclarlo con lejías, produce un cuadro clínico caracterizado por dificultad para hablar, tos, náuseas, gastritis, laringitis, traqueítis, glositis, disnea, taquicardia, dolor retroesternal, estridor, hipoxemia y cianosis. Puede producir lesiones cáusticas en ojos, nariz, faringe y laringe. Clínicamente en caso de inhalación de vapores muy concentrados produce lesiones en vías respiratorias bajas, dejando como secuelas cicatrices estenosantes. Puede aparecer laringo y broncoespasmo, neumonitis química y edema agudo de pulmón que se instaura a las 24-72 h de la exposición.

La inhalación crónica puede producir cefaleas, somnolencia, asma y fibrosis pulmonar intersticial.

*Contacto ocular.* Se comporta como un agente fuertemente irritante, produciendo dolor, conjuntivitis, hiperemia, lagrimeo, fotofobia, pérdida de reflejos pupilares, edema palpebral y lesiones corneales. El amoníaco tiene

tendencia a dañar el iris, produciendo cataratas, hemorragias, quemaduras oculares profundas y glaucoma.

*Contacto cutáneo.* Por contacto prolongado o con soluciones concentradas produce eritema, vesiculación, necrosis licuefactiva y quemaduras profundas.

## TRATAMIENTO

*Ingestión.* Si la cantidad ingerida es pequeña se debe realizar la dilución con agua, leche o, mejor, líquidos albuminosos. No se recomienda diluir con cantidades elevadas (menos de 200 ml) ya que se propiciaría el vómito. Si se sospecha la existencia de lesiones en la mucosa (sialorrea, pirosis, estridor, dificultad en la deglución, etc.), será preciso realizar una endoscopia dentro de las 12-24 h postingesta con el fin de estudiar las posibles lesiones, procediéndose en función del resultado obtenido, tal y como se explica en el capítulo *de-Cáusticos*.

Mantener el equilibrio hidroelectrolítico. Monitorización continua de la función respiratoria; mantener una correcta ventilación y oxigenación. Tratamiento sintomático de las alteraciones respiratorias observadas.

*Inhalación.* En caso de inhalación, tanto del producto puro como de las mezclas que hayan podido ser el agente causante de la intoxicación, se separará al paciente del ambiente contaminado hacia un lugar con aire fresco. Mantener una ventilación adecuada; administrar oxígeno con alto grado de humedad; control intensivo de la función respiratoria. Hacer radiografía de tórax para vigilar la aparición de edema pulmonar y gasometrías seriadas. Instaurar el tratamiento sintomático necesario, administrando broncodilatadores inhalados, cobertura antibiótica y agentes simpaticomiméticos, únicamente, si la clínica del paciente lo hiciese necesario. En caso de laringoespasma se hace necesaria la intubación del paciente (antes que el edema lo haga imposible); en caso necesario realizar traqueotomía.

*Contacto ocular.* Es fundamental la eliminación inmediata del tóxico mediante lavado ocular con agua templada o suero fisiológico, durante 20-30 minutos, llegando al fondo de saco palpebral. Posteriormente, si persiste el dolor, lagrimeo o fotofobia, proseguir el lavado durante 15 minutos más, hasta que un especialista pueda realizar una exploración en profundidad para evaluar las posibles lesiones e instaurar el tratamiento sintomático con antibióticos, esteroides tópicos, colirios ciclopléjicos o agentes midriáticos.

*Contacto cutáneo.* En caso de exposición de la piel al vapor concentrado, aunque no se haya estado expuesto directamente al líquido, se deben lavar inmediatamente las zonas expuestas con agua templada (40-42 °C) y jabón neutro abundante durante 20-30 min. Si las lesiones aparecen en los dedos, sepa-

rarlos de forma individualizada con gasas estériles. En algunos casos es necesaria la desbridación quirúrgica de la zona lesionada e iniciar fluidoterapia. Se aplicará profilaxis antitetánica, manteniendo tratamiento con analgésicos, desinfectantes y antibióticos de amplio espectro.

## CONTRAINDICACIONES

Al igual que con otros productos cáusticos, no hay que provocar el vómito ni realizar lavado gástrico. No administrar carbón activado ya que, en caso de realizar endoscopia, se oscurece el campo de visión y además es ineficaz.

### 5.6.2. Otros desengrasantes

Como ya indicamos anteriormente, su composición tipo se basa en un *producto alcalino* (hidróxidos sódico o potásico), *glicoles*, *metasilicato*, *secuestrantes* y *tensoactivos*. Su pH es fuertemente alcalino, y a ello se debe fundamentalmente la clínica que aparezca en caso de intoxicación.

## TOXICIDAD

Se debe a los grupos hidróxido que posee, comportándose como un agente cáustico fuerte, produciendo lesiones por contacto. Además, en el caso de pequeñas ingestas o ingestiones elevadas de soluciones diluidas, los secuestrantes que poseen pueden dar lugar a disminución de calcio y/o magnesio, junto a alteraciones renales y cardíacas.

## CLÍNICA

La clínica observada será similar a la producida por los álcalis cáusticos (véase el capítulo correspondiente). En caso de ingestión de soluciones diluidas puede aparecer hipocalcemia e hipomagnesemia que provocarán alteraciones en la tensión arterial, cuadros de tetania, alteraciones cardíacas y renales.

## TRATAMIENTO

El tratamiento a instaurar será el específico de las intoxicaciones por álcalis cáusticos (véase capítulo correspondiente), monitorizando iones en sangre y reponiendo sus niveles en caso necesario. Vigilar especialmente la función cardíaca y renal.

## 5.7. Limpiahornos

Los limpiahornos se comercializan en forma de aerosoles. Sus principales componentes son *hidróxido sódico o potásico* y *tensoactivos amónicos o no iónicos, silicatos y glicoles*. El propelente, actualmente, es una mezcla de butano/propano. Su pH es fuertemente alcalino (pH = 12-13).

### TOXICIDAD

Su toxicidad se debe al efecto cáustico sobre piel y mucosas (véase capítulo *Cáusticos*, apartado *Álcalis cáusticos*). Hay que dedicar especial atención a la inhalación de los gases cáusticos que se desprenden al aplicar el producto con el horno caliente, y a las lesiones cáusticas en cara y ojos por accidentes al aplicar el aerosol sin precaución.

### CLÍNICA Y TRATAMIENTO

La clínica y el tratamiento a instaurar se desarrollan de forma amplia en el capítulo de *Cáusticos*, apartado *Álcalis cáusticos*.

## 5.8. Limpiamuebles

Los limpiamuebles tienen como principal componente *hidrocarburos parafínicos o aceites de parafina* (hasta el 70%), conteniendo también *ceras* (hasta el 10%; en el caso de las ceras en pasta la proporción puede llegar al 40%), *aceites vegetales, siliconas* y otros compuestos minoritarios como *tensoactivos no iónicos, perfume, conservantes y colorantes*.

Se pueden comercializar en forma de aerosoles. Actualmente se están eliminando los freones como gases propelentes debido a su efecto sobre la capa de ozono atmosférico, y se utilizan, como gases impulsores, butano o mezclas de propano/butano. Debido al elevado riesgo de inflamabilidad de estos propelentes, la industria está estudiando la forma de sustituirlos por otro tipo de compuestos de menor riesgo.

### TOXICIDAD

La toxicidad se debe fundamentalmente a los hidrocarburos parafínicos ya que las ceras, que también se encuentran en alta proporción, son sustancias poco tóxicas, con efecto únicamente laxante.

## CLÍNICA Y TRATAMIENTO

Son comparables con los datos expuestos y desarrollados en el caso de los quitamanchas en aerosol.

### 5.9. Limpiametales

La composición de los limpiametales puede variar mucho de uno a otro producto, por lo que consideramos que es importante contactar con el Centro Antitóxico donde podrán aconsejar el tratamiento más adecuado para cada caso.

En general, los limpiametales pueden llevar en su composición algunos de los siguientes componentes: *abrasivos* (sílice coloidal, alúmina micronizada, tierra silícea, etc.), *hidrocarburos* (como aceites minerales, decano, *white spirit*, isoparafinas) y *tensoactivos*; también pueden llevar *ácidos inorgánicos* (ácido fosfórico, fluorhídrico, clorhídrico), *alcohol isopropílico*, *amoníaco* y, en el caso de los limpiaplacas, *tiourea* o *mercaptanos*.

#### 5.9.1. Limpieza de acero inoxidable

Sus principales constituyentes son: *abrasivos* (20-30%), *silicona*, *conservantes*, *tensoactivos* y *amoníaco*. Pueden llevar, además, *hidrocarburos* (hasta un 20%). Son productos poco tóxicos, limitándose, en caso de ingestión, a actuar como irritantes de la mucosa digestiva. Si el limpiametales estuviera formulado con hidrocarburos, en caso de ingesta elevada se instaurará la pauta de tratamiento indicada en el caso de intoxicaciones con ceras para suelos de madera ya que, en ambos casos, la toxicidad del producto se debe a los hidrocarburos que presenta en su composición.

#### 5.9.2. Limpieza de aluminio

Su principal componente es un ácido *inorgánico* (ácido fosfórico, clorhídrico, sulfámico o fluorhídrico), junto a *hidrocarburos*, *tensoactivos* y *glicoles*.

#### 5.9.3. Limpieza de plata

Compuestos por *mercaptanos* o *tiourea* ( $\pm$  7%), *alcohol isopropílico*, *abrasivos* y *tensoactivos*. En algunos casos contienen *tiourea*, *carbonatos*, *fosfatos* y *tensoactivos*. Pueden contener ácido sulfúrico o clorhídrico ( $\pm$ 7%) si la limpieza se realiza por inmersión.

La pauta de tratamiento será la indicada en el capítulo *Cáusticos*, apartado *Ácidos cáusticos*, vigilando niveles de calcio sérico (que puede estar disminu-

do) y monitorizando la función hepática ya que el ácido fosfórico que puede encontrarse en su composición se comporta como hepatotóxico.

## 5.10. Limpiazapatos

Los limpiazapatos se comercializan, normalmente, en tres presentaciones distintas que difieren en su composición.

### 5.10.1. Cremas limpiazapatos en lata o en tubo

Constituidas por *ceras* (carnauba, montánica o parafínica) en proporción aproximada del 20%, y *disolventes parafínicos o minerales* en proporción superior al 70% en el caso de los productos comercializados en forma de latas y del 30% en el caso de los tubos.

La toxicidad de las cremas limpiazapatos es secundaria a los disolventes que contienen.

### 5.10.2. Líquidos autobrillantes

Se presentan en forma de tubos con una esponja aplicadora. En este caso no suelen contener disolventes, siendo su composición fundamental *ceras* y *polímeros acrílicos*. Los limpiazapatos en forma de líquidos autobrillantes son, en general, poco tóxicos, actuando únicamente como irritantes de la mucosa gastrointestinal.

## CLÍNICA

Sólo en casos de ingesta elevada se puede esperar una diarrea más o menos intensa, en función de la cantidad ingerida. Las heces aparecerán coloreadas, de acuerdo con el color del limpiazapatos ingerido. Si la diarrea es muy intensa provocará desequilibrio hidroelectrolítico.

Si la ingesta ha sido de una cantidad importante o si se han producido vómitos, podría aparecer neumonía por aspiración y efectos sistémicos por la absorción del hidrocarburo: depresión del SNC y alteraciones respiratorias, cardíacas, hepáticas y renales.

## TRATAMIENTO

Dilución con líquidos que no sean grasos. En caso de ingesta elevada se puede considerar la realización de lavado gástrico. Mantener el equilibrio hidroelectrolítico. Vigilar la función respiratoria, cardíaca, renal y neurológica (véase apartado *Quitamanchas en aerosol*).

## CONTRAINDICACIONES

No administrar sustancias grasas (recordar que tanto la leche como yogures y petit-suisse tienen un contenido graso importante).

## BIBLIOGRAFÍA

- Anderson WJ, Anderson JR. Hydrofluoric acid burns of the hand: mechanism of injury and treatment, *JHandSurg*, 1988; 13A.-52-57.
- Arcas Cruz R. *Intoxicaciones en pediatría* 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona, Espaxs, S. A., 1985.
- Ashcroft KW, Simón JL. Accidental caustic ingestion in childhood: a review. Pathogenesis and current concepts of treatment. *Texas Med*, 1972; 68: 71-74.
- Arena JM. Hydrocarbon poisoning: current management. *Pediatr Ann* 1987; 16:879-883.
- Asociación de Detergentes Tensoactivos y Afines (ADTA). *Medidas generales en caso de accidentes por ingestión de detergentes y productos para la limpieza*. Madrid, 1989.
- Barceloux DG, Rosenberg J. Trichloroethylene toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990; 28:479-504.
- Bordelon BM. Systemic fluoride toxicity in a child with hydrofluoric acid burn; case report. *J Trauma* 1993; 34:437-439.
- Bozza Marrubini ML, Ghezzi Laurenzi R, Ucelli P. Prodotti per uso domestico: Tossici e sostanze non tossiche, per categorie d'uso. Sostanze ad azione lesiva diretta per contatto. En: *Intossicazioni acute. Meccanismi, diagnosi e terapia*. 2.<sup>a</sup> ed. Milán, Organizzazione Editoriale Medico Farmacéutica, 1987.
- Burkhart K. Treatment of dermal hydrofluoric burns with topical magnesium and calcium. *Vet Hum Toxicol* 1992; 34:344.
- Burkhart K, Martínez MA. The adsorption of isopropanol and acetone by activated charcoal. *Clin Toxicol* 1992; 30:371-375.
- Centro Antiveneni di Milano, Stazione Sperimentale per le Industrie Degli Oli e Dei Grassi. / *detersivi e i coadiuvanti di lavaggio, sicurezza nell'uso domestico*. Milán, 1994.
- Centro Antiveneni di Milano, Centro Antiveneni di Roma, Stazione Sperimentale per le Industrie degli Oli e Dei Grassi. *Prodotti per la pulizia e la manutenzione della casa, disinfettanti e disinfestanti, sicurezza nell'uso domestico*. Milán, 1995.
- Chick LR, Borah G. Calcium carbonate gel therapy for hydrofluoric acid burns of the hands. *Plast ReconstrSurg* 1990; 86:935-940.
- Cornacchia DJ. Exogenous lipid pneumonia. *J Am Osteopath Assoc* 1989; 89:659-663.
- Daily S. Diagnosis of chlorinated hydrocarbon poisoning by x-ray examination. *Br J Ind Med* 1987; 44:424-425.
- Daniel DR. Isopropyl alcohol metabolism after acute intoxication in humans. *J Anal Toxicol* 1981; 5:110-112.

- David NJ. Acute renal failure due to trichloroethylene poisoning. *Br J Ind Med* 1989; 46:347-349.
- Davidson IW, Beliles RP. Consideration of the target organ toxicity of trichloroethylene in terms of metabolite, toxicity and pharmacokinetics. *Drug Metabol Rev* 1991; 23:493-599.
- Decker WJ. Adsorption of solvents by activated charcoal, polymers and mineral sorbents. *Vet Hum Toxicol* 1981; 23:44-45.
- Dreisbach RH, Robertson WO. *Handbook of poisoning*. Norwalk, Ed. Appleton & Lange, 1987.
- Dreisbach RH. Productos químicos diversos utilizados en el hogar. En: *Manual de toxicología clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento*. México, Ed. Manual Moderno, 1984.
- Eade N. Hydrocarbon pneumonitis. *Pediatrics* 1974; 54:351-359.
- Ehrenreich T. Renal disease from exposure to solvents. *Ann Clin Lab Sci* 1977; 7:6-16.
- Einhorn A. Serious respiratory consequences of detergent ingestions in children. *Pediatrics* 1989; 84: 472-474.
- Ellenhorn M, Barceloux D. *Medical toxicology, diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, Ed. Elsevier, 1988.
- Faigel, HC. Mixtures of household cleaning agents. *NEnglJMed* 1964; 271:618-623.
- Gaudet MP, Fraser GL. Isopropanol ingestion: Case report with pharmacokinetic analysis. *AmJEmergMed* 1989; 7:297-299.
- Gestner G, Hawley. *Diccionario de química y de productos químicos*. Barcelona, Ed. Omega, 1975.
- Gossot D. Les lesions digestives provoquées par l'ingestion d'ammoniaque. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14:191-192.
- Greco RJ. Hydrofluoric acid-induced hypocalcemia. *J Trauma* 1988; 28:1593-1596.
- Haley T. *Handbook of toxicology*. Washington, Ed. Hemisphere Publishing, 1987.
- Hansbrough JF. Hydrocarbon contact injuries. *J Trauma* 1985; 25:250-252.
- Hart LM. Successful use of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of refractory respiratory failure secondary to hydrocarbon aspiration. *Vet Hum Toxicol* 1991; 33:361.
- Henry JA, Hela K. Intravenous regional calcium gluconate perfusión for hydrofluoric acid burn. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30:203-207.
- Hodgson MJ. Encephalopathy and vestibulopathy following short-term hydrocarbon exposure. *JOccup Med* 1989; 31:51-54.
- Honcharak L, Marcus S. Dilution in corrosive ingestions: primum non nocere? *Vet Hum Toxicol* 1989; 31:338.
- Klein J. Caustic injury from household ammonia. *Am J Emerg Med* 1985; 3:320.
- Krenzelok EP. Liquid automatic dishwasher detergents: a profile of toxicity. *Ann Emerg Med* 1989; 18:60-63.
- Kulig K, Rumack B. Hydrocarbon ingestion. *Curr Top Emerg Med* 1981; 3:1-5.
- Kynaston JA. The hazards of automatic dishwasher detergents. *Med J Aust* 1989; 151:5-7.



- Lacouture PG. The generation of acetonemia/acetonuria following ingestion of a sub-toxic dose of isopropyl alcohol. *Am J Emerg Med* 1989; 7:38-40.
- Lallana Dupla T, Martínez Arrieta R, Cabrera Bonet R *et al.* *Los antidotos y otros productos antitóxicos*. Madrid, Ed. Libro del Año-Cabrera Fomeiro J, 1994.
- Larsen MJ, Jensen SJ. Inactivation of hydrofluoric acid by solutions intended for gastric lavage. *Pharmacol Toxicol* 1991; 68:447-448.
- Lee D. Treatment of respiratory exposure to hydrofluoric acid with nebulized calcium gluconate. *Vet Hum Toxicol* 1992; 34:337.
- Lee JF. Corrosive injury of the stomach and esophagus by nonphosphate detergents. *Am J Surg* 1972; 123:652-656.
- Leikin JB. Methylene chloride: report of five exposures and two deaths. *Am J Emerg Med* 1990; 8:534-537.
- Lindbohm ML. Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med* 1990; 17:449-463.
- Machado B. Accidental hydrocarbon ingestion cases telephoned to a regional poison center. *Ann Emerg Med* 1988; 17:804-807.
- Martínez Arrieta R, Mencías Rodríguez E. Intoxicaciones por productos de limpieza domésticos. En: Intoxicaciones en el ámbito doméstico, JANO, 1996; 1169:43-50.
- Maull KI, Osmand AP, Maull CD. Liquid caustic ingestions: an in vitro study of the effects of buffer, neutralization and dilution. *Ann Emerg Med* 1985; 4:1160-1162.
- McIvor ME. Sudden cardiac death from acute fluoride intoxication: the role of potassium. *Ann Emerg Med* 1987; 16:777-781.
- McIvor ME. Acute fluoride toxicity: pathophysiology and management. *Drug Safety* 1990; 5:79-85.
- Mencías E. Hidrocarburos. En: Intoxicaciones por productos industriales (I). JANO, 1998; 1255:38-41.
- Mencías E. Ingestión de productos cáusticos ácidos. En: Intoxicaciones por productos industriales (I). JANO, 1998; 1255:65-69.
- Mencías E. Ingestión de sustancias cáusticas alcalinas. En: Intoxicaciones por productos industriales (I). JANO, 1998; 1255:70-74.
- Mencías E. Exposición no oral a productos cáusticos. En: Intoxicaciones por productos industriales (I). JANO, 1998; 1255:76-78.
- Merck, Sharp and Dohme. *The Merck Index*. New York, Ed. Merck and Co. Inc., 1983, 10.<sup>a</sup> ed.
- Millea TP. Anhydrous ammonia injuries. *J Burn Care Rehabil* 1989; 10:448-453.
- Minocha A. Dosage recommendations for activated charcoal-sorbitol treatment. *J Toxicol Clin Toxicol* 1985; 23:579-587.
- Nierenberg DW. Mineral spirits inhalation associated with hemolysis, pulmonary edema and ventricular fibrillation. *Arch Intern Med* 1991; 151:1437-1440.
- Pappas AA. Isopropanol ingestion: a report of six episodes with isopropanol and acetone serum concentration time data. *Clin Toxicol* 1991; 29:11-21.
- Paraskevaides EC. Fatal lipid pneumonia and liquid paraffin. *Br J Clin Pract* 1990; 44:509-510.
- Parker KM, Lera TA. Acute isopropanol ingestion: pharmacokinetic parameters in the infant. *Am J Emerg Med* 1992; 10:542-544.

- Patnaik-Pradyot. *Comprehensive guide to the hazardous properties of chemical substances*. New York, Ed. Van Nostrand Reinhold Company, 1992.
- Perbellini L. Acute trichloroethylene poisoning by ingestion: clinical and pharmacokinetic aspect. *Intensive Care Med* 1991; 17:234-235.
- Plunkett E. *Manual de toxicología clínica*. Bilbao, Ed. Urmo, 1968.
- Proudfoot A. *Intoxicaciones agudas, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona, Ed. Doyma, 1985.
- Quer-Brossa S. *Toxicología industrial*. Barcelona, Ed. Salvat, 1983.
- Reisz GR, Gammon RS. Toxic pneumonitis from mixing household cleaners. *Chest* 1986; 89:49-52.
- Reynolds J. *Martindale, the extra pharmacopoeia*. London, Ed. The Pharmaceutical Press, 1982.
- Rich J. Isopropyl alcohol intoxication. *Arch Neurol* 1990; 47:322-324.
- Rioux JP, Myers RAM. Hyperbaric oxygen for methylene chloride poisoning: report on two cases. *Ann Emerg Med* 1989; 15:691-695.
- Roy AT. Hydrocarbons and renal failure. *Nephrol* 1991; 58:358-392.
- Rumack BH, Burrington JD. Caustic ingestions: a rational look at diluents. *Clin Toxicol* 1977; 11:27-34.
- Sánchez de León MS, Gaseó P, Piga J *et al.* Estudio experimental «in vitro» e «in vivo» de las lesiones esofágicas por ingestión de álcalis cáusticos. Evaluación de diferentes diluyentes y neutralizantes. Comunicación presentada en el 3.<sup>er</sup> Congreso Iberoamericano de Toxicología y IX Jornadas Toxicológicas españolas. Libro de Actas. 25-28 de septiembre de 1995. Tenerife.
- Sax I. *Dangerous properties of industrial materials*. New York, Ed. Van Nostrand Reinhold Company, 1992.
- Sax NI, Lewis RJ. Diccionario de química y de productos químicos. Barcelona, Omega Ed., 1992.
- Schusterman D. Methylene chloride intoxication in a furniture refinisher. *J Occup Med* 1990; 32:451-454.
- Servicio Médico de Información Toxicológica (Instituto Nacional de Toxicología) - Asociación de Detergentes, Tensoactivos y Productos Afines (ADTA). Productos de limpieza y mantenimiento de uso doméstico. Medidas de actuación en caso de accidente. Madrid, 1996.
- Stencel JR, Tobin JS. Hydrofluoric acid burn: latent period was key factor. *Am Ind Hyg J* 1987; 48:A451-A452.
- Temple AR. Bleach, soaps and detergents. En: Haddad LM, Winchester MD (eds.). *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 2.<sup>a</sup> ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1990.
- Vergiftungsinformationszentrale Wien. *Ingestionsunfälle im Haushalt, mit Wasch- und Reinigungsmitteln Putz- und Pflegemitteln*. Ed. Chemie Österreich, 1994.
- Vicellio P. *Handbook of medical toxicology*. London, Ed. Little, Brown and Company, 1993.
- Wason S, Katona B. A review of symptoms, signs and laboratory findings predictive of hydrocarbon toxicity. *Vet Hum Toxicol* 1987; 29:492.



El grupo clasificado como blanqueantes es un conjunto de productos ampliamente utilizados como desinfectantes de superficies duras y como blanqueantes de fibras textiles.

Se clasifican, según su composición, en tres grupos:

— *Blanqueantes a base de hipocloritos*. Son las denominadas lejías. Son muy importantes desde el punto de vista toxicológico, siendo el grupo que origina mayor número de llamadas telefónicas al Servicio de Información Toxicológica, con el 10,48% del total de llamadas por intoxicación durante el año 1994.

Normalmente son soluciones diluidas de hipoclorito sódico, aunque hay algunas de utilización industrial que contienen otros hipocloritos, como cálcico o potásico.

— *Blanqueantes a base de peróxido de hidrógeno*. Son las llamadas lejías para ropa de color, utilizadas fundamentalmente en medio doméstico.

— *Blanqueantes a base de perboratos*. Son productos que se utilizan como blanqueantes de ropa de uso industrial, estando constituidos principalmente por perborato sódico.

## BLANQUEANTES A BASE DE HIPOCLORITO

La primera lejía se comercializó en Francia hace 200 años, como *agua de Javel*, siendo utilizada como blanqueante de ropa. Labarraque (1825) y Semmelweis (1846) descubrieron que el hipoclorito era efectivo para controlar las infecciones en las heridas y para prevenir la transmisión de las fiebres *postpartum*. Desde entonces, las soluciones de hipoclorito se utilizan ampliamente como limpiador-desinfectante y como blanqueantes de ropa, tanto en medio doméstico como industrial y hospitalario. El consumo doméstico de lejía varía desde 0,14 litros/año/habitante en Alemania, hasta 12,2 litros/año/habitante en España.

El hipoclorito sódico, al disolverse en agua, origina los siguientes compuestos clorados, predominando uno u otro en función del pH de la solución:

- Ion hipoclorito ( $\text{OCl}^-$ ): predomina a pH alcalino.
- Ácido hipocloroso ( $\text{HOCl}$ ): predomina en pH comprendido entre 2 y 7,5.
- Cloro gaseoso ( $\text{Cl}_2$ ): predomina a pH = 2.

Actualmente, para estabilizar la lejía los fabricantes añaden hidróxido sódico con objeto de mantener la solución a pH alcalino (el pH normal de la lejía está comprendido entre 11-12) y evitar la descomposición del hipoclorito sódico en las demás formas cloradas.

La reglamentación Comunitaria sobre lejías establece que la concentración de hipoclorito sódico, en una lejía de uso doméstico, sea de 35 a 60 g de  $\text{Cl}_2$  libre/l, que corresponde a una concentración de 3,67 a 6,3% de hipoclorito sódico<sup>1</sup>. Mientras que la lejía concentrada, de uso normalmente industrial, presenta una concentración de hipoclorito sódico mayor (60-100 g de  $\text{Cl}_2$  libre/l o incluso superior), correspondiente a una concentración superior al 6,3% de hipoclorito sódico.

En cuanto al etiquetado y envasado de la lejía, la UE establece que:

- *Concentraciones de hipoclorito sódico menores del 5%: No clasificadas.* No se consideran irritantes, por lo que no están obligadas a llevar ningún símbolo especial en su etiqueta, y únicamente deben consignar la frase S50: «no mezclar con otros productos, puede liberar gases tóxicos (cloro)».

- *Concentraciones de hipoclorito sódico entre 5-10%: Irritantes (Xi).* Por tanto deben incluir, además de la frase S50, frases de seguridad que adviertan del poder irritante de la solución.

- *Concentraciones de hipoclorito sódico superior al 10%: Cáusticos.* Además de las frases de riesgo y seguridad reglamentadas, deben llevar tapón de seguridad.

Estimamos que, en la actualidad, el problema de las lejías consideradas como cáusticos ha desaparecido totalmente del ámbito doméstico ya que todas ellas son soluciones de hipoclorito sódico inferior al 6,3% y por tanto no cáusticas. Sin embargo, habría que tener en cuenta que determinadas lejías concentradas, de uso habitualmente no doméstico, pueden tener concentraciones de hipoclorito superiores al 6-10% y, por tanto, comportarse como cáusticos alcalinos.

Distinguimos distintos tipos de lejías:

- *Lejía utilizada como limpiador desinfectante de superficies duras:* contiene una solución de hipoclorito sódico de 40-60 g  $\text{Cl}_2$  libre/l; además suele con-

<sup>1</sup> Los gramos de Cl libre/l son la unidad de medida utilizada normalmente en las lejías; depende de la concentración de hipoclorito sódico que presenta, según la siguiente relación:

$\% \text{ hipoclorito sódico} = 3 \text{ de } \text{Cl}_2 \text{ libre/l} \times 0,105.$

tener un 1% de hidróxido sódico como estabilizante y puede formularse con un 1-3% de tensoactivos (en este caso constituyen las llamadas *deterlejías*). pH = 11-12.

- *Lejía neutra*, utilizada como blanqueante de ropa, contiene una solución de hipoclorito sódico de 40-60 g  $\text{Cl}_2/\text{l}$ ; además de un 0,5% de hidróxido sódico. pH = 11-12.

- Un tercer grupo lo constituyen las lejías comercializadas para la limpieza de cuartos de baño, *lejía para WC*, que contienen soluciones de hipoclorito sódico concentradas, hasta 80 g  $\text{Cl}_2$  libre/l; además suelen llevar un 1-5% de hidróxido sódico y hasta un 1,5% de tensoactivos. Normalmente presentan una mayor viscosidad. pH igual o superior a 12. Más que lejías, tendrían que denominarse superlejías o encuadrarse bajo otra denominación comercial y/o toxicológica.

### **Toxkodinámica**

El hipoclorito sódico presenta una acción química directa sobre piel y mucosas. Se combina con las proteínas para formar proteinatos y con las grasas para formar jabones; en caso de contacto prolongado con los tejidos produce áreas de reblandecimiento y necrosis y permite una penetración más profunda del agente lesivo.

Las lesiones en piel, ojos y mucosas dependerán del volumen, viscosidad y duración del contacto.

### **Clínica**

*Contacto cutáneo.* Produce irritación de piel y mucosas. En caso de contacto prolongado o piel muy sensible puede originar quemaduras, vesiculación y eczema.

Se han realizado estudios de *sensibilización cutánea* en los que se observa que la lejía no induce sensibilización por contacto. Hace 10-20 años aparecían casos de sensibilización relativamente frecuentes; esto se debía a la utilización de sales de cromo, como colorante, para dar el color ligeramente amarillo que el consumidor asociaba a la lejía. Sin embargo, un acuerdo voluntario, adoptado por los fabricantes de lejías, eliminó las sales de cromo y por tanto los problemas de sensibilización cutánea.

*Contacto ocular.* La lejía doméstica se comporta como moderadamente irritante en la mucosa ocular, produciendo dolor y sensación de quemazón. Normalmente afecta sólo al epitelio superficial de la córnea. Si el contacto con la conjuntiva se mantiene podría producir lesiones oculares más importantes: queratoconjuntivitis química y edema palpebral.

*Inhalación.* Las intoxicaciones por inhalación directa de vapores de lejía no son frecuentes ya que, en condiciones normales, no se liberan gases tóxicos (cloro, ácido hipocloroso) en suficiente cantidad.

La exposición a estos vapores y a concentraciones altas (espacio reducido y sin ventilación, durante cierto periodo de tiempo) producirían tos, disnea, traqueobronquitis e incluso edema pulmonar agudo.

Sin embargo, son muy frecuentes las intoxicaciones por inhalación de los vapores liberados por la mezcla de lejía con otros productos de limpieza, tales como amoníaco o sustancias ácidas (vinagre, sulfamant, etc.).

La *mezcla de lejía con sustancias ácidas* (sulfamant, limpiadores de cuartos de baño, ácido cítrico, vinagre, etc.), y debido a una reducción del pH de la solución, libera cloro gaseoso ( $\text{Cl}_2$ ) en gran cantidad. Cloro gas que, en contacto con el agua contenida en los tejidos, forma ácido clorhídrico (HCl) y ácido hipocloroso (HOCl) que, a su vez, origina ácido clorhídrico y radicales libres de oxígeno.

Por tanto, estos vapores son tóxicos en todas las superficies con las que entran en contacto, produciendo: en la *piel*: quemaduras; en los *ojos*: lesiones oculares con lesión en la córnea; en el aparato *gastrointestinal*: náuseas, vómitos y diarrea, y en las *vías respiratorias*: tos, disnea, neumonitis química, tranqueobronquitis, broncoespasmo y edema pulmonar agudo. La absorción sistémica de HCl produce acidosis metabólica hiperclorémica.

Pocos segundos de exposición a los vapores liberados por la mezcla de lejía y sustancias ácidas podrían producir la muerte por anoxia y parada cardíaca. Esto motivó que los fabricantes de lejías incorporaran una reserva de hidróxido sódico para estabilizar el hipoclorito y dificultar la liberación del  $\text{Cl}_2$  al mezclarla con sustancias ácidas.

La *mezcla de lejía con amoníaco* produce gases de monocloraminas ( $\text{NH}_2\text{Cl}$ ) y dicloraminas ( $\text{NHCl}_2$ ) que, en contacto con las membranas mucosas, originan ácido hipocloroso y oxígeno nascente, responsables de las lesiones celulares que se producen. La clínica que puede esperarse por exposición a estos gases incluye: náuseas, vómitos, tos, disnea, neumonitis química, insuficiencia respiratoria de tipo obstructivo y edema agudo de pulmón en exposiciones prolongadas. Las alteraciones radiográficas pueden persistir a largo plazo (hasta 9 meses más tarde).

*Ingestión.* Hay que diferenciar la ingestión de una lejía diluida de la de una lejía concentrada (de uso, habitualmente, industrial).

## Lejía normal (uso doméstico)

1. *Ingesta accidental.* La ingestión de pequeñas cantidades de una lejía doméstica produce irritación leve o moderada de orofaringe y esófago. Rara vez origina gastritis, ya que es neutralizada químicamente por el pH ácido del estómago. En caso de producirse náuseas o vómitos espontáneos podría dar lugar a neumonía por aspiración, aunque es bastante improbable.

2. *Ingesta elevada.* La ingesta de cantidades importantes de lejía de uso doméstico (p. ej., la producida con fines autolíticos) produce una clínica similar a la originada por ingestión de álcalis cáusticos, aunque de forma más débil y que se caracteriza por náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, gastritis, etc. La perforación y aparición de estenosis, tanto gástricas como esofágicas, serán excepcionales.

## Lejía concentrada

La ingesta de lejía concentrada hay que considerarla como la de un álcali cáustico (ver capítulo correspondiente).

Tanto si la ingesta es de lejía diluida como concentrada hay que considerar la aparición de *efectos sistémicos*. En el caso de ingestas accidentales no suele aparecer este tipo de sintomatología, ya que la lejía tiene un efecto emético importante, lo que reduce la posibilidad de absorción del hipoclorito. Sin embargo, se ha descrito la aparición de acidosis metabólica con hipercloremia, agitación, delirio, convulsiones y coma tras ingestas con fines autolíticos de 100 ml de hipoclorito sódico al 10%.

El hipoclorito sódico es empleado en clínica odonto-estomatológica, habiéndose descrito casos en que la inyección tisular accidental ha cursado con dolor violento, seguido por edema, hematoma y necrosis perilesional.

## Tratamiento

*Contacto cutáneo.* Quitar, lo antes posible, la ropa contaminada y proceder al lavado de las zonas afectadas con agua abundante y jabón neutro. Si aparecen lesiones dérmicas se realizará un tratamiento similar al establecido para quemaduras térmicas.

*Contacto ocular.* Al igual que en el caso anterior, es necesaria la eliminación inmediata de los restos del producto mediante lavados de arrastre con agua o suero fisiológico, durante 15-20 min. Si la irritación no desaparece, será necesario realizar una revisión oftalmológica en profundidad para evaluar una posible afectación corneal. La valoración exacta del grado de lesión ocular puede requerir controles a las 48-72 h postexposición, precisando mantener un tra-



tamiento con antibióticos (gentamicina o cloranfenicol, colirio/6 h) y ciclopléjicos (atropina al 1%, colirio/12 h).

*Inhalación.* La primera medida a tomar es la retirada del paciente del ambiente contaminado y ventilación adecuada. El resto del tratamiento será sintomático, en función de la clínica que presente el paciente.

Síntomas irritativos de vías altas: tratamiento sintomático.

Sintomatología broncopulmonar (disnea, dolor torácico, auscultación pulmonar patológica): Rx de tórax. Según la gravedad del cuadro presentado por el intoxicado y los hallazgos radiológicos, se instaurará oxigenoterapia, broncodilatadores inhalados, mucolíticos, corticoides (aunque su eficacia no está totalmente probada) y antibioticoterapia profiláctica en ciertos pacientes. También es necesario vigilar el equilibrio ácido-base y corregir la posible acidosis metabólica que pudiera presentarse. En caso de exposición prolongada a altas concentraciones debe observarse al paciente, durante 24-72 h, con objeto de controlar el desarrollo de un posible edema agudo de pulmón.

*Ingestión.* Hay que diferenciar el tratamiento según se trate de una ingesta de lejía normal de uso doméstico o de una lejía concentrada, de utilización generalmente industrial, ya que, como se describió anteriormente, difieren en la concentración de hipoclorito y, por tanto, en la clínica que aparece en caso de ingestión.

### 1. *Lejía normal de uso doméstico*

*o)* En el caso de una *ingesta pequeña*, normalmente de etiología accidental, en la que no es de esperar que aparezca nada más que irritación moderada de la mucosa digestiva, el único tratamiento necesario sería la dilución con agua o leche o mejor leche albuminosa<sup>2</sup>. La cantidad de diluyente a utilizar en niños no debe ser mayor de 15 ml/kg. La leche albuminosa, al ser una solución proteica concentrada, produce la neutralización del contenido gástrico y, al mismo tiempo, se comporta como protector de la mucosa esofágica y gástrica.

Este tratamiento será suficiente en la mayoría de los casos de ingestión accidental de una lejía de uso doméstico. Únicamente en el caso de aparecer hipersialorrea, vómitos, pirosis o estridor respiratorio será necesario, tras exploración ORL, descartar la existencia de lesiones esofágicas (muy infrecuente, pero posible).

La aparición de fiebre, tos o disnea podrían hacer sospechar la instauración de neumonitis química como consecuencia de una aspiración pulmonar, en cuyo caso debe instaurarse el tratamiento ya especificado en caso de inhalación.

---

<sup>2</sup> Agua o leche albuminosa: dos claras de huevo bien batidas en un vaso (200 ml aprox.) de agua o de leche.

b) *Ingesta elevada* (en general con fines autolíticos). En este caso, inicialmente, estaría indicada la dilución con leche albuminosa. En cuanto a la aspiración del contenido gástrico se tendrá en cuenta la relación riesgo-beneficio, recordando que por estas maniobras podría provocarse una neumonitis química, al existir riesgo de aspiración pulmonar, por lo que si se considerase oportuno realizar aspiración gástrica se hará siempre con protección de vía aérea.

El tratamiento continuaría con protección antibiótica en determinados casos, administración de corticoides en el caso de aparecer edema de glotis o laríngeo y hospitalización durante al menos 24 h, vigilando el equilibrio ácido-base y la posible aparición de sintomatología neurológica debida a la absorción de hipoclorito. Si aparecen signos o síntomas que permitan presuponer la existencia de lesiones en la mucosa digestiva estaría indicada la esofagoscopia (a realizar dentro de las primeras 12 h postingesta) y dependiendo de los resultados de la misma se seguirá el protocolo descrito para la ingesta de productos cáusticos (ver capítulo *Cáusticos*, apartado *Álcalis cáusticos*).

## 2. *Lejía concentrada*

En el caso de ingesta de una *lejía concentrada* el tratamiento a instaurar sería el de un álcali cáustico (ver capítulo correspondiente), teniendo en cuenta que el hipoclorito sódico se comporta como un álcali de efectos débiles.

De forma genérica, está *contraindicada* la neutralización química con ácidos débiles (p. ej., zumo de limón o vinagre) ya que producen una reacción exotérmica que agrava las lesiones. El lavado-aspiración gástrico no está formalmente contraindicado en el caso de ingestión elevada de una lejía doméstica, ya que no son cáusticas, pero no es necesario en el caso de ingestas pequeñas.

Si se considera necesario realizar esofagoscopia no debe administrarse leche o carbón activado en las seis horas previas a la exploración ya que se dificulta la visión de la mucosa.

## BLANQUEANTES A BASE DE PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

Se utilizan como blanqueantes de ropa de uso doméstico. Son las vulgarmente denominadas *lejías para ropa de color*. Están constituidas por peróxido de hidrógeno (agua oxigenada), a concentraciones inferiores al 15%, junto con tensoactivos.

### ***Clínica***

*Ingestión.* A estas concentraciones el agua oxigenada no produce efectos tóxicos relevantes. En ingestas elevadas produce náuseas, vómitos, gastritis por

descomposición (en contacto con los ácidos gástricos) del peróxido de hidrógeno, liberando agua y oxígeno que causa distensión gástrica. No se han descrito efectos sistémicos.

*Contacto ocular.* Puede aparecer conjuntivitis, sensación de quemadura y visión borrosa. En caso de contacto prolongado se comporta como un producto corrosivo.

*Contacto cutáneo.* Parestesias, decoloración, irritación de la dermis. En caso de contacto prolongado podría, al igual que en el caso de contacto ocular, comportarse como un producto cáustico.

### **Tratamiento**

*Contacto cutáneo y ocular.* El tratamiento inicial consiste en el lavado de la zona expuesta con agua abundante y jabón neutro o suero fisiológico respectivamente. En caso de persistir las molestias se instaurará tratamiento sintomático.

*Ingestión.* La emesis está contraindicada. Se debe diluir con agua o leche albuminosa y administrar dimeticona en el caso de ingestas accidentales; normalmente este tratamiento es suficiente. Si la ingesta ha sido de elevada cantidad, además de diluir y administrar protectores gástricos, si se considera necesario debe realizarse una endoscopia para localizar las posibles lesiones de la mucosa digestiva. En caso de distensión gástrica o abdominal se debe colocar una sonda gástrica o rectal, según el caso, para eliminar el oxígeno gaseoso liberado a partir del peróxido de hidrógeno.

## **BLANQUEANTES A BASE DE PERBORATOS**

Los perboratos se utilizan como blanqueantes de ropa; normalmente se comercializan en forma de polvos y se utilizan en lavanderías industriales.

Además de perborato sódico (30% o superior) suelen contener carbonatos o bicarbonatos, fosfatos y sulfato sódico; en algunos casos pueden llevar además tensoactivos en pequeña cantidad.

El perborato sódico, en el estómago, se descompone en peróxido y borato sódico. Los peróxidos, en contacto con el jugo gástrico, liberan oxígeno.

### **Clínica**

En *ingestas de pequeña cantidad* puede aparecer irritación gastrointestinal con vómitos.

Sin embargo, en *ingestas elevadas* hay que tener en cuenta que estos productos pueden tener un pH elevado y, por tanto, podrían producir lesiones en

la mucosa; además el oxígeno liberado en el estómago produce distensión gástrica que agrava la situación del paciente.

El borato sódico se comporta como irritante de mucosas, causando gastritis intensa con náuseas, vómitos y diarrea (a veces hemorrágica); además produce, tras su absorción, efectos sistémicos que se traducen en anorexia, hipotensión, acidosis metabólica, alteración del equilibrio hidroelectrolítico y descamación eritematosa que progresa a exfoliación, sobre todo en nalgas, escroto, palmas de manos y plantas de los pies. Los efectos en el SNC se caracterizan por cefalea, agitación, delirio, convulsiones, apnea y coma. En intoxicaciones graves aparece necrosis tubular aguda y fracaso renal.

## TRATAMIENTO

En caso de *ingesta de pequeña cantidad* se debe diluir con agua o leche aluminosa y a continuación administrar carbón activado. Forzar diuresis alcalina. Mantener el equilibrio hidroelectrolítico.

En caso de *ingesta elevada* hay que evaluar la posibilidad o conveniencia de realizar lavado gástrico y, a continuación, administrar carbón activado y purgante salino. Administrar protectores gástricos. Es necesario vigilar el funcionamiento renal. Además de forzar diuresis alcalina, en el caso de ingestas letales o subletales con niveles hemáticos superiores a 100 µg/ml, se debe instaurar diálisis peritoneal o hemodiálisis. Si aparecen convulsiones hay que administrar lentamente diazepam: 0,1 mg/kg, vía iv. El resto del tratamiento será sintomático.

## BIBLIOGRAFÍA

- Baker MD, Bogema SC. Ingestión of boric acid by infants. *Am J Emerg Med* 1986; 4: 351-358.
- Boza Marrubini ML, Ghezzi Laurenci R, Ucelly P. Intossicazioni acute, meccanismi, diagnosi e terapia. 2.<sup>a</sup> ed. Milán, Ed. Médico Farmacéutica, 1987.
- Coppock RW. The toxicology of detergents, bleaches, antiseptics and disinfectants in small animals. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30: 463-473.
- Haddad LM, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 2.<sup>a</sup> ed. Philadelphia, Ed. W.B. Saunders Company, 1990.
- Ellenhorn M, Barceloux D. *Medical toxicology, diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, Ed. Elsevier, 1988.
- Faigel HC. Mixtures of household cleaning agents. *N Engl J Med* 1964; 271: 618.
- Gapany-Gapanacius M *et al*. Chloramine-induced pneumonitis from mixing household cleaning agents. *BrMed J* 1982; 285: 1686-1690.
- Gapany-Gapanacius M *et al*. Pneumomediastinum -a complication of chlorine exposure from mixing household cleaning agents. *JAMA* 1982; 248: 345-350.

- Ingran TA. Response of the human eye to accidental exposure to sodium hypochlorite. *JEndodontics* 1990; 16: 235-238.
- Martindale. *The extra pharmacopoeia*. Reynolds J (ed.). 30 ed. Londres, The Pharmaceutical press, 1993.
- Martínez Arrieta R, Mencías Rodríguez E. Intoxicación por blanqueadores. En: Intoxicaciones en el ámbito doméstico. *JANO Med Hum* 1996; 1669:51-53.
- Phillip R *et al*. Domestic chlorine poisoning. *Lancet* 1985; 2: 495.
- Pradyot P. *A comprehensive guide to the hazardous properties of chemical substances*. New York, Ed. Van Nostrand Reinhold, 1986.
- Pratt HT. The role of Javel water in the history of chlorine bleach. *Textil Chemist and Colorist* 1989; 21: 23-29.
- Racioppi P, Daskaleros PA, Besbelli N *et al*. Household bleaches based on sodium hypochlorite: review of acute toxicology and Poison Control Center experience. *Fd Chem Toxic* 1994; 9(32): 845-861.
- Reisz GR, Gammon RS. Toxic pneumonitis from mixing household cleaners. *Chest* 1986; 89: 49-52.
- Van Rhee F, Routledge PA. Hypernatraemia and hyperchloraemic acidosis after bleach ingestion. *Human Toxicol* 1988; 7: 37-38.
- Vicellio P. *Handbook of medical toxicology*. Boston, Little, Brown & Co., 1993.

La incidencia de graves lesiones cáusticas va en aumento progresivo desde la introducción de los productos de limpieza alcalinos en 1960.

Los casos de ingestión de sustancias cáusticas se reflejan de forma bimodal en relación con la edad. Entre los casos de ingestión de sustancias ácidas o alcalinas cáusticas comunicados por los Centros Antitóxicos norteamericanos (más de 80.000 casos/año) existe un primer grupo, con niños entre 1 y 5 años, de etiología accidental. Un segundo grupo está formado por adultos, en la segunda o tercera década de la vida, y obedecen a una etiología suicida o, al menos, representan un gesto suicida.

En España existe, igualmente, un bimodismo relacionado con una etiología accidental donde se ven afectados con mayor frecuencia los niños de 1-3 años de edad (especialmente varones) y los adultos en la cuarta década de la vida. La etiología suicida que puede computarse en España es infrecuente con este tipo de sustancias. Estos datos estadísticos hacen referencia a las consultas telefónicas realizadas (en los últimos años) al Servicio de Información Toxicológica (SIT) que pueden superponerse, en cuanto a edad, a los casos registrados por los servicios de urgencias hospitalarios.

La Memoria del Servicio de Información Toxicológica de 1996 refleja que el SIT registra un total de 68.529 consultas telefónicas relacionadas con casos de intoxicación (lo que representa 171 llamadas por cada 100.000 habitantes, aproximadamente). Analizando por grupos ese número total de llamadas telefónicas, el 23% (15.795) corresponde a productos que tienen características cáusticas y entre los que figuran: productos de limpieza ácidos, productos de limpieza álcalis, lejía, amoníaco, agua fuerte/sulfamant y un grupo heterogéneo, denominado como «Otros», entre los que se incluyen: cloro de piscinas, peróxido de hidrógeno de uso industrial, etc.

El ratio de exposición a productos cáusticos que computa el SIT es de 39,5 consultas/100.000 habitantes.

## **ÁLICALIS CÁUSTICOS**

Sea en forma líquida o sólida, se trata de sustancias con un pH comprendido entre 11,5 y 14.

En España, el mayor número de lesiones secundarias a cáusticos se debe más a la ingesta de álcalis que de ácidos, debido a la mayor disponibilidad de productos de limpieza del hogar de tipo alcalino.

El principal factor de las lesiones por cáusticos es el pH, mucho más que la cantidad, a pesar de no ser un determinante único de la gravedad de las lesiones producidas.

La gravedad y extensión de las lesiones del tracto gastrointestinal (GI) están influenciadas por los siguientes factores: cantidad, forma (líquida o sólida), concentración, pH, viscosidad, duración del contacto, tiempo de tránsito, presencia/ausencia de comida, presencia/ausencia de reflujo gastro-esofágico, características premórbitas del tracto GI, reserva titrable ácido-base.

La reserva titrable ácido-base se define como la cantidad de una solución estándar ácida o básica necesaria para titular un álcali o un ácido, respectivamente, a un pH de 8.0 (pH normal de la mucosa esofágica).

La forma física del álcali va a determinar el lugar y gravedad de la causticación. Así, las formas sólidas cristalinas no se tragan fácilmente ni se pueden escupir con rapidez, a no ser que se tome gran cantidad de líquido. Se adhieren a la mucosa glossofaríngea, palatina y esofágica proximal donde causan quemaduras profundas, irregulares y dolorosas. Debido a esta adherencia a nivel proximal, la capacidad de lesionar a nivel distal se ve disminuida. Los álcalis líquidos, por otro lado, pasan libremente a lo largo del esófago, considerándose más lesivos.

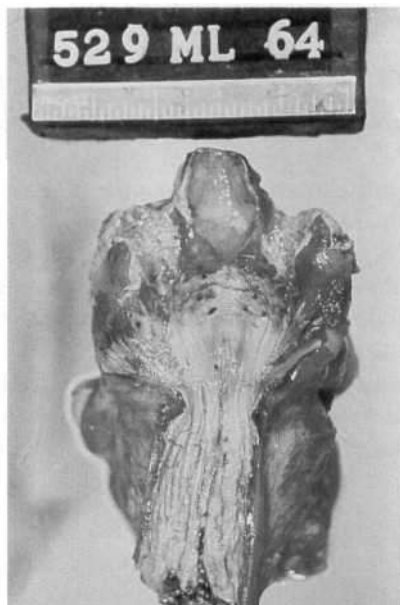
### ***Toxicodinámica***

El gran exceso de oxidrilos (OH) que presentan las bases va a producir la saponificación de las grasas y captación de protones de las proteínas.

Los álcalis cáusticos causan necrosis licuefactiva o colicuativa (destrucción de proteínas y colágeno) con saponificación del tejido graso, deshidratación tisular y trombosis de vasos venosos con la consiguiente necrosis (Figura 14.1) de todo el espesor de la zona tisular atacada (ataque en profundidad). Debido a este mecanismo de toxicidad son frecuentes las complicaciones sistémicas.

Algunos, como polifosfatos, tripolipofosfatos, pirofosfatos y metasilicatos son, además, quelantes del calcio iónico sérico.

Una solución alcalina concentrada puede producir necrosis tisular esofágica en 10 segundos. De forma característica, los álcalis lesionan el esófago debido a la alta viscosidad que prolonga el contacto y producen lesiones por salpicadura en estómago (excepto en el 20% de los casos), debido al efecto protector del ácido gástrico que neutraliza parcialmente al álcali.



**Figura 14.1.** (Cortesía del IAF-Madrid).

La lesión gástrica distal es infrecuente. El píloro suele relajarse por acción de los álcalis cáusticos, permitiendo el paso de estas sustancias tras unos cinco minutos, afectando posteriormente al duodeno.

La historia de exposición cierta a cáusticos requiere identificar exactamente el tipo de sustancia/s de que se trata y determinar su concentración. Estos datos son fundamentales para realizar una valoración real de la gravedad de la situación, siendo vital la consulta telefónica al *Servicio de Información Toxicológica* (91 562 04 20). En ocasiones puede y debe recurrirse a la determinación directa de la pHmetría de la sustancia tóxica en su envase original o de la dilución ingerida, lo que proporciona una idea relativa de su corrosividad y del alcance de las lesiones. La valoración del pH debe realizarse con un pHmetro (electrodo) y no con una tira de papel reactivo de pH; el error puede ser manifiesto, de hasta dos unidades.



## ***Clínica de la ingestión de álcalis cáusticos***

### ***Características precoces***

— Malestar oral inmediato con sensación de quemadura en boca, siendo el dolor lancinante.

— Signos de lesión tisular en labios, lengua, mucosa oral o hipofaringe (edema, desepitelización, necrosis con pseudomembranas).

— Dolor epigástrico, vómitos (hemáticos o en posos de café) y sialorrea. La emesis, además de reexponer el esófago a la acción del cáustico, favorece la aspiración del mismo, dando lugar a grave edema, inflamación, ulceración de glotis y neumonitis por aspiración.

— Disfagia-odinofagia. La repercusión sobre epiglotis, cuerdas vocales y tráquea puede cursar con disfonía, disnea, estridor y babeo.

— En caso de inhalación simultánea: ronquera, estridor, neumonitis, síndrome de distrés respiratorio. Edema laríngeo o epiglótico (bastante infrecuente en niños).

Durante la fase aguda, que dura 3-5 días, las lesiones intramucosas o transmucurales (ulceración esofágica y perforación) pueden incidir sobre tejidos periesofágicos y estructuras del mediastino.

En una serie de 79 niños, seguidos por Crain, se evaluó la presencia de tres signos —sialorrea, vómitos y estridor—, concluyendo que la concurrencia de dos o más signos predicen quemaduras esofágicas (50%) moderadas/graves; 65/79 tenía 0-1 signo, y en ninguno se objetivó una endoscopia positiva. Se confirmó la presencia de quemaduras de grado II (9%) o III (22%) en ausencia de síntomas (sialorrea, vómitos, estridor o lesiones en labios y mucosa orofaríngea).

Debido a la destrucción de las terminaciones nerviosas locales, en ocasiones, el dolor puede ser poco acusado.

En los casos graves la lesión de toda la pared visceral y del tejido perivisceral lleva rápidamente a mediastinitis y/o peritonitis, colapso cardiocirculatorio y *shock* de tipo hipovolémico. Este cuadro clínico, generalmente, se acompaña de sepsis, fiebre, taquicardia, insuficiencia renal (por reabsorción de los productos de degradación de la mucosa esofagogástrica) y respiratoria; esta última puede ser debida a la aspiración del agente lesivo en el árbol traqueobronquial con espasmo y edema de glotis.

La segunda fase (días 5-12), caracterizada por necrosis licuefactiva con edema e inflamación intensos, se considera como el periodo crítico durante el cual la pared esofágica es más susceptible de ulceración, hemorragia y perforación. Durante este período la endoscopia está formalmente contraindicada.

### **Características tardías**

Comienza la fase de reparación y cicatrización. A las 3-4 semanas: formación de estenosis esofágicas (cricofaríngeas, arco aórtico, carina, hiato diafragmático) en zonas de estrechamiento anatómico, como complicaciones más frecuentes.

Carcinoma esofágico de células escamosas, asentando sobre la bifurcación traqueal como zona de predilección (84%), y con un periodo de latencia variable (58 años: varones; 47 años: mujeres).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de la ingestión se basará en la anamnesis, examen objetivo y exploración instrumental.

#### *1. Examen ORL*

#### *2. Endoscopia*

El estudio gastroesofágico se realizará, bajo sedación suave o con anestesia general, en todo caso de ingesta de sustancias con pH > 12 (o sospecha de ingesta) dentro de las primeras 12 h, teniendo en cuenta que la intensidad de la reacción cáustica es máxima en la primera hora postexposición. Durante las primeras 24-48 h el riesgo de perforación es menor, pero pasadas 48 h la pared se debilita, con lo que aumenta este riesgo, haciendo muy peligroso el procedimiento. El riesgo de perforación en manos inexpertas es extremadamente alto. En caso de sustancias con pH 11-12, la indicación de la endoscopia es directamente proporcional al volumen ingerido y/o cuadro clínico.

En el diagnóstico endoscópico deberá tenerse en cuenta que:

— En el 53% de los pacientes con historia de ingesta suicida se objetivan lesiones durante la endoscopia, mientras que las ingestas accidentales tienen endoscopia positiva en el 20,8%.

— La presencia/ausencia de quemaduras químicas orofaríngeas no se correlaciona directamente con la presencia/ausencia de lesiones esofágicas. El reflejo de deglución de sustancias irritantes es tan rápido que dichas sustancias permanecen en boca durante muy poco tiempo.

— En niños, la presencia/ausencia de sialorrea, vómitos o estridor puede contribuir a recomendar la necesidad de endoscopia.

— En adultos, la presencia/ausencia de síntomas/signos *no* contribuye necesariamente a recomendar la endoscopia.

— Debe aprovecharse la endoscopia para aspirar el contenido gástrico.

— Deben evaluarse endoscópicamente tanto esófago como estómago y duodeno, ya que las quemaduras esofágicas no tienen el mismo correlato que las de estómago.

— La ausencia de lesiones en la endoscopia esófago-gástrica, o la ausencia de gravedad de las mismas, permite dar el alta médica con tan sólo tratamiento sintomático y observación domiciliaria.

La endoscopia está indicada en casos de:

- Presencia de quemaduras orales.
- Pacientes sintomáticos (estridor, disfagia, sialorrea).
- Esofagoscopia controvertida en pacientes asintomáticos, en relación con tiempo postingesta, tipo de sustancia y extensión de la exposición. Igualmente controvertido, y sometido a revisión, es realizar una panendoscopia en caso de penetraciones profundas y/o existencia de quemaduras esofágicas circunferenciales que nunca deben sobrepasarse.

Contraindicaciones de la endoscopia:

- Casos de obstrucción de la vía aérea superior.
- Signos y síntomas de perforación.
- Paciente inestable.
- Casos con más de 48 h postexposición (relativo).

La clasificación de las lesiones halladas se valora como:

- Grado 0: no lesión.
- Quemaduras de grado I: hiperemia, edema, descamación superficial mucosa.
- Quemaduras de grado II: hiperemia, formación de lesiones ampollas, ulceración superficial, exudado fibrinoso.
- Quemaduras de grado III: hiperemia, ulceración profunda, friabilidad, formación de escara.
- Quemaduras de grado IV: lesiones con pérdida de sustancia; perforación.

Debe tenerse en cuenta que la progresión del endoscopio debe suspenderse si se observan lesiones de grado III por el peligro de perforación.

Las quemaduras de grado I no progresan a estenosis, pero las de grado II pueden estenotar en el 15-30% de los pacientes. Más del 90% de las quemaduras de grado III producen una estenosis clínicamente significativa.

Las lesiones circunferenciales esofágicas (en comparación con las lesiones longitudinales) son las que van a dar mayor número de problemas deglutorios.

En caso de sospechar una aspiración del producto ingerido, o cuando la clínica así lo indique, debe programarse realizar una endoscopia respiratoria.

### 3. *Estudios radiográficos*

Se realizarán estudios con contraste hidrosoluble en casos de sospecha de perforación del tracto GI, presencia de graves quemaduras hipofaríngeas, endoscopia incompleta o imposibilidad de realizarla (teniendo cuidado con la broncoaspiración).

De forma rutinaria se administrará contraste baritado 10-20 días después de la ingestión, tras haber realizado el diagnóstico endoscópico. Este estudio ofrece información sobre la extensión y gravedad de las quemaduras.

En caso de quemaduras graves pueden apreciarse:

- Márgenes esofágicos borrosos, sugiriendo ulceración mucosa.
- Colección del material de contraste en placas, expresivas de necrosis.
- Alteraciones de la motilidad.

### 4. *Laparotomía exploradora*

Indicada en casos de:

- Quemaduras esofágicas de II o III grado endoscópicamente documentadas.
- Historia de ingesta de líquido alcalino con un pH gástrico persistentemente alcalino.

## **Tratamiento**

Como también ocurre en la ingesta de ácidos cáusticos, NO existe un protocolo de tratamiento estandarizado.

#### 1. *Vía aérea*

- Mantener permeabilidad de la vía aérea.
- Intubación endotraqueal, cricotiroidectomía, traqueostomía en caso de amenaza vital por edema faríngeo o traqueal.
- Corticosteroides en caso de edema laríngeo (?).

#### 2. *Cavidad oral*

- Con una gasa embebida ligeramente en agua retirar los restos del cáustico (sólidos).
- Irrigar la boca con cantidades suficientes de agua o leche fría para descontaminar la mucosa oral, sin permitir su deglución.

### 3. Contenido gástrico

— Contraindicado:

- inducir emesis
- realizar aspiración
- realizar lavado gástrico
- dilución o neutralización con cualquier tipo de sustancia, ya que el riesgo de reacción exotérmica aumentaría las lesiones y propiciaría, además, la emesis. *NO se dará absolutamente nada por boca.*

La sustancia alcalina al llegar al estómago se neutralizará por el ácido gástrico existente. El tejido gástrico es resistente a las quemaduras por pequeñas cantidades de estas sustancias.

Mantener esta apreciación/decisión/terapéutica nihilista de NO dar NADA por boca puede resultar difícil, sobre todo ante la presencia física del paciente y/o su familia que demandan una respuesta, si no inmediata, precoz.

Para los que mantengan dudas, razonables a falta de estudios controlados, podemos comentar que hemos determinado —en el Instituto Nacional de Toxicología— las modificaciones que sufre el pH de una solución de OHNa 1N, pH: 13,3, al diluirse con diferentes sustancias (Figura 14.2). Hay que matizar que el zumo de limón (recién exprimido) produce una reacción exotérmica importante, reacción que se obvia diluyéndolo al 1:10. La variación de pH es muy similar cuando se diluye tanto con leche como con leche albuminosa que, según bibliografía consultada, serían los diluyentes de elección [1 vaso (250 ml) de leche fría, a pequeños sorbos, según peso y estado del paciente], siempre y cuando no exista compromiso respiratorio. Sin embargo, hay que llamar la atención sobre el potente efecto diluyente-tamponador-neutralizador que representa, sobre el papel, la Coca-Cola® al disminuir el pH a 8,31 añadiendo 250 ml de la bebida conveniente desgasificada; la Coca-Cola® no da lugar a reacción exotérmica, lo que la situaría como el diluyente de elección. El uso de diluyentes lleva implícito el peligro de lesionar de forma difusa todo el tejido esofágico, en comparación con la afectación parcheada (localizada en bandas) del mismo cuando no se administran diluyentes.

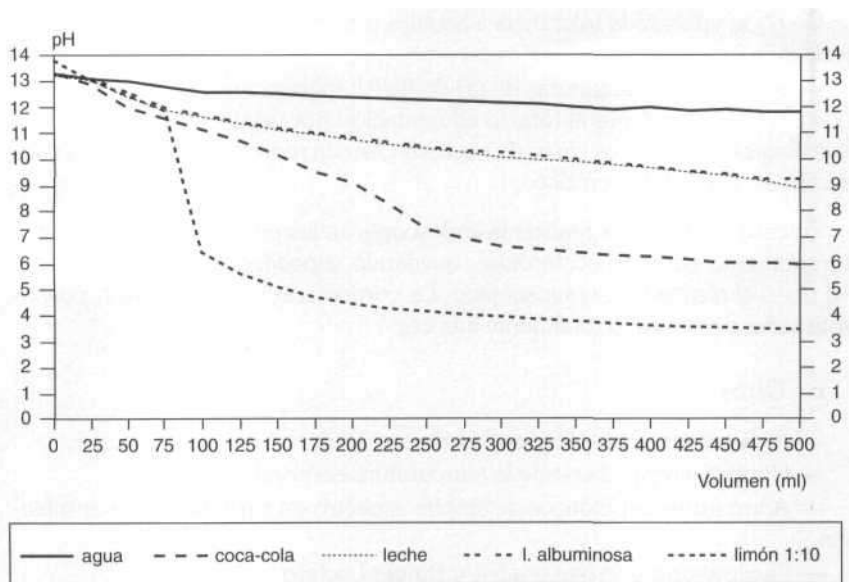
Igualmente, *in vitro*, se ha determinado la temperatura que se alcanza al diluir (neutralizar) con diferentes líquidos una tableta de Clinitest® (usadas para determinar glucosuria), compuesta por hidróxido sódico (232,5 mg), carbonato sódico (80 mg), sulfato de cobre (20 mg) y ácido cítrico (300 mg).

Así, observamos que, en 15-30 segundos, se llega a:

80 °C al diluir con vinagre diluido.

68 °C al diluir con zumo de limón.

65 °C al diluir con agua.



**Figura 14.2.** Variación del pH de una solución de OHNa (1 N, pH:13,3) con diferentes diluyentes.

38 °C al diluir con leche.

A los 2 min de realizada la dilución (neutralización) la temperatura final, tanto con leche como con los otros diluyentes mencionados, es similar.

#### 4. Analgesia

— Opioides/opiáceos; pero que no impidan valorar la evolución de las lesiones.

5. Tras examen ORL y endoscopia (que se realizará dentro de las 12-24 h postingesta), la situación médico-quirúrgica en que queda el paciente depende de:

- Si presenta quemaduras de grado 0: observación 24 h.
- Si presenta quemaduras de grado I: alta hospitalaria a los pacientes capaces de deglutir y tomar líquidos por boca.
- Si presenta quemaduras de grado II: ingresar al paciente en una unidad médica convencional para mantenerle con nutrición parenteral total durante la fase hipercatabólica; repetir control endoscópico a las 12 h; a partir del sépti-

mo día (?) se valorará la tolerancia a líquidos y a sólidos posteriormente, según grado de tolerancia.

— Si presenta quemaduras de grado IH/IV: ingreso en UCI, siendo sometidos a nutrición parenteral total (o alimentación por yeyunostomía) hasta que las lesiones GI curen. Los casos de necrosis gástrica requieren laparotomía y resección del tracto GI necrótico.

En caso de no poder realizar la endoscopia en las primeras 24 h se iniciará el tratamiento con corticosteroides, quedando supeditado su mantenimiento —o no— al resultado esofagoscópico. La corticoterapia iniciada 48 h postingesta se ha demostrado totalmente ineficaz.

## 6. *Otros*

— Antieméticos parenterales de forma precoz.

— Controlar repetidamente la temperatura corporal.

— Administrar antibióticos de amplio espectro en caso de constatar infección.

— Fluidoterapia con glucosa 5% y Ringer Lactato.

— El *shock* se tratará inicialmente con expansores del plasma y albúmina, y en caso de hemorragias con transfusiones hemáticas. Puede ser necesario el uso de dopamina, dobutamina y/o norepinefrina. Es preciso disponer de vías venosas de gran calibre.

— Control del equilibrio ácido-base. Al neutralizarse el álcali ingerido por el ácido gástrico no llega a absorberse prácticamente, por lo que las alteraciones metabólicas no son frecuentes. La acidosis láctica se presenta en caso de ingesta de grandes cantidades. La acidosis es debida a las quemaduras tisulares y al *shock*.

— Control de las series roja y blanca, velocidad de sedimentación, electrólitos séricos, calcio (reposición del mismo con lactogluconato calcico), fósforo, albúmina y proteínas totales.

— El papel de los corticosteroides está sometido a discusión debido a la variabilidad o falta de clasificación de las quemaduras, siendo difícil la diferenciación endoscópica entre quemaduras de grado II y III; además, se emplean pausadas de corticoterapia con o sin antibióticos y con o sin dilatación esofágica.

Los corticosteroides persiguen reducir la fibrosis y ruptura esofágica tras la ingestión del álcali. Su uso está basado en estudios en animales de experimentación que muestran que los corticosteroides, en las primeras 48 horas postexposición, reducen la formación de colágeno, tejido fibroso y consiguiente formación de tejido cicatrizal estenosante. Son más efectivos para prevenir procesos estenosantes en caso de lesiones grado II, habiendo demostrado me-

nos efectividad en el tratamiento de lesiones grado I y cuestionándose su utilidad en el tratamiento de quemaduras grado III a nivel esofágico.

La formación de estenosis se correlaciona mejor con la gravedad de las quemaduras químicas en el momento de su producción.

La corticoterapia *puede* disminuir la necesidad de tratamiento reparador quirúrgico de las estenosis debidas a quemaduras de grado II o III cuando se maneja asociada a dilatación esofágica anterógrada y/o retrógrada.

Altas dosis de corticosteroides favorecen la infección y/o perforación, y enmascaran síntomas de peritonitis.

La pauta con corticosteroides se iniciará en las primeras 48 h (ya que iniciada 48 h postingesta es ineficaz) sólo si la endoscopia muestra lesión transmucosa (erosión moderada). Las lesiones superficiales no progresan a la formación de estenosis.

En adultos se preconiza la administración de metilprednisolona (40 mg/8 h, vía iv) y en niños prednisolona (2 mg/kg/día, vía iv) *hasta* que se reinicie la ingesta oral; posteriormente se administrará el equivalente oral de la dosis de prednisolona, disminuyéndose progresivamente, hasta su retirada, durante 3-6 semanas. *Simultáneamente* se administrarán antibióticos de amplio espectro (amoxicilina-clavulánico, ampicilina, ampicilina-gentamicina o cefalosporinas de segunda generación).

La corticoterapia se discontinuará según criterios endoscópicos.

Los corticosteroides están contraindicados en caso de hemorragia activa del tracto GI superior o evidencia de ruptura esofágica o gástrica.

— A largo plazo se recomienda el uso de antagonistas H<sub>2</sub> (cimetidina, ranitidina, famotidina), para evitar lesiones por reflujo, durante 6-8 semanas.

— Se realizará un esofagograma a las 3 semanas para evaluar la formación de estenosis. Las estenosis esofágicas secundarias se tratarán con dilataciones, no antes de las 3 semanas de la ingesta, y si no hay respuesta o se trata de una estenosis gástrica se recurrirá a la cirugía.

### 7. Alternativas terapéuticas

— Colocar, como indican Mills y Wijburg, sólo sonda nasogástrica o *stent*; precisa visión directa de la zona y que el paciente esté consciente y colabore. Indicado en caso de quemaduras esofágicas de grado II y III. Puede utilizarse también para nutrición, además de prevenir las adherencias y mantener la luz durante la fase de formación de colágeno.

— Latirógenos (beta-aminopropionitrilo, penicilamina). Previenen la formación de puentes de colágeno covalentes evitando las estenosis.

— N-acetilcisteína (en ratas parece disminuir la formación de estenosis).

— Poliacrilato sódico (en ratas disminuye el área de la quemadura, pero no su profundidad).

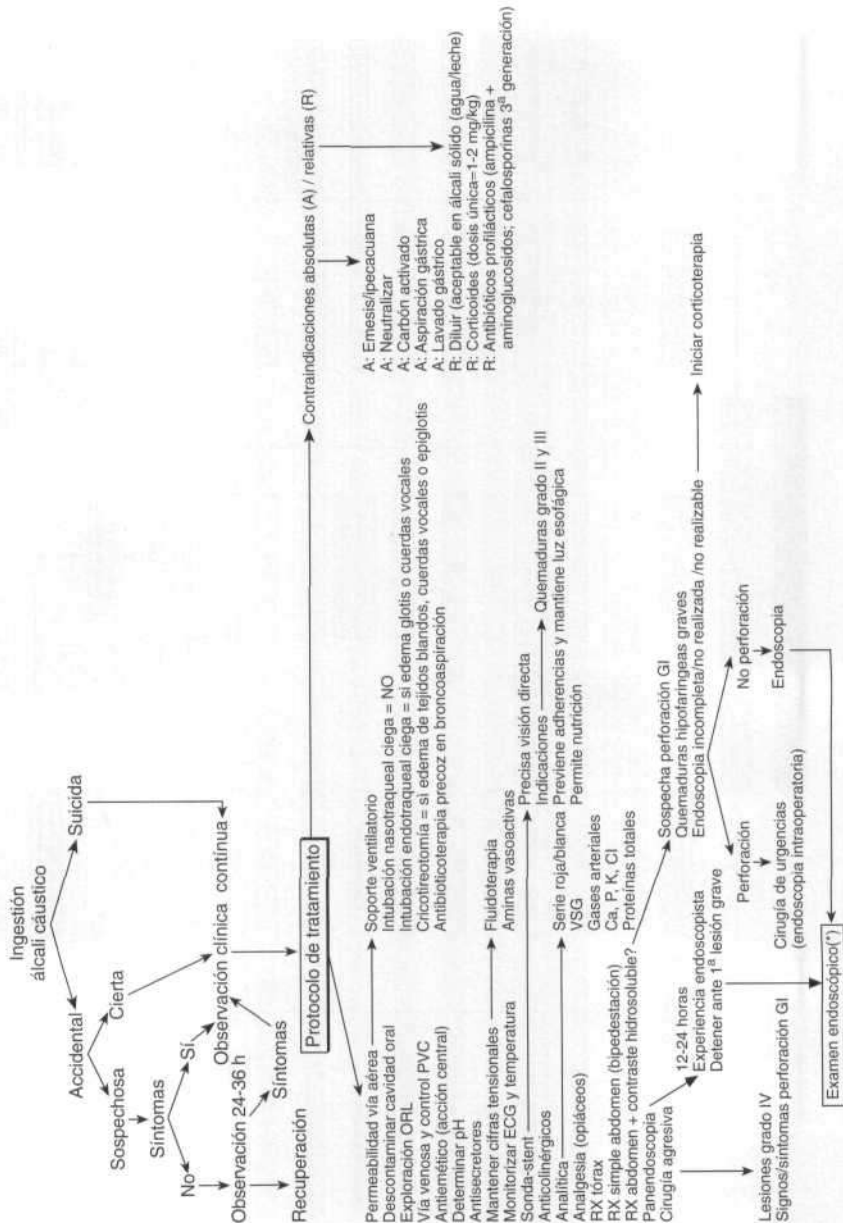


### 8. *Cirugía*

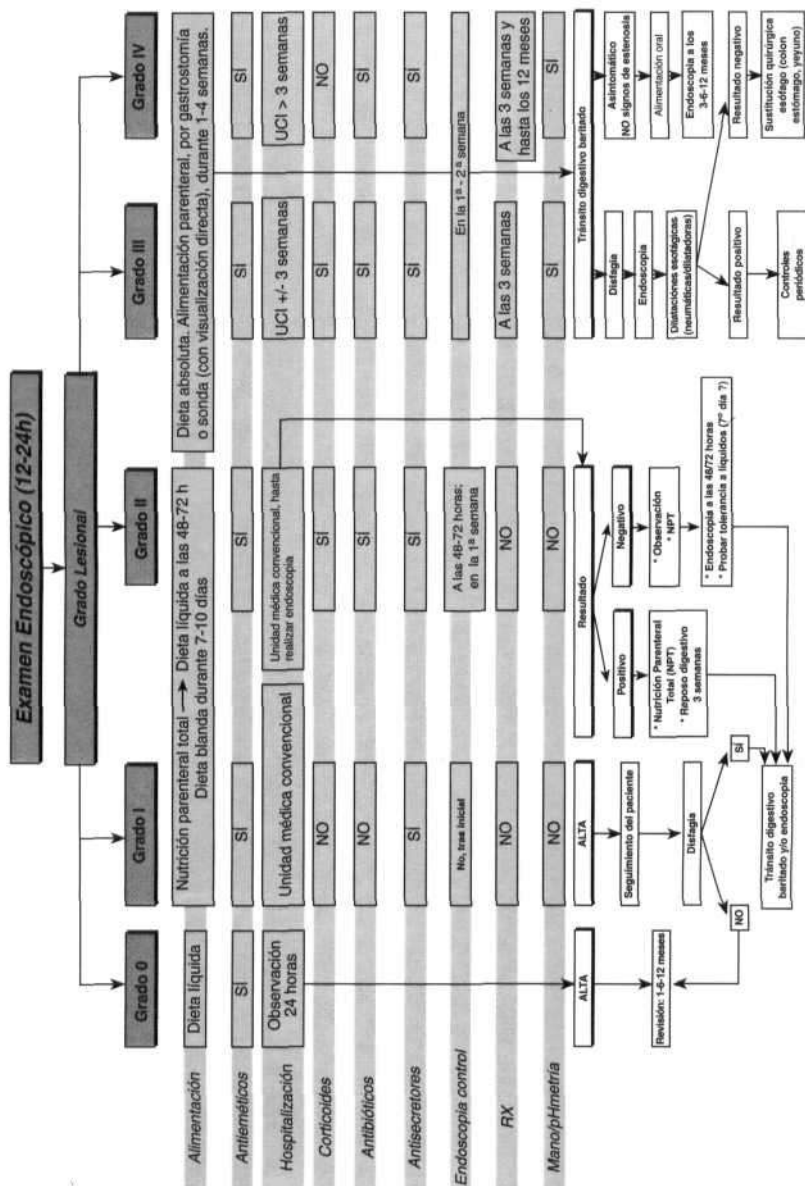
En caso de indicación quirúrgica, ésta se realizará rápidamente (drenaje mediastínico tras perforación, traqueostomía en caso de edema laríngeo y distrés respiratorio o gastrotomía para alimentación en casos de lesiones agudas graves o estenosis crónicas).

Ocasionalmente se requiere reconstrucción quirúrgica.

Como protocolo de tratamiento para la ingesta de álcalis cáusticos, así como de los resultados endoscópicos, proponemos seguir los algoritmos 14.1 y 14.2 que parecen más ajustados según el grado de conocimiento actual de la medicina.



Algoritmo 14.1. Guía de tratamiento tras la ingesta de álcalis cáusticos.



**Algoritmo 14.2.** Guía de tratamiento en función del resultado endoscópico.

## ÁCIDOS CÁUSTICOS

Ácido es toda sustancia que puede aceptar un par de electrones para formar un enlace. Sea en forma líquida o sólida se trata de sustancias con un pH comprendido entre 0 y 2.

Sustancias con un pH  $<2$  son fuertemente corrosivas; sin embargo, el pH sólo no es un determinante único de la gravedad de las lesiones producidas, ya que tanto el zumo de limón como de naranja tienen un pH próximo a 3,7, y la Coca-Cola® de 2,4 (ver Tabla 14.1). La concentración molar y el tiempo de contacto son los principales factores que van a condicionar la extensión de la lesión.

### *Toxkodinámica*

Debido a la rapidez del tránsito esofágico de los ácidos, prácticamente, no se van a producir lesiones esofágicas (6-20%), y en este caso se localizarán sobre su tercio medio o inferior. Los ácidos corren rápidamente a lo largo de la curvadura gástrica menor hasta la región prepilórica para causar, casi de forma instantánea, necrosis coagulativa de una o más capas del estómago y deshidratación hística, con formación de escara seca que tiende a limitar la penetración en estratos más profundos; el desprendimiento posterior de esta escara puede

**Tabla 14.1.** Grado lesivo de diferentes ácidos cáusticos según su concentración

<b>1. Irritantes débiles</b>	
Ácido acético	5-10%
Ácido clorhídrico	< 5%
Ácido fosfórico	15-35%
<b>2. Irritantes fuertes</b>	
Ácido acético	10-50%
Ácido clorhídrico	5-10%
Ácido fosfórico	35-60%
Ácido sulfúrico	< 10%
<b>3. Corrosivos</b>	
Ácido acético	> 50%
Ácido clorhídrico	> 10%
Ácido fosfórico	> 60%
Ácido sulfúrico	> 10%

provocar perforación gástrica. Los ácidos cáusticos provocan espasmo del antro y del esfínter pilórico que cerrará el paso al intestino, provocando mayor lesión gástrica. Con el estómago lleno se producen, igualmente, lesiones extensas.

Habitualmente los ácidos cáusticos inorgánicos sólo actúan en superficie provocando necrosis coagulativa, siendo la cantidad absorbida nula o muy escasa, debido, además, a su enorme polaridad. En su mecanismo de acción intervienen tanto la formación de sales, al interactuar el cloro con los metales presentes en la estructura orgánica, como el efecto proteolítico del hidrógeno desprendido y la termocoagulación proteica. En comparación, la necrosis licuefactiva de los álcalis provoca un mantenimiento en la penetración, por lo que sigue produciéndose la lesión cuando cesa la exposición.

### ***Clínica de la ingestión de ácidos cáusticos***

#### ***Características precoces***

— Inmediato e intensísimo dolor en boca, faringe y región retroesternal, asociado con disfagia. Quemaduras orolingüofaciales, que pueden prolongarse, en forma de regueros, sobre región mentoniana, parte superior de tórax y/o abdomen por los vómitos.

— Sed intensa, náuseas y vómitos, incluso con sangre y restos de mucosa esfacelada.

— Diarrea líquida, mezclada con sangre y a veces restos de mucosa intestinal secundaria a efectos cáusticos sobre tramos sucesivos de intestino.

— Perforación gástrica y esofágica, peritonitis química.

— En caso de inhalación: ronquera, dolor torácico, estridor respiratorio, distrés respiratorio. En caso de gran irritación cursa con hipoxemia tras un periodo de latencia de horas.

— Edema epiglótico o laríngeo que cursa con síndrome asfíctico.

— *Shock* circulatorio, acidosis metabólica (precoz y reflejando la intensidad de la lesión interna), necrosis tubular aguda, fallo renal, hiponatremia, neumonitis química, síndrome de distrés respiratorio del adulto.

— Coagulación intravascular, anemia secundaria a hemorragia y hemolisis.

— Es frecuente la aparición de un vientre en tabla aún sin perforación.

— En los casos graves la lesión de toda la pared visceral y del tejido perivisceral lleva rápidamente a mediastinitis y/o peritonitis, colapso cardiocirculatorio y *shock*. Este cuadro clínico, generalmente, se acompaña de sepsis, fiebre, taquicardia, acidosis (metabólica o láctica), insuficiencia renal (por reabsorción de los productos de degradación de la mucosa esófago-gástrica) y respiratoria.

— La acidosis puede estar motivada por la absorción sistémica del ácido, por las graves quemaduras químicas o por el *shock*.

— Si el colapso cardiocirculatorio se mantiene durante horas sin ser corregido pueden producirse lesiones isquémicas a nivel cardiaco. El *shock* circulatorio se presenta como una de las causas inmediatas de muerte tras la exposición a CIH.

### ***Características tardías***

- Estenosis antral o pilórica.
- Formación de estenosis yeyunales.
- Aclorhidria.
- Mucocele.
- Gastroenteropatía perdedora de proteínas.
- Carcinoma (células escamosas) gástrico (3%).
- Carcinoma esofágico, con un periodo de latencia de 20-40 años, que para algunos autores sería motivo de esofagoectomía profiláctica en pacientes jóvenes con estenosis de grado III.

### ***Diagnóstico***

El diagnóstico de la ingestión se basará en la anamnesis, examen objetivo y exploración instrumental.

#### ***1. Examen ORL***

Se requiere una exploración rigurosa de orofaringe ya que en su profundidad y especialmente sobre epiglotis, cuerdas vocales y encrucijada faringo-esofágica es donde se pueden objetivar las lesiones más importantes.

#### ***2. Endoscopia***

El estudio endoscópico se realizará en todo caso de ingesta (o sospecha de ingesta) de sustancias con  $\text{pH} < 2$ . En caso de sustancias con  $\text{pH} = 2-3$  la indicación de la endoscopia será directamente proporcional a la cantidad ingerida. La endoscopia se realizará de forma precoz, y siempre dentro de las primeras 12 h.

En el diagnóstico endoscópico deberán tomarse en consideración las matizaciones reseñadas en la ingesta de álcalis cáusticos.

La clasificación de las lesiones halladas se valora como:

- Quemaduras grado 0: examen normal.
- Quemaduras grado I: edema, hiperemia de mucosas, sin pérdida de tejido.

— Quemaduras grado IIa: ulceraciones superficiales, localizadas; friabilidad, formación de ampollas.

— Quemaduras grado IIb: hallazgos del grado Ha más ulceraciones circunferenciales.

— Quemaduras grado III: ulceraciones profundas, múltiples; áreas de necrosis. En este grado es posible encontrar lesiones por contacto de estructuras y órganos vecinos.

La progresión del endoscopio debe suspenderse si se observan lesiones de grado III por el peligro de perforación.

### 3. Estudios radiográficos

Debe obtenerse una placa de tórax en bipedestación para valorar una posible perforación, mediastinitis y aspiración.

Los esofagogramas en la fase aguda y subaguda evidencian edema, hemorragia, ulceraciones, atonía y dilatación. En fase crónica pueden demostrarse las estenosis esofágicas. Los hallazgos radiológicos no difieren significativamente de las esofagitis por álcalis.

Debe realizarse un estudio seriado del tracto GI superior a las 2-4 semanas para valorar la posible presencia o ausencia de lesiones cicatriciales y/o estenosantes.

### **Tratamiento**

1. Mantener permeabilidad de la vía aérea. Oxígeno mediante mascarilla. El distrés respiratorio requiere cricotiroidectomía si la intubación endotraqueal está contraindicada por una tumefacción excesiva.

Antibioticoterapia precoz en casos de broncoaspiración.

2. Disponer vías venosas de grueso calibre, inmediatamente, en todos los casos con evidencia de compromiso circulatorio, con reposición de líquidos (sueroterapia, expansores del plasma y albúmina y/o sangre). En casos de *shock* evolucionado se precisan sustancias vasoactivas (noradrenalina, dopamina y dobutamina).

#### 3. Cavidad oral

Irrigar la boca con cantidades suficientes de agua o leche fría para descontaminar la mucosa oral, máxime si se trata de ácidos en forma granulosa. No debe permitirse la deglución del líquido empleado.

#### 4. Contenido gástrico

Es motivo de fuerte controversia al no existir datos suficientemente contrastados y carecer de protocolos de actuación validados.

a) *Sondaje nasogástrico u orogástrico:*

Se realiza con visión fluoroscópica y aspiración gástrica precoz dentro de la primera hora postingesta. La mayoría de las lesiones esofágicas son superficiales y la intubación gástrica no va a causar problemas. Esta intubación se indica en caso de ingesta de grandes cantidades de ácidos cáusticos. El riesgo de perforación en estos casos no está bien confirmado; si la ingestión es reciente, algunos estudios han demostrado que la lesión por contacto puede producirse hasta 90 minutos postingesta.

Una vez extraída la mayor cantidad de ácido posible (para evitar el riesgo de reacción exotérmica al introducir el líquido de lavado) se realizará un lavado gástrico con abundante cantidad de agua o leche fría. La sonda debe reposicionarse con frecuencia para asegurar que se elimina todo resto de sustancia cáustica.

b) *Otros autores:*

— Está contraindicado inducir el vómito y realizar lavado gástrico.

— Está contraindicada la dilución. *In vitro* se ha confirmado que la dilución con agua es ineficaz para reducir el pH (50 ml de HCl al 9,5% diluidos con 800 ml de agua cambian el pH de 0,99 a 1,73) y, además, produce un considerable aumento de la temperatura.

El dilema sigue vigente, hoy en día, al tratar a un paciente con ingesta de un ácido cáustico mediante dilución (con el fin de «neutralizar») o no dilución: ése es el quid de la cuestión. La dilución de una sustancia cáustica puede dar lugar a lesiones por reacción exotérmica. En la zona de contacto entre el ácido cáustico y agua (o antiácidos, en caso de tratar de neutralizar con éstos) se libera una gran cantidad de calor. Así, tratar de diluir 55 ml de una solución de ácido sulfúrico al 91,6% con 54 ml de agua provoca, de forma casi instantánea y explosiva, una temperatura en la solución de 79 °C. El resultado de la solución diluida, sin embargo, continua siendo fuertemente ácido y altamente corrosivo.

— Contraindicada la neutralización con cualquier tipo de sustancia (agentes buffer o tampón producen de forma importante reacciones exotérmicas sin variar sustancialmente el pH). Se requieren unos 730 ml de hidróxido magnésico para neutralizar una solución de 55 ml de ácido sulfúrico al 91,6%, dando lugar a una temperatura en la mezcla realizada de 62 °C.

— No se dará absolutamente nada por boca.

— El carbón activado no tiene lugar en el tratamiento ya que, además de ser ineficaz, poder desencadenar el vómito y facilitar la aspiración, oscurece el campo de visión de la endoscopia.

5. *Prevenir la insuficiencia renal* (secundaria a hemólisis y *shock*) mediante administración de furosemida y restauración de la volemia.



### 6. *Mantener tensión arterial*

Colocar al paciente en posición de Trendelenburg y administrar, por vía venosa, 10-20 ml/kg de solución salina.

Como primera elección puede requerirse el uso de 200-400 mg de dopamina, diluidos en 250 ml de suero salino o glucosado al 5%.

Dosis inicial: 2-5 µg/kg/min.

En caso necesario puede llegarse a 5-10 µg/kg/min.

Pueden presentarse arritmias ventriculares que obligan a reducir el ritmo de perfusión.

Fármaco de segunda elección es la norepinefrina (NE): 4 ml de NE al 0,1% se diluyen en 1 l de suero glucosado al 5%.

Dosis inicial: 0,1-0,2 µg/kg/min.

Dosis de mantenimiento: 2-4 µg/min.

En caso de hipotensión arterial secundaria a hemorragia GI el tratamiento de elección es la reposición de sangre o derivados hemáticos.

### 7. *Panendoscopia inmediata-urgente*

Tras examen ORL y endoscopia debe seguirse el siguiente criterio:

— En caso de quemaduras grado I/IIa: procede ingresar al paciente en una unidad médica convencional, mantenerle con nutrición parenteral total y pasar, según evolución, a dieta líquida a las 48-72 h.

— Pacientes con quemaduras grado IIb/III: ingreso en UCI. Nutrición parenteral total (o alimentación por yeyunostomía tras 48-72 h) hasta que las lesiones GI curen.

— Los casos de necrosis gástrica requieren laparotomía y resección del tracto GI necrótico con reparación quirúrgica.

### 8. *Analgesia*

— Opioides/opiáceos, pero que no impidan valorar la evolución de las lesiones.

### 9. *Corticosteroides*

La mayoría de los estudios sobre el empleo de corticosteroides en las lesiones por cáusticos se refieren a álcalis. Los corticoides no son eficaces si se pautan 48 h postexposición. No obstante, se sigue el criterio de no indicarlos ya que enmascaran el desarrollo de signos de peritonitis, a pesar de retrasar el desarrollo de la formación de estenosis (infrecuentes en comparación con la ingesta de álcalis) en quemaduras de grado III que, por otro lado, se presentarían tanto con como sin corticoterapia.

Se pauta dexametasona a dosis de 0,1 mg/kg o prednisona, 1-2 mg/kg, durante 2-3 semanas, disminuyendo la dosis progresivamente.

Como contraindicaciones formales para la corticoterapia figuran la hemorragia GI activa y evidencias de ruptura esofágica o gástrica.

### 10. *Otros*

— Antieméticos precoces y con acción a nivel central.

— Control de líquidos, electrolitos y equilibrio ácido-base. Debe vigilarse la hiperkaliemia secundaria a la hemólisis, así como hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipercloremia.

— Las lesiones esofágicas responden bien a medidas conservadoras por ser superficiales mayoritariamente.

— Los antibióticos de amplio espectro (ampicilina, cefazolina, amoxicilina-clavulánico) se administrarán sólo en caso de infección establecida.

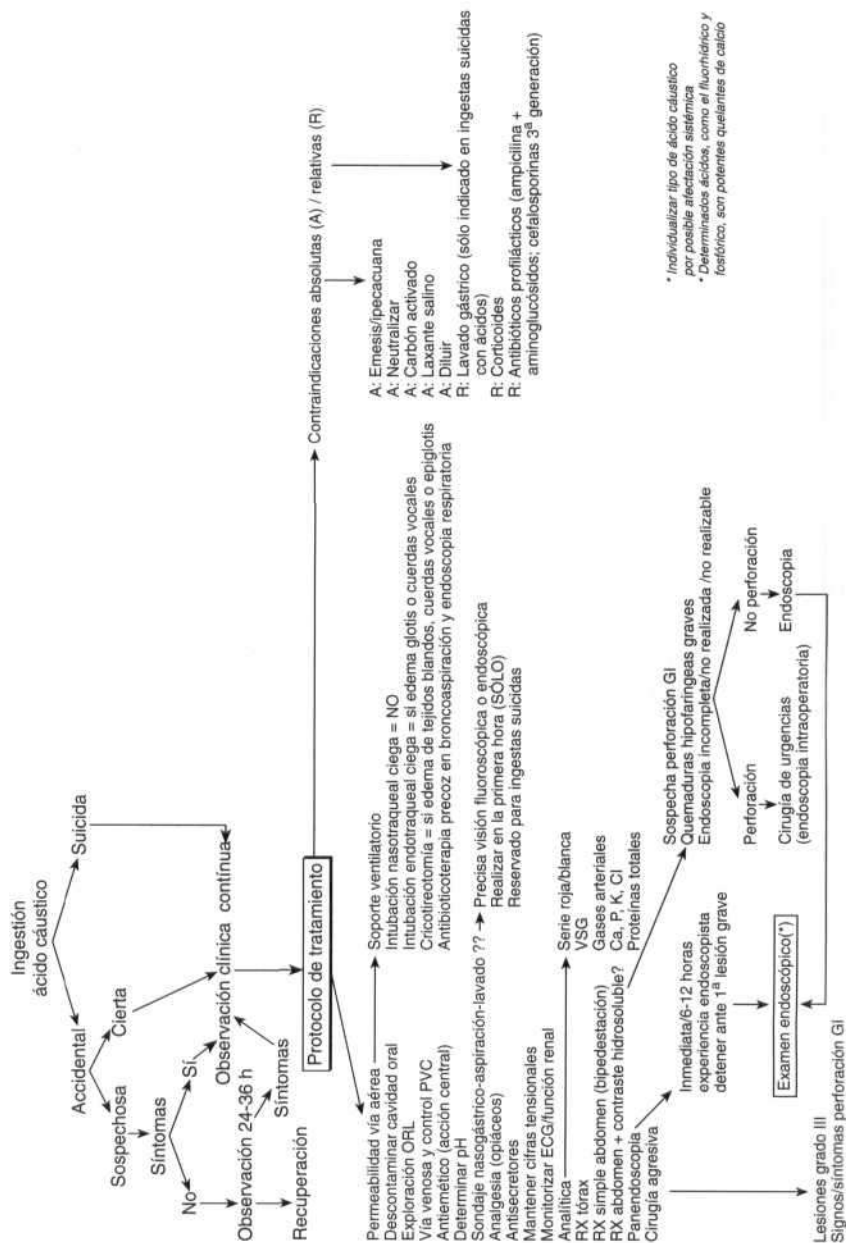
— A largo plazo se recomienda el uso de antagonistas H2 (cimetidina, ranitidina, famotidina) para evitar lesiones por reflujo, durante 6-8 semanas.

— Dada la alta morbilidad debida a las perforaciones y la alta incidencia de complicaciones que requieren cirugía, se recomienda tratamiento quirúrgico agresivo cuando:

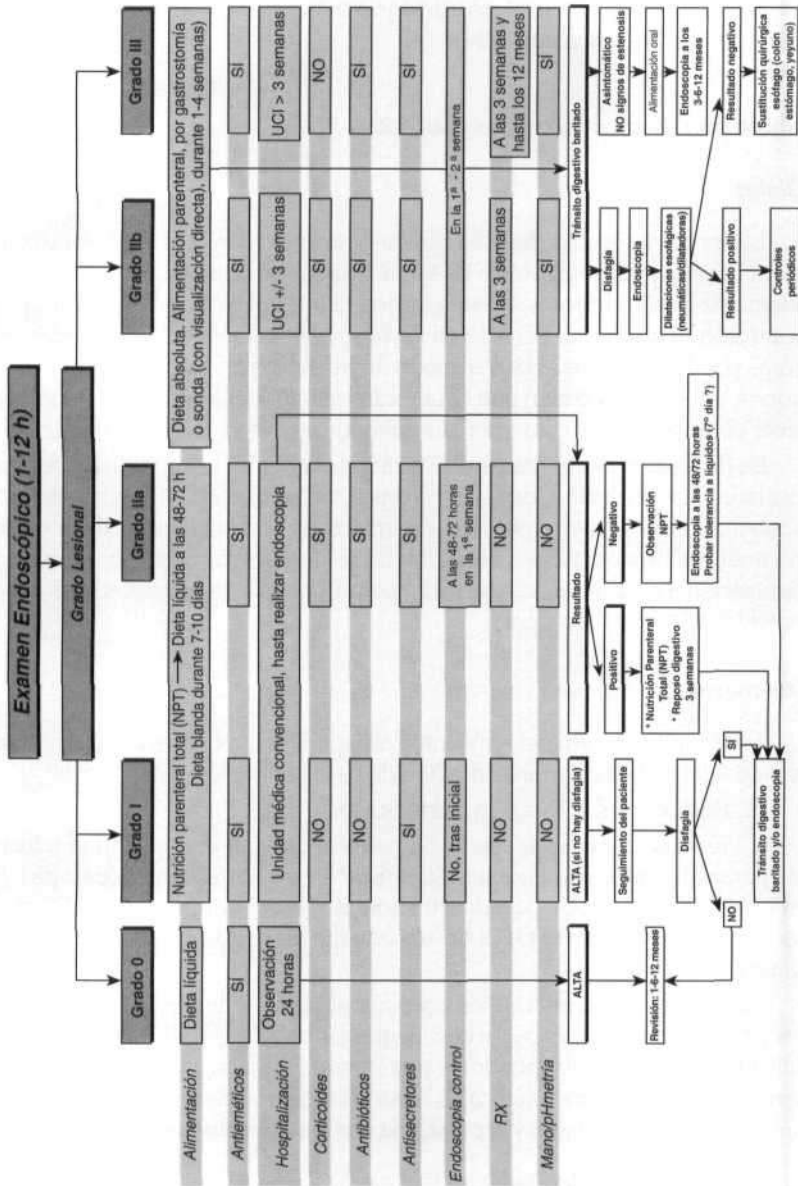
a) La endoscopia revele lesiones de grado III con necrosis y adelgazamiento (ennegrecimiento, mucosa ulcerada) de todo el espesor de las capas de estómago o esófago.

b) Existan signos o síntomas evidentes de perforación del tracto GI en estadios iniciales.

Proponemos, como herramienta de trabajo que puede protocolizarse, seguir los algoritmos 14.3 y 14.4 relacionados con el tratamiento a seguir en caso de ingesta de ácidos cáusticos y su interdependencia con el resultado diagnóstico que permite la endoscopia.



**Algoritmo 14.3.** Guía de tratamiento tras la ingesta de ácidos cáusticos.



**Algoritmo 14.4.** Guía de tratamiento en función del resultado endoscópico.

Por ser la clínica y tratamiento de la exposición por vías respiratoria, cutánea y ocular de álcalis cáusticos y ácidos cáusticos muy comunes, se exponen a continuación de forma conjunta.

## **Inhalación de álcalis/ácidos cáusticos**

### ***Clínica***

Los síntomas se suceden con rapidez, cursando con crisis de tos, disnea, estridor inspiratorio, aumento de las secreciones bronquiales, cuadro asfíctico por edema de glotis y broncoespasmo (bronquiolitis química); cefalea, vértigos, hipotensión, taquicardia, debilidad muscular, náuseas y vómitos. Pasadas pocas horas puede instaurarse edema agudo de pulmón (periodo de latencia, en ocasiones, de 24-72 h) o bien una neumonitis química. A largo plazo pueden aparecer complicaciones como fibrosis pulmonar y riesgo de sobreinfección.

La inhalación de cáusticos vaporizados puede dar lugar a quemaduras pulmonares. La inhalación, de forma crónica, de nieblas de OHNa ha dado lugar a cuadros de enfermedad pulmonar obstructiva irreversible por inducir reacción inflamatoria bronquial con formación de tejido fibroso. Existe una mayor predisposición a desarrollar cáncer laríngeo en pacientes sometidos laboralmente a nieblas de ácidos cáusticos.

### ***Tratamiento***

1. Retirar al sujeto del ambiente contaminado; aplicar ventilación y oxigenación adecuada, con monitorización de gases arteriales.
2. Radiografía de tórax en ciertos casos.
3. En caso de edema agudo de pulmón debe mantenerse una adecuada oxigenación. Valorar la necesidad de PEEP en pacientes intubados o de CPAP en pacientes extubados cuando no consigan mantener una  $pO_2 > 50$  mmHg con la administración de  $O_2$  al 60% mediante mascarilla o por ventilación mecánica.
4. Tratamiento sintomático con mucolíticos, antitusivos, broncodilatadores y corticosteroides. El papel que juegan los corticosteroides en la prevención del desarrollo del edema agudo de pulmón no está claro, y la decisión sobre su administración —o no— radica en criterios médicos. Se recomienda, de forma profiláctica, la administración precoz de metilprednisolona (dosis única: 1 g, vía iv).

Los antibióticos, de amplio espectro, sólo se indicarán en caso de evidenciar infección.

## Contacto cutáneo con álcalis/ácidos cáusticos

### ***Clínica***

El contacto con estas sustancias provoca quemaduras en la piel, similares a las quemaduras térmicas, de profundidad superior en los álcalis que con los ácidos cáusticos, que cursan con dolor intenso. Estas quemaduras curan muy lentamente y pueden dar lugar a cicatrices estenosantes o deformantes.

La coloración es diferente y sirve, en principio, como medio de identificación. Así, el ácido sulfúrico da lugar a una escara blanquecina que vira luego a violácea y posteriormente a negra; el ácido clorhídrico es menos cáustico y su escara asume menor consistencia, siendo su coloración gris-violácea.

Hay que tener en cuenta que un examen clínico inicial —más o menos precoz— negativo no descarta la posibilidad de lesiones por cáusticos, ya que algunas sustancias químicas van a dar lugar a una respuesta tisular retardada incluso 36 horas. Debe valorarse el pH sobre la zona de contacto.

### ***Tratamiento***

1. Retirar todas las prendas de ropa y joyas.
2. Lavar precozmente la zona afectada con agua corriente o solución salina durante 15-30 min, dependiendo de la concentración, volumen y tiempo de contacto. Eliminar todas las partículas sólidas o cuerpos extraños existentes. Estas medidas requieren una atención especial por parte del personal asistencial para evitar la auto-exposición (guantes, mascarilla, gafas, lavado con chorro a baja presión, etc.).

Algunas pautas de tratamiento sugieren que, en caso de quemaduras graves por álcalis, debe prolongarse el lavado —periódicamente— en las siguientes 8-24 h con solución salina.

3. Tratar las quemaduras químicas como si se tratara de quemaduras térmicas. La sulfadiazina argéntica se indica especialmente en quemaduras profundas de segundo grado.
4. Profilaxis antitetánica.
5. Las quemaduras extensas dan lugar a una importante pérdida de líquidos que es necesario reponer.

Hay una excepción en el tratamiento del contacto cutáneo con ácidos: el ácido fluorhídrico, que precisa utilizar como líquido de lavado cloruro de benzalconio frío o sulfato de magnesio al 25%. La exposición a este ácido, para evitar la lesión local y reducir la absorción sistémica, requiere la administración tópica de gluconato calcico al 2,5% o 5% en forma de gel. En caso de exposición prolongada a concentraciones superiores al 25%, debe realizarse una infiltración

intradérmica con gluconato calcico al 10% (0,5 ml/cm<sup>2</sup> de piel). Las lesiones subungueales requieren exéresis-desbridamiento de la uña. Como complicaciones pueden aparecer celulitis, sepsis, contracturas, osteomielitis y toxicidad sistémica por la absorción del ácido.

## **Contacto ocular con álcalis/ácidos cáusticos**

### ***Clínica***

El contacto ocular con estas sustancias se hace patente por un dolor vivo, acompañado por edema conjuntival y palpebral, agravado por las maniobras de frotamiento que realiza el enfermo; es posible que aparezca necrosis corneal, isquemia limbal y hemorragia intraconjuntival/subconjuntival. Se produce gran lagrimeo y fotofobia. En caso de penetrar en el cuerpo ciliar el humor acuoso se verá afectado cualitativa y cuantitativamente. Generalmente, las exposiciones breves a soluciones de ácidos con un pH >2 no producen lesión del epitelio corneal. La exposición a humos o nieblas cursa con irritación ocular. El pronóstico va a depender, entre otros factores, de la extensión de la necrosis avascular de la conjuntiva y esclera.

Las lesiones a nivel ocular se clasifican como:

- Lesión grado I: lesión del epitelio corneal y conjuntiva no isquémica.
- Lesión grado II: córnea deslustrada, con detalles visibles del iris e isquemia del limbo del 33%. Tiene buen pronóstico.
- Lesión grado III: pérdida epitelial total, estroma borroso, detalles del iris apagados e isquemia del limbo del 33-50%.
- Lesión grado IV: opacidad corneal e isquemia del limbo superior al 50%. Pronóstico malo.

### ***Tratamiento***

1. Extraer lentes de contacto. Lavar abundantemente, en ambiente poco iluminado, con agua o suero salino durante 20-30 min (debido a la capacidad de penetrar en profundidad que poseen los álcalis hay que prolongar el tiempo de lavado ocular), retrayendo los párpados para que el fondo de saco conjuntival se lave bien y poder llevarlo a un pH neutro (valorado en fondo de saco inferior). El espasmo palpebral se aliviará instilando 1-2 gotas de una solución de lidocaína al 1-2%, pudiendo ser necesario el uso de retractores palpebrales e incluso recurrir al bloqueo del nervio facial.

Se requieren varios litros de suero salino o fisiológico; no usar antidotos químicos. Tras finalizar el lavado, debe controlarse el pH de la conjuntiva ocular

cada 30 min en las próximas 2 horas para mantener un pH neutro; en caso contrario, debe continuarse el lavado.

Esta pauta es válida igualmente para exposiciones al ácido fluorhídrico, pero complementándose con la irrigación de gotas de gluconato calcico al 1%.

2. El examen debe incluir, entre otros: agudeza visual, examen de párpados, conjuntiva y esclera, reacciones pupilares y cámara anterior. Para descartar eventuales lesiones córneo-conjuntivales se instilará fluoresceína sódica, realizando observación con lámpara de hendidura o biomicroscopio.

3. Ocluir con apósitos estériles.

4. Se administrarán analgésicos por vía general.

Dependiendo de la gravedad de los síntomas pueden requerirse: examen de retina y cámara posterior con oftalmoscopio; colirios ciclopléjicos, antibióticos, vasoconstrictores o, bien, el uso de lágrimas artificiales. Los ciclopléjicos mi-driáticos (atropina al 1%/12 horas) se indican para prevenir el desarrollo de sinequias posteriores y el espasmo ciliar. Los antibióticos tópicos, como cloran-fenicol o gentamicina/6 horas, son eficaces mientras persista el defecto epitelial.

Revisar los tejidos oculares 24-48 h después de la exposición para confirmar la profundidad de la lesión ocular (opacificación corneal y enturbiamiento-blanqueamiento perilimbal). La acción en profundidad de los álcalis cáusticos implica un pronóstico peor que las lesiones producidas por ácidos cáusticos, ya que no se puede descartar el riesgo de perforación.

En caso de hipertensión ocular puede recurrirse a la acetazolamida (125 mg/6 h).



## OTRAS SUSTANCIAS CORROSIVAS

### Cemento

El cemento, con un pH próximo a 12, es una mezcla de óxidos de hierro, sílice, alúmina, magnesio y cal, tales como el aluminoferrito tetracálcico, aluminato tricálcico y silicatos tricálcico y dicálcico, sometida a calcinación («clinker») y posteriormente refrigerada, a la que se unen yeso y otros aditivos. En su composición final, variable por otra parte, puede encontrarse el hidróxido cálcico hasta valores superiores al 4%.

Tanto en polvo como en forma líquida se comporta como cáustico, dando lugar a lesiones que tienen su reflejo en:

a) *Piel*: quemaduras de 1º, 2º o 3º grado, con un periodo de latencia de 12-48 h y sin sensación de dolor durante el contacto, tras exposiciones mantenidas de hasta 6 h.

b) *Ojo*: salpicaduras de cemento líquido o contacto con el polvo, actuando como cuerpo extraño, dan lugar a erosiones o ulceraciones corneales lineales o irregulares, junto a sensación de escozor, quemaduras y edema corneal.

c) *Aparato respiratorio*-, tos, disnea, bronquitis y neumonitis en exposición aguda. Bronquitis crónica y enfisema tras exposición laboral prolongada, en fábricas (años), a partículas pulverulentas.

d) *Aparato digestivo*: quemaduras a nivel esofágico o gástrico tras ingestión de formas líquidas o en polvo.

En cuanto al tratamiento, debe seguirse —en líneas generales— la pauta dada para los álcalis cáusticos:

#### a) *Piel*

1. Lavado precoz, preventivo de posibles quemaduras, inmediatamente después de la exposición. Quitar las ropas impregnadas.
2. Lavado cutáneo prolongado y repetido hasta hacer desaparecer la sensación de tensión untuosa de la zona expuesta.
3. Tratamiento dermatológico.

#### b) *Ojo*

1. Eliminar lentes de contacto. Lavado prolongado durante 20-30 minutos, retrayendo los párpados para que el fondo de saco conjuntival se lave bien y poder llegar a un pH neutro (valorado en fondo de saco inferior); el espasmo palpebral se aliviará instilando 1-2 gotas de una solución de lidocaína al 1-2%.

No usar antidotos químicos. El lavado ocular debe repetirse, de forma periódica, cada 4 h en el transcurso de las primeras 24 h postexposición.

2. Examen con fluoresceína y bajo biomicroscopio. Seguimiento por parte del oftalmólogo.

*c) Aparato respiratorio*

1. Oxígeno húmedo. Ventilación asistida.
2. Monitorizar gases arteriales.
3. Rayos X: P-A y lateral de tórax.
4. Corticosteroides: metilprednisolona, 1 g en dosis única y precoz. Útil para prevenir el desarrollo tardío del edema agudo de pulmón.
5. Edema agudo de pulmón. Puede tener un período de latencia de 48-72 h postexposición. Requiere ventilación y oxigenación adecuada, con monitorización de gases arteriales, extremando la precaución en caso de administrar soluciones cristaloides que pueden desencadenar su desarrollo.

*d) Aparato digestivo*

1. Los residuos hallados sobre mucosa orofaríngea deben eliminarse con una gasa embebida en agua o leche fría, enjuagando posteriormente la cavidad oral, pero sin permitir la deglución del líquido para evitar, por un lado, un posible vómito que complique el cuadro y, por otro, aumentar la extensión de las lesiones.
2. Contraindicado provocar el vómito para evitar relesionar el tejido expuesto y un posible aspirado del contenido gástrico.
3. No se administrará nada por boca, ya sean líquidos diluyentes o neutralizantes de cualquier tipo. Nutrición parenteral total.
4. Contraindicado realizar lavado gástrico.
5. Descartar, por exploración ORL, la presencia de lesiones en hipofaringe.
6. La endoscopia se realiza, 12-24 h postingesta, como medio para valorar la extensión y gravedad de las lesiones, en pacientes con historia confirmada de ingesta y/o que presentan sintomatología definida (sialorrea, vómitos, disfagia y/o estridor).
7. Los corticosteroides tienen su indicación endoscópica, únicamente, en caso de quemaduras circunferenciales profundas en esófago. De forma precoz, y en dosis única, mantienen su indicación y valor en relación con el desarrollo del edema agudo de pulmón.
8. Antibióticos, sólo en caso de infección confirmada.
9. Se realizará un esofagograma baritado de control a los 20 días para evaluar posibles estenosis.

## Peróxido de hidrógeno

Reviste especial importancia la valoración toxicológica del peróxido de hidrógeno, vulgarmente conocido como agua oxigenada; se trata de un agente oxidante que libera oxígeno en contacto con los tejidos.

Concentraciones inferiores al 2% (indicada, entre otras, como desinfectante de heridas) se consideran de baja peligrosidad (irritación orofaríngea con sensación de quemazón, irritación gastroesofágica y vómitos). En caso de ingesta importante cursaría con gastritis debido a la descomposición del peróxido de hidrógeno que libera grandes cantidades de oxígeno. Es frecuente constatar diarrea en este caso, junto a gran distensión de estómago y/o colon por desprendimiento de gas.

La exposición ocular, sin presentar lesiones graves, causa importante dolor y conjuntivitis de forma casi inmediata.

Hay que diferenciar dos gamas de concentración que van a dar lugar a una lesión corrosiva específica: un grupo con concentración del 10-20% y otro, bien distinto, englobado entre el 20-40%, utilizados con una mayor incidencia toxicológica —registrada en el SIT— en cosmética capilar, como agente del teñido, y como conservantes de la leche (acción bactericida), dando lugar a quemaduras graves sobre mucosas, piel y ojos (ulceración corneal y perforación). Concentraciones superiores al 40% pueden ser explosivas.

Como complicaciones secundarias a la ingesta del producto concentrado se han descrito: quemaduras en orofaringe, esófago y estómago, gastritis hemorrágica, hipotensión arterial, perforación, gangrena intestinal, convulsiones, embolismo gaseoso y coma.

El tratamiento, valorando cantidad, concentración y tiempo de exposición, se puede sintetizar en:

### a) Soluciones diluidas:

- Lavar orofaringe y diluir el contenido gástrico. Helados. Antieméticos.
- Lavado abundante de piel.
- Irrigación ocular detenida.
- Sintomático.

### b) Soluciones concentradas:

- Inhalación:
  - Retirar al paciente del ambiente contaminado.
  - Valorar grado de irritación del tracto respiratorio.
  - Oxígeno.

— Contacto ocular:

- Lavado prolongado durante 15-20 min, con atención especial al fondo de saco palpebral. En caso de persistir síntomas tras el lavado es obligado el control oftalmológico. Sintomático.

— Contacto cutáneo:

- Lavado prolongado con agua jabonosa. Sintomático.

— Ingestión:

Requiere tratamiento intensivo:

- Contraindicado provocar el vómito. Administración de antieméticos para evitar la reexposición y agravar las quemaduras cáusticas.
- Diluir de forma precoz, en función del peso, con no más de 200 ml de agua o leche albuminosa fría, administrada en pequeñas cantidades. Posteriormente no se administrará nada por boca hasta haber valorado signos/síntomas de irritación GI, como babeo, disfagia, vómitos y dolor; controlar posible distensión gástrica y estallido de colon por hiperpresión. La distensión gástrica que se genera obliga a colocar sonda nasogástrica para su descompresión, previa exploración ORL que descarte lesiones en hipofaringe. La presencia de quemaduras en orofaringe y/o concurrencia de sintomatología (babeo, estridor o disfagia llamativa) junto a una historia positiva de ingesta, obliga a realizar endoscopia exploradora de forma precoz (primeras 12 horas). La esofagoscopia no es precisa en caso de pacientes asintomáticos.
- Nutrición parenteral total.
- Controlar cuadro de compromiso respiratorio.
- Valorar posible embolia gaseosa. Oxígeno hiperbárico.
- Analgésicos potentes. No utilizar depresores del SNC o fármacos que lleguen a enmascarar la evolución del cuadro.
- El diazepam (máximo: 30 mg en adultos, vía iv; 10 mg en niños mayores de 5 años, vía iv; 5 mg en niños de 30 días a 5 años, vía iv) es el anticonvulsivante de elección.
- Los antibióticos (vía iv) sólo se pautarán en caso de confirmar infección y/o perforación.
- Los corticosteroides, de forma precoz y en dosis única, mantienen su indicación y valor en relación con el desarrollo del edema agudo de pulmón.

## **Pilas eléctricas de botón**

El empleo de pequeñas pilas con forma de disco (botón) ha aumentado en los últimos años debido al uso de cámaras, calculadoras y juegos electrónicos.

De forma proporcional ha aumentado la incidencia de ingestión de este tipo de pilas.

Las pilas de botón están formadas por un cátodo y un ánodo separados por un dispositivo electrolítico, contenidos en un envase de acero recubierto, p. ej., con níquel y oro en su parte externa y por cobre en su parte interna, precintado con plástico tipo nylon. Pueden contener sales de hidróxido de litio, óxido de mercurio, manganeso argéntico, zinc o cadmio. Como componente principal también contienen hidróxido potásico o sódico concentrado (30-45%), que representa un 1-12% del peso de estas pilas (el peso de las pilas de botón oscila entre 1 y 10 g).

Lo habitual es que las pilas de botón atraviesen sin problemas el tracto GI. Sin embargo, en ocasiones, pueden quedar enclavadas en el esófago y/o liberar su contenido en el tracto GI, dando lugar a un cuadro de toxicidad grave de tipo corrosivo y, a veces, provocando la muerte. En niños pequeños y deficientes mentales se han comunicado casos en que, actuando a la par como cuerpos extraños, han dado lugar, a nivel nasal, a condritis y perforación del tabique nasal, y, en cavidad auditiva, a necrosis del conducto auditivo externo y perforación timpánica.

En estudios *in vitro* se objetiva que las pilas de botón al contactar con un medio húmedo liberan rápidamente su contenido. Así, en un estudio, se sumergieron pilas de botón en una solución salina a una proporción 10-15: 1 (vol:vol); el pH inicial era de 5; el desprendimiento de burbujas se apreció de forma precoz, formándose un precipitado marrón-negro. La solución pasó rápidamente a alcalina, llegándose a un pH final superior a 10-12 en 2,5 horas. Incluso las pilas usadas o descargadas dan lugar a un pH de 8-9, acompañándose de un precipitado marrón-negruzco.

La lesionología sería debida a la fuga de los álcalis concentrados (dolor abdominal y/o abdomen en tabla) que contienen, a la que habría que sumar, otras veces, el efecto lesivo de la corriente eléctrica producida en el exterior de la pila y que actúa sobre el tejido vecino, donde, por electrólisis del NaCl tisular, daría lugar a concentraciones apreciables de OHNa; necrosis por presión que puede conducir a perforación.

Las pilas de botón pueden pasar a lo largo del esófago y recuperarse en heces en 48-72 h, aunque pueden darse tránsitos superiores a los 12 días que no obligan a la extracción en caso de pacientes asintomáticos. Es obligatorio localizar la pila, hecho que requiere la colaboración de la radiología (2 proyecciones) siempre que se sospeche la ingesta de estos elementos; al mismo tiempo, se valora su diámetro y su posible desproporción con estructuras anatómicas por las que pasa (o pasará) con objeto de tener en cuenta posibles complicaciones. De entrada hay que descartar el enclavamiento esofágico (0,05 mg/kg de peso de glucagón, vía iv, relajan la musculatura esofágica y pueden facilitar su

tránsito). Sólo serán necesarios controles radiológicos posteriores si no se elimina —o encuentra en heces— la pila transcurridos 5 días.

Resulta totalmente ineficaz provocar el vómito con ipecacuana o con maniobras mecánicas, entrañando además un potencial, pero real, peligro de obstrucción de la vía aérea. El carbón activado está relativamente contraindicado debido al peligro de obstrucción de la vía aérea; además, puede llegar a impedir reconocer una pérdida hemática.

Tanto los catárticos salinos como la fibra dietética mejoran la movilización de las pilas de botón. Los antagonistas  $H_2$  y antiácidos ayudan a evitar una posible hemorragia gastrointestinal.

La mayoría de los casos de ingestas de pilas de botón cursan de forma anodina, no precisando medidas endoscópicas o quirúrgicas. Si el paciente está o se mantiene asintomático se le puede dar el alta hospitalaria. No obstante, es vital informar al paciente y/o a su familia sobre la necesidad de observar y revisar las heces diariamente, hasta encontrar la pila. Igualmente, es esencial enseñarles a identificar cualquier cambio físico o, también, la existencia de vómitos, fiebre, dolor abdominal, melenas y/o hematoquecia que implicarían una nueva valoración médico-quirúrgica del paciente.

Existen una serie de situaciones que van a requerir la extracción endoscópica o quirúrgica de la pila de botón, como son:

- Enclavamiento de la pila de botón a nivel esofágico.
- Pilas retenidas de forma persistente en cavidad gástrica, que no sobre pasan el píloro, aun tras administración de metoclopramida que favorece su movilización.
- Pilas abiertas (nuevas o usadas hasta su agotamiento).

Como riesgo que implica la apertura de una pila de botón ingerida debe valorarse una posible intoxicación mercurial, aunque es muy infrecuente que se produzca esta circunstancia. Si, en el seguimiento y control Rx realizado, se aprecia una pila de botón abierta podrían observarse gotas o gotículas radiopacas del mercurio liberado, debiendo determinarse en este caso los niveles de mercurio en sangre y orina, e iniciar el tratamiento quelante. El óxido de mercurio representa el 15-50% de una pila de botón cargada, pero como el óxido de mercurio es sólo ligeramente soluble, incluso en el medio ácido del estómago, sólo una muy pequeña cantidad podría absorberse. Cuando la pila está descargada el óxido de mercurio pasa a mercurio elemental, que es un producto no tóxico cuando se ingiere. Así, las pilas de botón descargadas (viejas) tienen un menor potencial de intoxicación por mercurio.

Aunque la intoxicación mercurial se detalla con más profundidad en el capítulo de *Metales*, los casos registrados de liberación de mercurio de pilas de botón se han beneficiado especialmente con el siguiente protocolo:

a) Administración de carbón activado (1 g/kg de peso), seguido de un purgante salino. Valorar el beneficio que representa el lavado intestinal con solución de polietilenglicol cuando de ingieren numerosas pilas de botón, como puede ser en el caso de presos.

b) Tratamiento quelante con DMSA (ácido 2,3-Dimercaptosuccínico); presenta una baja incidencia de efectos secundarios, siendo mucho más eficaz que la penicilamina. Puede administrarse mezclado con alimentos. Dosis: 10 mg/kg de peso/8 h durante 5 días. Posteriormente se mantiene durante 14 días, pautándolo cada 12 h.

c) N-acetilcisteína (Fluimucil antídoto 20% ®):

— Dosis de carga: 150 mg/kg de peso, vía iv, disuelto en 200 ml de un glucosado al 5%, a pasar en 15 min.

— Segunda dosis: 50 mg/kg de peso, vía iv, en 500 ml de suero glucosado al 5%, administrado de forma lenta en 4 h.

— Dosis de soporte: 100 mg/kg de peso, vía iv, vehiculado en 1.000 ml de glucosado al 5%, a pasar en 16 h.

— En niños, el volumen de solución glucosada requiere convertirla en función del peso y edad, para evitar el peligro de congestión vascular y pulmonar.

Por otra parte, las sales de zinc van a producir una gastroenteritis importante; sin embargo, el zinc metálico de estas pilas se absorbe mínimamente. La ingestión de plata u óxido de plata es no-irritante y relativamente benigna. El dióxido de manganeso se absorbe a nivel intestinal en escasa cuantía, por lo que los cuadros de toxicidad sistémica van a ser improbables.

Las localizaciones atípicas como vagina, nariz y oído, requieren proceder a su extracción inmediata. Tanto las gotas como los lavados nasales u óticos, previos a la extracción, deben proscribirse para impedir el viraje de pH que se produce en un medio líquido (expresado con anterioridad) y que complicaría innecesariamente el cuadro.

## BIBLIOGRAFÍA

- Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 1990; 323:637-640.
- Avnstorp C. Risk factors for cement eczema. *Contact Dermatitis* 1991; 25:81-88.
- Bass DH, Millar AJ. Mercury absorption following button battery ingestion. *J Ped Surg* 1992; 27:1541-1542.
- Bozza Marrubini M, Ghezzi Laurenzi R, Uccelli R. *Intossicazioni acute. Mecanismi, diagnosi e terapia*. 2.<sup>a</sup> ed. Milán, Organizzazione Editoriale Medico, 1987, 880-893.
- Capo JM, Lucente FE. Alkaline battery foreign bodies of the ear and nose. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112:562-563.

- Crain EF, Gershel JC, Mezey AP. Caustic ingestions. Symptoms and predictors of esophageal injury. *Am J Dis Child* 1984; 138:863-865.
- Ehrenpreis ED, Leikin JB. Use of oral sodium polyacrylate in rat gastrointestinal alkali burns. *Vet Hum Toxicol* 1988; 300:135-138.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning, 1988; 924-933.
- Ferguson MK *et al.* Early evaluation and therapy for caustic esophageal injury. *Am J Surg* 1989; 157:116-120.
- Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA *et al.* Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in 378 children. *Pediatrics* 1983; 71:767-770.
- Goldman LP, Weigert JM. Corrosive substance ingestion: a review. *Am J Gastroenterol* 1984; 79:85.
- Gossel T, Douglas Bricker J. *Principles of clinical toxicology*. 3<sup>rd</sup> ed., New York, Raven Press, 1994; 215-228.
- Greening NR, Tonry JR. Burn hazard with cement. *Br Med J* 1978; 2:1370-1373.
- Gumaste W, Dave PB. Ingestion of corrosive substances by adults. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1-5.
- Haddad LM, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Saunders, W. B., 1990; 1056-1061.
- Hanson W. *Toxic emergencies*. N. Y., Churchill Livingstone, 1984; 240-243.
- Hoffman RS, Howland MA, Kamerow HN *et al.* Comparison of titratable acid/alkaline reserve and pH in potentially induced esophageal lye injury. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94:477-482.
- Honcharak L, Marcus S. Dilution in corrosive ingestions: primum non nocere? *Vet Hum Toxicol* 1989; 31:338.
- Howell JM, Dalsey WC, Harstell FW *et al.* Steroids for the treatment of corrosive esophageal injury: a statistical analysis of past studies. *Am J Emerg Med* 1991; 10:421-425.
- Humbertson CL, Dean BS, Krenzelok EP. Ingestion of 35% hydrogen peroxide. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990; 28:95-100.
- Isolauri J, Markkula H. Lye ingestion and carcinoma of the esophagus. *Acta Chir Scand* 1989; 155:269-271.
- Kulig K, Rumack CM, Rumack BH *et al.* Disk battery ingestion. *JAMA* 1983; 249:2502-2504.
- Lallana Dupla T, Martínez Arrieta R, Cabrera Bonet R *et al.* *Los antidotos y otros productos antitóxicos*. Madrid, ELA-Cabrera J, eds. 1994.
- Litovitz TL. Button battery ingestions: a review of 56 cases. *JAMA* 1983; 249:2495-2500.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. *Toxicología clínica*. Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, 1993, 183-196.
- McRae D, Premachandra DJ, Gatland DJ. Button batteries in the ear, nose and cervical esophagus: a destructive foreign body. *J Otolaryngol* 1989; 18:317-319.
- Memoria del Servicio de Información Toxicológica de 1996. Instituto Nacional de Toxicología.



- Mencías E. Ingestión de productos cáusticos ácidos. *JANO Med Hum* 1998; 1255:65-69.
- Mencías E. Ingestión de sustancias cáusticas alcalinas. *JANO Med Hum* 1998; 1255:70-74.
- Mencías E. Exposición no oral a productos cáusticos. *JANO Med Hum* 1998; 1255:76-78.
- Mills LJ, Estrera AS, Platt MR. Avoidance of esophageal stricture following severe caustic burns by the use of and intraluminal stent. *Ann Thorac Surg* 1979; 28:60-66.
- Nelson J. Chemical injuries to the eyes. *Postgrad Med* 1987; 51:62.
- Penner GE. Acid ingestión: Toxicology and treatment. *Ann Emerg Med* 1980; 9:374.
- Rumack BH, Burrington JD. Caustic ingestions: a rational look at diluents. *Clin Toxicol* 1977; 11:27-34.
- Sánchez de León MS, Gaseó P, Piga J *et al.* Estudio experimental *in uitro* e *in vivo* de las lesiones esofágicas por ingestión de álcalis cáusticos. Evaluación de diferentes diluyentes y neutralizantes. Comunicación presentada en el 3.<sup>er</sup> Congreso iberoamericano de Toxicología y IX Jornadas Toxicológicas españolas. 25-28 de septiembre de 1995. Tenerife.
- Sarfati E *et al.* Management of caustic ingestión in adults. *BrJ Surg* 1987; 74:146.
- Vicellio P. *Handbook of medical toxicology*. Boston, Little, Brown & Co. US. 1993; 249-263.
- Votteler TP, Nash JC, Routledge JC. The hazard of ingested alkaline disk batteries in children. *JAMA* 1983; 249:2504-2506.
- Webb WR, Kontras P, Ecker RR *et al.* An evaluation of steroids and antibiotics in caustic burns of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1970; 9:95-102.
- Wijburg FA, Beukers MM, Bartelsman JF *et al.* Nasogastric intubation as solé treatment of caustic esophageal lesions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94:337-341.
- Wijburg FA, Heymans HS, Urbanus NA. Caustic esophageal lesions in childhood: Prevention of stricture formation. *JPed Surg* 1989; 24(2):171-173.
- Yamashita M, Saito S, Koyama K *et al.* Chemical burns due to low voltage direct current: button type battery. *Igaku no Ayumi* 1983; 126:957-959.
- Zargar SA, Kochhar R, Nagi B *et al.* Ingestión of strong corrosive alkalis: spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. *Am J Gastroenterol* 1992; S7.-337-341.

## ***Valoración y tratamiento quirúrgico de la ingesta de cáusticos***

LÓPEZ JC, GARCÍA FJ

### **VALORACIÓN DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA CIRUGÍA INFANTIL**

La causticación esofágica por ingesta de sustancias corrosivas continúa siendo una de las situaciones más dramáticas a las que debe enfrentarse el cirujano.

Habitualmente, el niño que acude por este motivo al hospital ha ingerido un álcali potente, con más de un 36,5% de hidróxido sódico y/o potásico, generalmente utilizado como detergente para el lavado de planchas de cocina o de vajillas.

La región del músculo cricofaríngeo, el arco aórtico y el esfínter esofágico inferior son las zonas de menor calibre y, por tanto, aquéllas en las que incluso poca cantidad de cáustico produce lesiones circunferenciales con más frecuencia.

Tras una primera valoración, consistente en revisar la cavidad orofaríngea y el estado general del niño, todo aquel que presenta lesiones mucosas o afectación respiratoria es ingresado.

Una vez instaurada una vía intravenosa y realizada una analítica completa y examen radiológico de tórax, se practica, en las primeras 12-24 horas, un examen endoscópico completo del esófago y estómago, bajo anestesia general. Hasta que éste no se haya realizado el niño debe permanecer a dieta absoluta. Desde su llegada a urgencias debe evitarse la administración oral de cualquier sustancia, incluida medicación, con el fin de prevenir el vómito, ya que éste provocaría una repetición del contacto del agente corrosivo con la mucosa esofágica.

Toda sustancia diluyente o neutralizante de álcalis (p. ej., ácido acético) debería administrarse, para ser efectiva, en cantidades que provocarían el vómito y agravarían las lesiones, por lo que se contraindica su utilización. Actualmente, y a pesar de que estudios experimentales y clínicos demostraron en el pasado

mejoría evolutiva en los pacientes tratados con corticoides y antibióticos, estos aspectos están siendo revisados y el más importante ensayo clínico de los realizados recientemente demuestra, estadísticamente, que la administración de prednisona no ha mejorado la evolución de las lesiones.

Si en el examen endoscópico no se aprecian lesiones esofágicas o éstas son de escasa entidad, se inicia la alimentación oral hasta que la tolerancia sea completa, siendo alta hospitalaria, aunque debe mantenerse un seguimiento del paciente, ya que la presencia tardía de disfagia puede poner de manifiesto lesiones desapercibidas previamente, en cuyo caso debe realizarse un tránsito digestivo con contraste o repetir la endoscopia si fuera preciso.

Si, por el contrario, tras el primer examen las lesiones esofágicas son severas, con ulceraciones y desprendimiento de la mucosa, el niño permanecerá ingresado, y se orientará el tratamiento a evitar en lo posible la formación de estenosis cicatricial. Para ello hay dos posibilidades: la realización de una gastrostomía para la alimentación enteral, manteniendo el esófago en reposo durante 3 semanas, o la introducción de una sonda de calibre 28F aproximadamente, mediante visualización directa, que se deja *in situ* durante las 3 semanas y que cumple dos requisitos: permitir la alimentación a través suyo y distender la pared esofágica para evitar estenosis.

Una vez superado este margen de tiempo, se realiza un esofagograma con contraste para evaluar los resultados de la cicatrización. Si el paciente está asintomático y no hay signos de estenosis, se inicia la alimentación oral. Si hay disfagia debe repetirse la endoscopia y si el tránsito muestra dificultades para el paso de sólidos o líquidos, se inicia un programa de dilataciones esofágicas que pueden ser neumáticas o mediante el paso de dilataadores desde nasofaringe a estómago, exteriorizándolas por el orificio de gastrostomía.

Los dilataadores más usados son los de Tucker, aunque también son útiles los de Hurst o los de Savary. No hay estudios que demuestren mayor eficacia de unos respecto a otros, pero cada día gana más adeptos la dilatación neumática por su mayor rapidez y simplicidad. Hay que tener en cuenta, por otra parte, que cualquiera que sea el método de dilatación que se utilice, hay un riesgo reconocido de septicemia, especialmente por *S. aureus*, por lo que se recomienda realizar este procedimiento bajo profilaxis antimicrobiana.

Si, a pesar del sistemático y controlado proceso de dilatación, el paso de alimentos a través del esófago es difícil o imposible, debe valorarse la sustitución quirúrgica del esófago, que puede realizarse con tres porciones del tubo digestivo:

1. Colon: la más usada tradicionalmente. Presenta el inconveniente de tener una mucosa sensible al pH gástrico, por lo que a veces se ulcera si hay reflujo gástrico al segmento implantado.

2. Estómago: puede utilizarse parcial o totalmente. En la primera modalidad, se realiza un tubo a partir de la curvatura mayor, que se une al esófago superior. Tiene la ventaja de que se evitan los problemas de reflujo ácido, aunque se reduce considerablemente el tamaño del estómago.

En ocasiones puede utilizarse el estómago completo, ascendiéndolo dentro del mediastino hasta el esófago sano; en niños provoca un aspecto de masa dada su menor capacidad torácica, por lo que sólo se utiliza en adultos.

3. Yeyuno: tiene como gran inconveniente que su vascularización es mucho más precaria que en los otros casos y es mucho más difícil calcular la longitud precisa sin que luego haya redundancia. Además, se añade el riesgo de su sensibilidad al reflujo ácido gástrico.

En todos los casos se intenta quitar el esófago causticado para evitar el riesgo de degeneración futura.

Hay 130 casos descritos de aparición de carcinoma esofágico de 20 a 40 años después de la ingestión del cáustico, generalmente a nivel del arco aórtico, coincidiendo con el punto en que la quemadura fue más profunda. Este tipo de lesión degenerativa es, en comparación con el adenocarcinoma convencional, más fácilmente extirpable, de diagnóstico más precoz y, por tanto, de pronóstico más favorable.

Habitualmente, la sustitución se realiza con el colon derecho o el izquierdo, ya sea isoperistáltico o antiperistáltico, sin que esto tenga repercusión alguna sobre la función del mismo.

Las vías más utilizadas son la retroesternal y la transdiafragmática, también llamada de Waterston. En el primer caso se realiza por laparotomía y en el segundo por toracotomía izquierda.

Sí hemos de resaltar, en cuanto al cuidado postoperatorio, que deben administrarse antibióticos y alimentación por vía parenteral durante los primeros días. Posteriormente se cambia ésta por alimentación enteral a través de gastrostomía cuando el estudio radiológico con contraste es normal, para finalizar con tolerancia oral días después.

Finalmente y como complicaciones, cabe reseñar:

1. La pérdida del segmento intestinal interpuesto por isquemia (en cuyo caso debe repetirse la intervención con otro fragmento).

2. La dehiscencia o estenosis de la anastomosis (generalmente debidas a isquemia o a reflujo gástrico) y que se tratarán con dieta absoluta y dilataciones, respectivamente.

3. La ulceración de la mucosa provocada por reflujo gástrico, que obliga al tratamiento con antiácidos de forma prolongada o a la corrección quirúrgica, asociando a la coloplastia un procedimiento antirreflujo y una piloroplastia.

De esta forma, y en manos experimentadas, es posible que el niño llegue a alimentarse con normalidad, alcanzando un desarrollo físico y psíquico similar al de cualquier otro.

## **VALORACIÓN DESDE EL PUNTO DE VISTA DE UN CIRUJANO DIGESTIVO (ADULTOS)**

La cirugía constituye un arma más en el tratamiento multidisciplinario del paciente causticado. En éste tipo de pacientes, la cirugía juega un papel importante en dos momentos distintos de la evolución del proceso patológico.

En la fase aguda, cuando las lesiones son muy importantes, la cirugía es un procedimiento necesario en el ámbito del tratamiento urgente. Tiene unas indicaciones precisas que, cuando se establecen, obligan a ejecutar el acto quirúrgico lo más precozmente posible, pues está demostrado que dicha precocidad se acompaña de una disminución considerable de la morbilidad.

En segundo lugar, la cirugía tiene su razón de ser a medio y largo plazo, en el tratamiento de las secuelas —estenosis—, así como para la reconstrucción de la continuidad del tubo digestivo en aquellos pacientes que precisaron resección esofágica en la fase aguda.

Desde el punto de vista quirúrgico, también son importantes la etiología de la ingesta—accidental o intencionada—, así como la naturaleza, cantidad, concentración y tiempo de exposición del agente causal.

En el primer caso, debido a que la ingesta accidental produce, en general, lesiones menos graves —o por lo menos eso es lo que cabría pensar *a priori*—, pues en el caso de un adulto, reaccionaría rápidamente al sabor y/o al daño orofaríngeo, y en el caso de un niño se produciría una repulsa casi inmediata que evitaría grandes lesiones, si bien estamos suponiendo determinadas características al producto nocivo que no siempre posee.

Respecto a la naturaleza, cantidad, concentración y tiempo de exposición del agente causal, son características íntimamente relacionadas con las posibles lesiones y por tanto con la indicación quirúrgica.

Las sustancias más frecuentemente involucradas son los ácidos y los álcalis. Los primeros producen, en general, lesiones superficiales debido a una necrosis coagulativa, y dañan más significativamente el estómago respetando el esófago. Por el contrario los álcalis, y sobre todo los álcalis líquidos, poseen una viscosidad elevada que prolonga el contacto, a la vez que pasan con cierta rapidez al estómago y duodeno produciendo lesiones profundas debido a necrosis por licuefacción, así como lesiones térmicas secundarias al calor desprendido al mezclarse con las secreciones intestinales.

## **Clínica**

Van a ser de suma importancia los síntomas y signos —así como su forma de presentación— a la hora de valorar la posibilidad de que exista una lesión subsidiaria de tratamiento quirúrgico.

La *odinofagia* y el *dolor local* van a ser norma en todos los casos; en mayor o menor medida, pueden acompañarse de *ronquera*, *estridor* y *disnea* por la existencia de edema de epiglotis, hipofaringe y faringe, pudiendo aparecer también *sialorrea*, *disfagia* y *hematemesis* según las lesiones sean mayores.

El dolor torácico severo, el abdomen agudo con signos de peritonitis, el estado de *shock* y la sepsis son motivo de alarma de una lesión grave que va a precisar tratamiento quirúrgico. Hasta aquí se han descrito los síntomas correspondientes a la fase aguda, pero el cirujano también debe estar atento a la evolución posterior, donde la aparición de complicaciones pueden obligarle a actuar para atajarlas; fundamentalmente las estenosis.

## **Diagnóstico**

El 20-60% de los pacientes con lesiones orofaríngeas no presentan lesiones más distalmente; por el contrario, el 10% de los enfermos sin lesiones orofaríngeas sí tuvieron lesiones esofágicas y/o gástricas.

La *endoscopia* es la prueba fundamental para evaluar el daño producido; debe realizarse de forma precoz. Es una prueba de gran valor diagnóstico, aunque no permite determinar por sí sola la profundidad de la lesión. Durante la exploración tiene como principal riesgo la posibilidad de perforación, que puede ser minimizado mediante el uso del fibroscopio y en manos de un endoscopista experimentado. Sirven de apoyo al diagnóstico las radiografías de tórax y abdomen para despistar una posible perforación.

En el plano de las complicaciones es útil la radiografía baritada para determinar la extensión y grado de estenosis.

## **Tratamiento**

En primer lugar, destacar la importancia de la primera atención a este tipo de pacientes que, generalmente, suele producirse en el lugar del suceso o, bien, en un centro de primeros auxilios, siendo fundamental recordar no dar ninguna sustancia por vía oral —ni con fines neutralizadores ni con fines eméticos o diluyentes—, pues en cualquiera de los supuestos enumerados sólo se conseguirá repetir y aumentar el contacto de la sustancia corrosiva sobre las paredes del tubo digestivo.

El tratamiento médico, medidas de soporte, estabilización del paciente, antibioticoterapia, sondaje nasogástrico, uso o no de los corticoides, han sido ampliamente tratados en otro capítulo del Manual. Hablando únicamente del tratamiento quirúrgico, puede clasificarse en:

- Cirugía urgente.
- Cirugía diferida o electiva.

### ***Cirugía urgente***

Necesaria en aquellos pacientes que en la fase aguda presentan perforación esofágica o gástrica, demostrada por signos directos (endoscopia) o indirectos (neumoperitoneo, enfisema subcutáneo, acidosis metabólica, etc.).

Se realiza laparotomía para valorar el estado de los órganos abdominales: si la lesión se encuentra en estómago se realizará resección; si, por el contrario, la lesión se encuentra en esófago, la esofaguectomía transhiatal con esofagostoma cervical y yeyunostomía es la técnica de elección en pacientes en mal estado general, pues evita la toracotomía que siempre va gravada con alta morbilidad en estos pacientes. En fase aguda y si han transcurrido pocas horas desde la ingesta, la disección transhiatal del esófago está «facilitada» por el edema periesofágico y por la ausencia, casi completa, de mediastinitis establecida. Tras la resección esofágica es precisa la reconstrucción del tubo digestivo, que puede ser realizada en el mismo acto quirúrgico o bien en un segundo tiempo (cirugía diferida). Esta decisión se tomará valorando tanto el estado general del paciente, como el tiempo transcurrido desde la ingesta del caustico y las lesiones encontradas en el campo quirúrgico, especialmente el grado de mediastinitis.

### ***Cirugía diferida***

Comprende dos campos de actuación:

- Cirugía reconstructiva.
- Cirugía de las complicaciones.

### ***Cirugía reconstructiva***

Para aquellos pacientes que en la fase aguda precisaron esofaguectomía. La reconstrucción del tubo digestivo no debe intentarse antes de los 6-9 meses de la cirugía exéretica, y la plastia ideal es el colon, con la eterna discusión entre el colon derecho y el izquierdo. Existen otras posibilidades ya enumeradas anteriormente, comentando sus ventajas e inconvenientes.

### ***Cirugía de las complicaciones***

Incluye las complicaciones a medio y a largo plazo.

#### ***Medio plazo***

Fundamentalmente las estenosis, cuyo tratamiento diferirá según afecten al esófago o al estómago.

Las estenosis esofágicas tienen como tratamiento de elección las dilataciones vía endoscópica. En estos casos la cirugía sólo juega un papel ante el fracaso, la yatrogenia de las mismas y la recidiva frecuente. En este aspecto se han realizado estudios donde la pHmetría esofágica es el parámetro con valor pronóstico, pues existe relación entre el mal aclaramiento esofágico, el reflujo y la recidiva de la estenosis.

Las estenosis gástricas no son subsidiarias de dilataciones, y requieren cirugía exerética.

#### ***Largo plazo***

Es importante la relación establecida entre estenosis esofágica y carcinoma escamoso, pudiendo éste aparecer décadas después de la ingesta del cáustico, estableciéndose ésta probabilidad como 1.000 veces superior a la de la población general.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- Alien RE, Thoshinsky MJ, Stallone RJ *et al.* Corrosive injuries of the stomach. *Arch Surg* 1970; 100:409-415.
- Andreoni B, Marini A, Gavinelli M *et al.* Emergency management of caustic ingestión in adults. *JpnJSurg* 1995; 25:119-124.
- Aucona E, Gayet B. Esophageal perforations: Ethiology, diagnostic, localitation and symptoms. A GEEMO questionnaire. En: Sievert JR, Holscher AH (eds.): *Diseases of the Esophagus*. Berlin, Springer Verlag, 1988; 1327-1330.
- Calleja Kempin JI, Moreno González E, Benita León V *et al.* Estudio funcional del segmento ileocólico como sustituto esofágico. *Cirugía Española* 1987; 41:71.
- Cello JP, Fogel RP, Boland R. Liquid caustic ingestión spectrum of injury. *Arch inter Med* 1980; 140:501-504.
- Dicostanzo J, Noirclerc M, Jouglaud *Jet al.* New therapy approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. *JBr Soc Gastroenterology* 1980; 22:370.
- Ferguson MK, Vlasits E, Hatcher CR. Esophagitis secondary to ingestión of caustic material. *Ann Thorac Surg* 1983; 36:73-76.



- García I. Esofaguectomía transhiatal sin toracotomía, y coloplastia inmediata en el tratamiento de las estenosis graves por ingesta de cáusticos. *Cirugía Española* 1986; 40(21):345-353.
- Grandeault P, Parent M, McGuigan MA *et al.* Predictability of esophageal injury from sign and symptoms: A study of caustic ingestión in 378 children. *Pediatrics* 1983; 71:767-770.
- Haller JA. Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus: results of treatment in 285 children. *J. Pediatr Surg* 1971; 6:578-583.
- Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic ingestión: Controversies in management, A review of 214 cases. *Laryngoscope* 1980; 50:98-109.
- Heimart S, Rogers AL. Lesiones del esófago producidas por sustancias químicas. *Gastroenterología* (Bockus HL). Salvat 4.<sup>a</sup> ed., tomo II, 867-872.
- Isolauri J, Markkula H. Lye ingestión and carcinoma of the esophagus. *Acta Chir Scand* 1989; 155:269-271.
- Kirsh MM, Ríttter F. Caustic ingestión and subsequent damage to the oropharyngeal and digestive diseases. *Ann Thorac Surg* 1976; 21:74-82.
- Kirsh MM, Peterson A, Brown JW *et al.* Treatment of caustic injuries on the esophagus: A ten years experience. *Ann Surg* 1978; 1 §8:675-681.
- Kiviranta VK. Corrosive carcinoma of the esophagus developing at the site of lye stricture. *Cáncer* 1953; 6:1159-1164.
- Mosca F, Consoli A, Pórtale TR *et al.* II trattamento in urgenza delle lesioni da caustici del tratto digestivo superiore. *Giorn Chir* 1992; 133:66-370.
- Orringer MB. Transhiatal esophagectomy for bening disease. *J Thorac Cardiouasc Surg* 1985; 90:649-653.
- Othersen HB Jr, Parker EF, Smith CD. The surgical management of esophageal stricture in children: a century of progress. *Ann Surg* 1988; 207:590-596.
- Othersen HB Jr, Smith CD. Colon-patch esophagoplasty in children: an alternative to esophageal replacement. *J Pediatr Surg* 1986; 21.-224-226.
- Paredes Isado JR, Gras Albert JR, Cresco Marco C *et al.* Nuestra experiencia en la ingesta de cáusticos en los niños. *Acta Otorrinolaring Esp* 1993; 44(z?)-101-105.
- SarfatiE, GossotD, AssensPeía/. Management of caustic ingestión in adults. *BrJSurg* 1987; 74.146-149.
- Suárez Cortina L, Olivares de Miguel F, Camarero Salces C *et al.* Esofagitis cáustica en niños. *An Esp Pediatr* 1992; 36(3)'-205-207'.
- Webb WR. An evaluation of steroids and antibiotics in caustic burns of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1970; 95-102.
- Spitz L. Gastric transposition for esophageal substitution in children. *J Pediatr Surg* 1992; 27:252-259.

Dado que los seres vivos comparten los sistemas enzimáticos y celulares, y de hecho existe una gran similitud entre el sistema neurológico de los insectos y el de los mamíferos, las sustancias empleadas para eliminar las plagas nocivas son capaces de producir toxicidad en sus aplicadores. Los plaguicidas o pesticidas comprenden un amplio rango de compuestos de aplicación en el medio agrícola y doméstico que abarca insecticidas, raticidas, rodenticidas, molusquicidas, herbicidas, defoliantes, fungicidas, fumigantes y nematocidas (Tabla 16.1), repelentes, pediculocidas, escabicidas, acaricidas, etc.

La mayoría de los pesticidas son lipofílicos y, por tanto, solubles en solventes orgánicos o hidrocarburos. Estos suelen ser una mezcla de alquitranes de la destilación del carbón y derivados del petróleo bruto o, bien, difenoles y dinitroortocresoles, y responden de parte de la toxicidad del producto (véase capítulo *Algunas sustancias químicas industriales importantes*, apartado «Destilados del petróleo»). Los tensoactivos iónicos o no iónicos, adicionados para favorecer la dispersión, pueden comportarse como más tóxicos que el propio principio activo y conllevan unas características especiales en cuanto a su manejo clínico. En los insecticidas que se presentan en forma de polvo se adiciona

**Tabla 16.1.** Fumigantes y nematocidas

---

Ácido cianhídrico.  
Acrilonitrilo.  
Cioropicrina.  
Dibromuro de etileno.  
Dióxido de azufre.  
Formaldehído.  
Fosfina.  
Isotiocianato de metilo.  
Metilbromuro.  
Óxido de etileno o de propileno.  
Tetracloroetileno.  
Tricloroetano.

---

talco; en estos casos, la absorción cutánea del producto es inferior a la de la forma líquida.

En la Figura 16.1 se reflejan las consultas sobre intoxicaciones por plaguicidas agrícolas y domésticos recibidas en el Servicio de Información Toxicológica en 1996.

En este capítulo se describen los compuestos de mayor interés toxicológico, incidiendo en datos recientes sobre los mecanismos de acción con sus implicaciones terapéuticas. Se han añadido algunas clasificaciones no exhaustivas de los productos menos comunes que no se estudian en detalle o que se comentan en otros apartados del Manual.

## **INSECTICIDAS** (véase Tabla 16.2)

### **a) Insecticidas organofosforados**

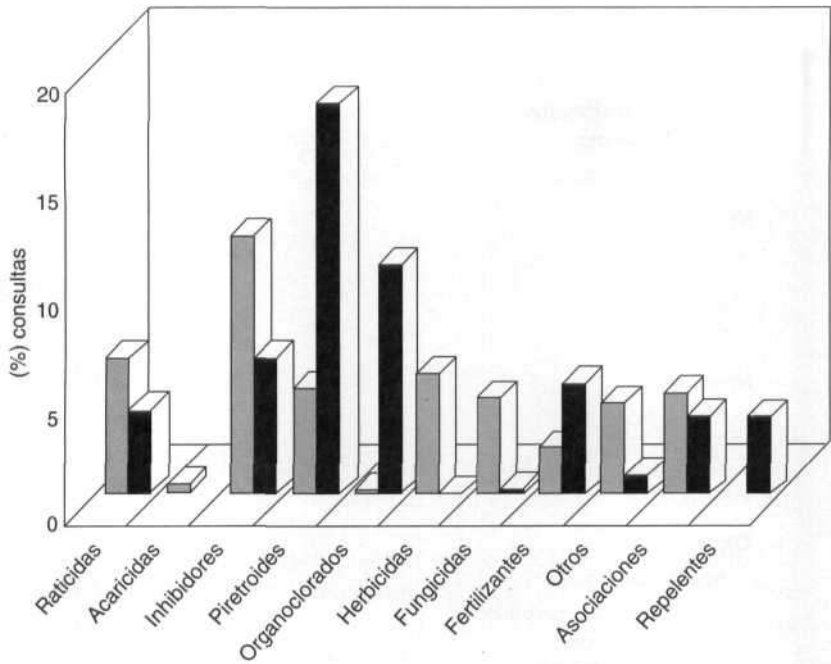
Los insecticidas organofosforados, de amplio uso por su rápida degradación en el medio ambiente, son derivados amida, éster o tiol de los ácidos fosfónico, fosfórico, fosfonotioico y fosforotioico. Se denominan insecticidas de contacto porque se absorben a través de los lípidos del exoesqueleto de los insectos.

La DL<sub>50</sub> humana por vía oral de los organofosforados varía desde 10-300 mg para paratión, a 25 g para diazinón o 60 g para malatión (véase Tabla 16.3).

### ***Toxicocinética***

La vía respiratoria, especialmente si los insecticidas se utilizan en forma de aerosol, representa la forma de intoxicación más rápida y que ocasiona el mayor número de casos, sobre todo en el medio agrícola. Ocasionalmente se han producido intoxicaciones pediátricas por inhalación en el ambiente doméstico de clorpirifos. Los insecticidas organofosforados se absorben de forma importante por el cuero cabelludo y por vía cutánea (penetran a través de la ropa) y digestiva. Se han presentado intoxicaciones sistémicas por exposición ocular crónica.

Estos compuestos se metabolizan mediante hidrólisis por los enzimas microsomales hepáticos. Los fosforotioatos (clorpirifos) necesitan biotransformarse en sus análogos fosfatos para ser activos, por lo que el desencadenamiento de los síntomas se retrasa. Su lipofilia (al igual que en el caso de diclorfentión o fentión) y estabilidad hacen que la intoxicación dure más tiempo y pueda recurrir. La cimetidina puede alterar el metabolismo de los organofos-



**Figura 16.1.** Consultas sobre plaguicidas agrícolas (barras grises) y domésticos (barras negras). Los porcentajes se calculan respecto al total de llamadas recibidas a causa de intoxicaciones por plaguicidas. (Fuente: SIT/INT.)

forados, aumentando o disminuyendo su toxicidad. La patología que producen estos insecticidas, fundamentalmente sobre el sistema cardiovascular, altera la distribución y eliminación del compuesto y sus metabolitos activos, lo que explica en parte las recaídas. La vida media de eliminación para la mayoría se desconoce, pero varía entre 3 h para malatión y 2 días para paratión.

### **Toxicoinámca**

Los insecticidas organofosforados, además de antagonizar las vías gabaérgicas y dopaminérgicas causando alteraciones en el SNC, desencadenan el cuadro clínico principalmente por inhibición de la acetilcolinesterasa. Esto permite la acumulación de la acetilcolina a nivel de la unión neuroefectora de la placa motora, sinapsis de los ganglios autónomos y cerebro (sustancia gris).

**Tabla 16.2.** Clasificación bioquímica de los insecticidas**Derivados orgánicos de síntesis**

Inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Organofosforados.

Carbámicos.

Organoclorados.

**Vegetales**

Piretrinas.

Rotenona.

Nicotina.

Estricnina.

**Minerales**

Arsénico.

Azúfre.

Fluorados.

Fósforo.

**Otros**

Agentes sinergistas:

Butóxido de piperonilo.

Hidrametilnona.

Amidinohidrazona.

Abamectina, avermectina B<sub>1</sub> o ivermectina.

Las colinesterasas son enzimas que se caracterizan por catalizar la hidrólisis de esteres de colina.

Si bien la interacción de cada tipo de insecticida con las esterasas es similar, la velocidad de la misma depende de la estructura del producto y varía de enzima a enzima. Para el primer paso de la inhibición el compuesto debe estar en la forma oxón, y de hecho, paraoxón y malaoxón poseen más toxicidad que paratión o malatión. No obstante, debido a que muchos organofosforados tienen trazas de oxones generadas por oxidación, es difícil predecir el momento de aparición de la sintomatología.

La inhibición de la enzima va aumentando con el tiempo hasta que la mayoría del producto se degrada y/o elimina, lo cual varía entre los compuestos: el diclorvos, que es *per se* inhibidor, se hidroliza rápidamente, con lo que no habrá efectos retardados o recidivantes, mientras que el clorpirifos persiste durante días, sobre todo tras intoxicaciones masivas.

**Tabla 16.3.** Clasificación de los insecticidas organofosforados en función de su toxicidad

	Toxicidad alta	Toxicidad intermedia	Toxicidad <sub>1</sub> intermedia o baja
<b>Uso principal</b>	Medio agrícola	Antiparasitarios externos en animales	Medio doméstico y jardinería
<b>DL<sub>50</sub> rata (oral)</b>	1-50mg/kg	30-500 mg/kg	>1.000mg/kg
<b>Principios activos</b>	azinfos clorfeninfos cumafos demeton disulfoton fensulfotión mevinfos paratión triamifos	diclorvos fanfur fentión triclorfón	bromofos clorpirifos diazinón diclorvos dimetoato fenclorvos malatión temefos

La velocidad de reactivación espontánea de la acetilcolinesterasa depende de las cadenas laterales unidas al fósforo del insecticida: la mayoría llevan dos grupos metil o etil éster, siendo más rápida la reactivación en el primer caso. Los insecticidas con grupos alquil unidos al fósforo mediante un átomo de azufre en vez de oxígeno, como protiofos, se reactivan rápidamente. Sin embargo, parece que no hay reactivación espontánea tras la inhibición por algunos insecticidas N-alquilfosforomidatos.

La sensibilidad a la acción de los organofosforados aumenta en determinadas condiciones hereditarias o patológicas: deshidratación, malnutrición, hepatopatías, conectivopatías, infarto de miocardio, tuberculosis, mixedema, infecciones agudas, carcinomas, *shock* y uremia, así como por causas yatrogénicas (véase Tabla 16.4) o por el empleo previo de otros organofosforados o carbamatos. Algunos cocainómanos ingieren deliberadamente este tipo de insecticidas para prolongar el efecto de la cocaína al disminuir la actividad de la colinesterasa.

### ***Clínica***

Los insecticidas organofosforados son irritantes cutáneos y sensibilizantes débiles.

**Tabla 16.4.** Manifestaciones clínicas de la intoxicación por organofosforados**1. Efectos muscarínicos (parasimpaticomiméticos)**

<i>Aparato respiratorio</i>	Rinorrea, broncorrea, broncoespasmo.
<i>Aparato gastrointestinal</i>	Náuseas, vómitos, diarrea.
<i>Glándulas sudoríparas</i>	Sudoración.
<i>Glándulas salivares</i>	Sialorrea.
<i>Glándulas lagrimales</i>	Lagimeo.
<i>Sistema cardiovascular</i>	Bradicardia, bloqueo auriculoventricular, hipotensión.
<i>Pupilas</i>	Miosis (la midriasis arrefléxica se debe a la anoxia).
<i>Cuerpo ciliar</i>	Visión borrosa.
<i>Vejiga</i>	Incontinencia urinaria.

**2. Efectos nicotínicos (simpaticomiméticos y placa motora)**

<i>Músculo estriado</i>	Fasciculaciones, temblores, cansancio muscular.
<i>Ganglios simpáticos</i>	Taquicardia, hipertensión, hiperglucemia, palidez.

**3. Efectos sobre SNC**

Vértigos.  
Cefaleas.  
Ansiedad, insomnio.  
Ataxia, arreflexia.  
Psicosis.  
Convulsiones, coma.  
Alteraciones de la respiración: depresión respiratoria, Cheyne-Stokes.  
En niños: depresión de SNC (estupor, flacidez y coma).

La clínica sistémica aparece en las primeras 12 h de la exposición. Si los síntomas se presentan posteriormente se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras etiologías; si comienzan transcurridas 24 h se ha de descartar la intoxicación por organofosforados. La excepción serían los compuestos más liposolubles (clorpirifos, diclofentión, fentión, leptofos) que pueden originar síntomas iniciales leves, seguidos de crisis colinérgicas intensas a las 48 h. Ello se debe a fenómenos como el «envejecimiento», redistribución y absorción retardada.

El cuadro típico de hiperexcitación vagal inicial se debe al exceso de estimulación de los receptores muscarínicos; con dosis moderadas o altas, o bien al cabo de más tiempo (4 h), predomina la estimulación nicotínica y central (véase Tabla 16.4).

La duración de la sintomatología depende de la gravedad de la intoxicación: la hipertermia dura hasta una semana; los casos moderados se suelen resolver

en un mes, aunque algunos síntomas como la cefalea, náuseas, fatiga, irritabilidad, trastornos de la memoria y alteraciones visuales pueden persistir hasta 10 semanas después del episodio agudo.

Es preciso realizar una placa de tórax para descartar una posible neumonitis química por aspiración del hidrocarburo en que va disuelto el insecticida, edema pulmonar (no cardiogénico) o el atrapamiento aéreo por broncoespasmo.

Las arritmias, normalmente, aparecen a las 24-48 h de la ingesta, pero pueden retrasarse incluso cinco días. Se deben a una lesión miocárdica focal, agravable por la sobreactividad simpática secundaria al exceso de acetilcolina y al tratamiento con atropina. La prolongación del intervalo QT y las arritmias ventriculares polimorfas, tipo torsades de pointes, pueden llevar a la muerte súbita cuando el paciente está mejorando del cuadro respiratorio y neurológico, por lo que ha de monitorizarse el ECG hasta la normalización del intervalo QT.

Se han comunicado casos anecdóticos de pancreatitis (por obstrucción ductal y secreción glandular parasimpaticomimética) tras ingesta de paratión y malatión, hipersensibilidad (urticaria, angioedema, rash inespecífico) y nefropatía por inmunocomplejos varias semanas después de la exposición a malatión. La intoxicación por paratión se ha asociado a midriasis y parálisis bilateral del VI par craneal.

Las causas más frecuentes de muerte en la intoxicación por organofosforados son la insuficiencia respiratoria y/o el coma convulsivo. Los casos de muerte tardía suelen deberse a arritmias cardíacas.

a) *Síndrome intermedio*. Es debido a la exposición a productos dimetilados: dimetoato, diazinón, fentión, malatión, metilparatión, sumitión y tricloflón. Es secundario a inhibición prolongada de la colinesterasa o, incluso, por un tratamiento inadecuado de la fase aguda. Se caracteriza por parálisis de los pares craneales y de músculos proximales y respiratorios que aparece a las 24-96 h de la exposición, pudiendo el paciente recuperarse a los 5-15 días o evolucionar a un síndrome retardado o tardío. Su progresión no se altera con el empleo de oximas o atropina.

b) *Neuropatía periférica tardía*. Se manifiesta a las 1-5 semanas, de forma similar al síndrome de Guillain-Barré, con debilidad y ataxia distal que evoluciona a parálisis flácida y neuropatía motora-sensitiva simétrica. La enfermedad progresa durante 2-3 meses y si se recupera lo hace en función inversa a su presentación, comenzando por la parte sensorial. En alguna ocasión ha comenzado con parálisis de las cuerdas vocales.

No hay relación entre este cuadro clínico y la gravedad de los efectos colinérgicos. De hecho, el triortocresilfosfato, un compuesto organofosforado no anticolinesterásico, es causa de una neuropatía idéntica. En realidad parece que se produce porque el insecticida se une a la esterasa neurotóxica responsable del mantenimiento de la función neuronal. Tras un periodo de enve-



jecimiento de la enzima, que corresponde con la fase de latencia, la unión fosforil-éster resultante se hidroliza dejando a la esterasa con un grupo cargado que causa la degeneración axonal.

Se ha objetivado el cuadro de neuropatía tardía en intoxicaciones por diclorvos, clorpirifox, cumafos, fentión, leptofos, merfox, metamidofos, mipafox, paratión, triclorfón y tricloronato. La neuropatía se potencia con la exposición a N-hexano y/o metil N-butil cetona, que también originan este tipo de sintomatología.

### ***Datos de laboratorio***

Debido a la liberación de catecolaminas en la médula adrenal, se puede detectar: hipokaliemia, hiperglucemia y leucocitosis. El aumento de amilasa evidencia daño pancreático. En las intoxicaciones graves se han objetivado acidosis metabólica y glucosuria. En ocasiones se producen alteraciones de la coagulación sin traducción clínica.

Los aspectos diferenciales entre la colinesterasa intraeritrocitaria y la pseudocolinesterasa, butilcolinesterasa o colinesterasa sérica para el diagnóstico de la intoxicación por organofosforados se resumen en la Tabla 16.5. Las muestras de sangre para estudio de la colinesterasa intraeritrocitaria deben enviarse en tubos heparinizados o con EDTA (la presencia de oxalatos da lugar a falsos positivos), separando el plasma antes de 1-2 h, refrigerándolo y analizándolo en las primeras 24-48 h.

La actividad de la colinesterasa eritrocitaria o verdadera no varía con la edad en adultos.

La inhibición de la colinesterasa eritrocitaria es mejor indicador del efecto biológico que la colinesterasa sérica ya que es análogo de la enzima que se encuentra en los tejidos del sistema nervioso.

En niños, hombres y mujeres mayores de 40 años se consideran valores normales los comprendidos entre 3.500-10.500 U/l cuando se analiza a temperaturas de 25-30 °C. En mujeres de 16 a 39 años, no embarazadas ni tomando anticonceptivos, se valoran normales niveles de 2.400-2.700 U/l al analizarse a temperaturas de 25-30 °C.

Aunque algunos autores distinguen, en función del descenso de los niveles de colinesterasa, entre intoxicación leve (niveles del 20-50%), moderada (10-20%) o grave (<10%), la escasa correlación con los efectos clínicos puede inducir a confusión al emitir un pronóstico.

Como dato curioso, anotar que pueden evidenciarse niveles altos de colinesterasa intraeritrocitaria en las reticulocitosis, hemorragias y durante el tratamiento de la anemia megaloblástica y perniciosa.

**Tabla 16.5.** Aspectos diferenciales de las esterasas en el diagnóstico de la intoxicación por organofosforados

	<b>Colinesterasa intraeritrocitaria</b>	<b>Colinesterasa sérica</b>
<b>Localizarían</b>	Tejido nervioso, unión neuromuscular eritrocito.	Hígado y suero.
<b>Utilidad diagnóstica</b>	Específica. Reducción > 25% es diagnóstico. Si se recupera, hay recuperación clínica. Más correlación con la severidad.	No específica. Disminuye antes que la eritrocitaria y que los síntomas. Más sensible, pero no correlación con evolución o pronóstico.
<b>Valores normales</b>	7.120-11.760 U/l.	3.500-10.500 U/l.
<b>Normalización</b>	Uno-varios meses.	2-4 semanas.
<b>Insecticidas que alteran los niveles</b>	Fosmet. Dimetoato.	Clorpirifos. Demeton. Fosdrín. Malatión.
<b>Otras causas de disminución</b>	Anemia perniciosa. Radioterapia. Quimioterapia. Anticonceptivos. Clorpromazina. IMAO. Neostigmina. Pancuronio. Quinina.	Codeína. Cloroquina. Éter. Morfina. Tiamina.

## **Tratamiento**

Después de los primeros auxilios para mantener las funciones vitales, el primer paso terapéutico consiste en la evacuación del producto.

Cuando la exposición ha sido cutánea debe realizarse un lavado inmediato, con protección del personal que lo efectúa para evitar la contaminación cruzada. Se realizará con agua jabonosa abundante y/o suspensión de carbón activado.

En las intoxicaciones digestivas se debe provocar la emesis (con precauciones, en función del nivel de conciencia o de la posibilidad de causar una neu-

monitis por aspiración) o realizar un lavado gástrico con bicarbonato sódico al 5%, con protección de vías aéreas, en las primeras 4-6 h. Los lavados repetidos no han demostrado su utilidad. Mientras que para algunos autores la eficacia del carbón activado es dudosa, para otros es muy útil incluso transcurridas 6 h, momento en el cual, adicionado a un catártico, tiene más efectividad que el lavado gástrico.

La hemoperfusión con columnas de carbón activado parece aumentar la eliminación de dimetoato, fenitrotión, malatión, metasistox, paraoxón y para-tión, aunque se han visto recaídas tras una mejoría aparente.

Antes de administrar los antidotos específicos se deben controlar: equilibrio hidroelectrolítico, función respiratoria, frecuencia cardíaca, presión arterial y ECG, monitorizando los gases arteriales. La radiografía de tórax debe ser, por lo menos, diaria.

*Sulfato de atropina.* La atropina es eficaz para controlar la sintomatología muscarínica, no actuando sobre las manifestaciones nicotínicas. Asimismo, mejora las convulsiones, efecto que se potencia con diazepam, sin que el mecanismo esté relacionado con el bloqueo muscarínico. También es útil para las reacciones distónicas agudas y el nistagmus. La atropinización se hace por vía endovenosa, bajo monitorización electrocardiográfica y corrigiendo, previamente y de forma obligatoria, la hipoxemia. Se puede y debe iniciar en medio extrahospitalario y/o durante el traslado del enfermo, incluso por vía subcutánea, endotraqueal, inhalatoria o intraósea (en niños).

#### *Dosis inicial o diagnóstica*

Adulto: 1-2 mg

Niño: 0,01 mg/kg

Si mejora o no se observan cambios es evidencia de una intoxicación por insecticidas inhibidores de la colinesterasa, ya que estos pacientes toleran muy bien los efectos «tóxicos» de la atropina.

#### *Dosis terapéutica*

Adulto: 2-5 mg

Niños: 0,05 mg/kg

Las dosis se repiten cada 15-30 min hasta controlar las secreciones bronquiales y el broncoespasmo o hasta que aparezcan signos de atropinización (ruborosis facial, boca seca y midriasis), aunque la midriasis y la taquicardia pueden deberse al efecto nicotínico del insecticida. La bradicardia que pasa a taquicardia es signo cierto de atropinización.

Se han llegado a emplear varios gramos de atropina durante días. En los niños y en adultos mayores de 60 años debe ajustarse la pauta de atropina porque la vida media del fármaco es superior.

Hay que tener en cuenta que muchas preparaciones comerciales de atropina para uso parenteral contienen alcohol bencílico o clorobutanol, por lo que la administración de dosis altas podría dar lugar a toxicidad por los preservantes. Asimismo, existe el riesgo de desencadenar un delirio atropínico que obliga a la sedación y que complicaría la eliminación de las secreciones bronquiales. La paresia intestinal por atropina dificulta la eliminación del insecticida ingerido.

El tratamiento se espaciará progresivamente en el tiempo, vigilando las bases pulmonares y los efectos colinérgicos. La retirada brusca de la atropina puede hacer recurrir los síntomas en forma de edema pulmonar, especialmente en las intoxicaciones por organofosforados lipofílicos. Por ello, debe mantenerse 24 h tras la resolución de las manifestaciones agudas si se ha administrado durante varios días. Se recomienda monitorizar al paciente al menos durante 48 h tras la última dosis de atropina.

El fracaso terapéutico suele ser debido a atropinización insuficiente. En otros casos, debe practicarse la intubación y ventilación mecánica con PEEP.

*Oximas.* Las oximas regeneran la colinesterasa al actuar sobre el complejo enzima-insecticida, formando un fosfonato-oxima que libera la actividad enzimática. La reactivación con estos fármacos depende de la naturaleza y concentración de la oxima, así como del insecticida. Son muy útiles en las intoxicaciones por clorpirifos, diazinón, dimetoato, metilparatión y paratión; menos en el caso de malatión y metildemetón, y prácticamente inútiles para ciodrín, dimefox, forato, metildiazinón y metilfencaptón.

Mejoran la debilidad muscular, fasciculaciones y alteraciones de la conciencia, pero no el broncoespasmo ni la broncorrea. El uso precoz obvia la necesidad de emplear altas dosis de atropina porque, una vez que la enzima se ha reactivado, el paciente se vuelve más sensible a la misma. Si bien no penetran en el SNC, porque están ionizadas, parece que alcanzan dosis útiles en el centro respiratorio y restauran la enzima a nivel diafragmático donde los efectos nicotínicos no se antagonizan con la atropina.

Clínicamente se han empleado la obidoxima (Toxogonin®), cloruro de pralidoxima (Protopam®), metil sulfato de pralidoxima (Contrathion®) o yoduro de pralidoxima (2PAM®), mientras que el TMB-4 y los compuestos de la serie H, a pesar de tener más actividad, también presentan toxicidad y sólo se han utilizado de forma experimental.

Las oximas son útiles sólo en la medida en que exista enzima inhibida no envejecida. Esto no ocurre únicamente, como apuntan los ensayos experimentales, en las primeras 24 h de la intoxicación, sino que se recomiendan incluso a los 6 días, especialmente en intoxicaciones por dietilfosfatos, dada su lenta reactivación.

*Dosis inicial:*

Adulto: 1 g iv en 100 ml de solución salina a pasar en 30 min.

Niño: 15-25 mg/kg iv en 5-30 min.

Las oximas se eliminan por riñón, por lo que la dosis debe ajustarse en la insuficiencia renal. Se seguirá de 30 mg/kg a las 4-6 h u 8-10 mg/kg/h.

La vía intramuscular, aunque de acción más lenta que la infusión endovenosa, es más efectiva que la vía oral. No hay estudios clínicos que corroboren el que se necesiten menos dosis totales empleando infusión continua (10-20 mg/kg/h durante, al menos, 18 h). La administración demasiado rápida puede ocasionar taquicardia, laringoespasmo y rigidez muscular.

La mejoría con las oximas se observa a los 10-40 min y pueden repetirse hasta que el paciente no requiera atropina. En casos leves se emplean durante unas horas, pero es conveniente prolongarlas en las situaciones graves (debilidad diafragmática importante, depresión respiratoria, coma, convulsiones). Lo máximo aconsejado a administrar son 12 g en 24 h, pero se han dado incluso 40 g en 7 días sin efectos secundarios.

Las oximas a altas dosis pueden producir bloqueo neuromuscular directo, hipertensión y cambios del ECG (prolongación del QT, taquiarritmias ventriculares). Los productos de la reactivación son *per se* inhibidores de la colinesterasa y exacerban momentáneamente la clínica, lo que ocurre de forma infrecuente ya que a la vez se está administrando atropina. La pralidoxima se une al ion calcio pudiendo provocar espasmos musculares similares a los ocasionados por el insecticida, que se alivian con soluciones orales o endovenosas de calcio.

*Otras medidas terapéuticas.* El *diazepam* actúa sobre la ansiedad, fasciculaciones musculares y convulsiones, y disminuye la morbilidad asociada al uso de atropina y oximas. De hecho, actúa sobre las alteraciones del SNC que no mejoran con atropina.

Experimentalmente, los *bloqueantes de los canales del calcio* suprimen las fasciculaciones por su acción anticonvulsiva y anticolinérgica; se comportan como coadyuvantes de la atropina y de las oximas.

Para las arritmias ventriculares (incluida las *torsades de pointes*) se pueden emplear lidocaína, procainamida o, bien, realizar una cardioversión eléctrica. A menudo la lidocaína y el isoproterenol son ineficaces, requiriéndose la implantación de un marcapasos.

En caso de edema pulmonar debe mantenerse la ventilación y oxigenación adecuada, controlando los gases arteriales mediante ventilación mecánica y PEEP para mantener una  $pO_2$  por encima de 50 mmHg.

Si se presenta hipotensión se administrarán líquidos endovenosos y si la respuesta es insuficiente se pueden pasar fármacos vasopresores como dopamina o, en última instancia, noradrenalina.

**Contraindicaciones.** Está contraindicado el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa (fisostigmina o cloruro de edrofonio) y de succinilcolina en el proceso de intubación. Se debe valorar con cuidado la administración de teofilina para el broncoespasmo ya que disminuye el umbral convulsivo. Las fenotiazinas y los antihistamínicos presentan efecto anticolinesterásico y potencian la toxicidad de los insecticidas organofosforados.

## b) Insecticidas carbámicos

La toxicocinética, toxicodinámica y clínica de las intoxicaciones por insecticidas carbámicos son similares a las producidas por los organofosforados. Sin embargo, dado que la estabilidad de la acetilcolinesterasa carbamylada es inferior a la de la enzima fosforilada, los síntomas en la intoxicación por carbámicos duran menos tiempo, aunque pueden ser igualmente graves.

La dosis letal de los carbámicos oscila entre 12 mg/kg para el metomilo a más de 500 mg/kg para el carbaril (véase Tabla 16.6).

### **Toxicocinética**

Estos insecticidas pueden absorberse a través del aparato respiratorio y gastrointestinal y, en menor cantidad, por la piel. La absorción respiratoria depende de la presión de vapor de cada compuesto: los que poseen una presión alta, como carbaril y aldicarb, son menos tóxicos; sin embargo, en el pulmón se absorbe rápidamente el propoxur.

Los carbámicos se hidrolizan en el hígado a ácido metilcarbámico y otros fenoles de baja toxicidad que se eliminan por orina, encontrándose en ésta durante 2-3 días. Los que poseen un grupo N-metilo se metabolizan inmediatamente y no se detectan en sangre, incluso después de grandes ingestas. La cimetidina

**Tabla 16.6.** Clasificación de los insecticidas carbámicos en función de su toxicidad

	<b>Altamente tóxicos</b>	<b>Muy tóxicos</b>	<b>Moderadamente tóxicos</b>
<b>Principios activos</b>	Aldicarb. Carbofurán. Formetanato. Metomilo. Oxamilo.	Aminocarb. Bendiocarb. Dimetilán. Dioxacarb. Metiocarb. Propoxur.	Carbaril. Isoprocarb. MPMC o meobal.

altera el metabolismo del carbaril prolongando su vida media mediante un mecanismo desconocido.

### ***Toxicodinámica***

Los compuestos carbámicos inactivan la acetilcolinesterasa por carbamilación, pero, a diferencia de los insecticidas organofosforados, no producen toxicidad sobre el SNC debido a su incapacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. No existe toxicidad diferida.

Otras alteraciones que ocasionan a distintos niveles son: disminución de la actividad tiroidea, del metabolismo hepático y de la síntesis de fosfolípidos en cerebro, aumento de la actividad de la NAD-hidroxilasa, alteración de los niveles de serotonina plasmática e hiperglucemia (carbaril).

### ***Clínica***

El comienzo de los síntomas es más rápido (15 min-2 h postexposición) que con otros insecticidas inhibidores y la clínica remite en las primeras 24 h de instaurar el tratamiento.

Aun siendo menos tóxicos que los insecticidas organofosforados, pueden producir depresión neurológica, convulsiones y neuropatía en las intoxicaciones pediátricas o más graves, de forma similar a aquellos. Se ha descrito neuropatía periférica tardía por carbaril y metilcarbamatos.

Entre los cuadros causados por compuestos específicos figuran: porfiria intermitente aguda por ingestión de carbaril, coagulación intravascular diseminada por propoxur y hemorragias cerebrales por metomilo.

### ***Datos de laboratorio***

No es útil la determinación de los niveles de colinesterasa en la intoxicación por carbámicos ya que su efecto es transitorio (1-2 h), aunque podría servir como aproximación para conocer la absorción del insecticida. Algunos estudios en pacientes sintomáticos muestran correlación entre la clínica y los niveles de pseudocolinesterasa.

### ***Tratamiento***

La pauta terapéutica a aplicar es similar a la de la intoxicación por insecticidas organofosforados, pero con algunas salvedades. El carbón activado no adsorbe bien el carbaril. En general, se suelen requerir menos dosis totales de atropina. No se recomiendan las oximas (ni para metomilo) y, de hecho, en la intoxicación por carbaril aumentan la inactivación de la colinesterasa. En cambio, sí podrían emplearse en caso de depresión respiratoria, debilidad muscular

intensa u otros síntomas que comprometan la vida, o bien si se producen intoxicaciones mixtas con organofosforados o existen dudas acerca de la naturaleza del tóxico implicado. Algunos autores emplean oximas si el paciente requiere dosis excesivas de atropina. El tratamiento sintomático es común al de otros inhibidores organofosforados, habiéndose empleado diazepam y bromuro de pancuronio para la mioclonia nicotínica.

### c) Insecticidas organoclorados

Un elevado número de productos organoclorados empleados como insecticidas han sido prohibidos en Europa debido a su capacidad de bioconcentración y biomagnificación en la cadena alimentaria y por su ecotoxicidad.

No obstante, existen formulaciones que incluyen algunas de estas sustancias, tanto en el ámbito agrícola como doméstico, usualmente en combinación con insecticidas de tipo inhibidor. El lindano, moderadamente tóxico, se utiliza en concentraciones al 1% contra piojos y escabiosis, en forma de champús, lociones o cremas.

En función de la composición química, los insecticidas organoclorados se pueden clasificar en:

- Derivados del dicloridifeniletano: DDT, DDD, dicofol, hexaclorobenceno, metoxicloro, paradiclorobenceno y pertano.
- Ciclodienos clorados: aldrín, clordano, dieldrín, endosulfán y heptacloro.
- Derivados clorados del ciclohexano: HCH, lindano y SPC.
- Derivados de los terpenos clorados: estrobano y toxafeno.

La toxicidad de estos compuestos varía según la vía de absorción, la tasa de exposición y el compuesto; en función de éste y por orden decreciente de toxicidad tendríamos: endrín, aldrín, dieldrín, endosulfán, hexaclorobenceno, lindano, clordano, heptacloro, DDT, metoxicloro y clorobencilato.

Las dosis tóxicas varían de 1,5-5 g para dieldrín, 6-60 g para clordano o 450 g para metoxicloro.

Las dosis letales mínimas registradas para el lindano son de 6 mg/kg en los niños y 600 mg/kg en los adultos. Cantidades de 1,6 g y 45 g han producido convulsiones en niños y adultos, respectivamente. Dosis pequeñas de la preparación al 95-100% son probablemente tóxicas, mientras que cantidades inferiores a una cucharadita de lindano al 1% en niños o una cucharada en adultos no ocasionan sintomatología alguna.

En animal de experimentación (rata) encontramos las siguientes  $DL_{50}$  (expresadas en mg/kg):

Aldrin: 45-60.



Clordano: 450-500.  
 Dieldrin: 60-90.  
 DDT: 113-118.  
 Endrin: 10-12.  
 Endosulfan: 70.  
 Estrobano: 250.  
 Heptacloro: 147-220.  
 Lindano: 76-91.  
 Metoxicloro: 6.000.  
 Toxafeno: 60-100.

### ***Toxicocinética***

Los insecticidas organoclorados son compuestos liposolubles por lo que pueden absorberse por todas las vías, incluida la piel intacta y máxime con soluciones de continuidad. Por exposición cutánea penetran el dicofol, los ciclo-dienos (excepto el DDT) y el lindano, favorecido este último por el calor. Las vías respiratorias, por atrapamiento mucociliarde las partículas del compuesto, seguido de absorción gastrointestinal, son otra posibilidad de intoxicación. La intoxicación oral se ve incrementada por la presencia de grasas animales o vegetales en el estómago.

Los organoclorados se distribuyen en tejido adiposo, donde pueden almacenarse por tiempo prolongado, hígado, riñón (endosulfan) y médula ósea (clordano).

La mayoría de las sustancias se metabolizan de forma lenta y se excretan fundamentalmente por heces (véase Tabla 16.7).

### ***Toxicodinámica***

Los insecticidas organoclorados alteran el mecanismo de intercambio  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  en la membrana axónica, lo que afecta a la transmisión del impulso nervioso, produciendo fenómenos de hiperexcitabilidad a nivel del SNC, así como irri-

**Tabla 16.7.** Vida media de eliminación de algunos insecticidas organoclorados

Horas-días	Semanas-meses	Meses-años
Clordano.	Aldrin.	Clordecona.
Endosulfan.	Dieldrin.	DDT.
Lindano.	Endrin.	p-Hexaclorobenceno.
Metoxiclor.	Heptacloro.	
Toxafeno.		

tabilidad miocárdica. Este efecto se produce al inhibir la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa y la  $\text{Ca}^{++}$  ATPasa. El mecanismo neurotóxico de endosulfán y DDT incluye la inhibición de la actividad ATPasa dependiente de la calmodulina. Los ciclodienos ocasionan alteraciones del sistema serotoninérgico e inhibición del transporte mediado por cloro en el receptor GABA, e imitan la acción de la picrotoxina que es un antagonista del GABA. Existen casos de neuropatía periférica asociada a los organoclorados.

Algunos, como toxafeno, clordano, metoxiclor, dieldrín, heptaclor, DDT y lindano, son inductores hepáticos.

### ***Clínica***

Por vía tópica el lindano da lugar, en ocasiones, a reacciones de sensibilización. Por vía respiratoria el cuadro irritativo puede llegar hasta una bronconeumonía. La sintomatología sistémica se origina tras la inhalación o ingesta.

En la intoxicación oral aguda por organoclorados se presenta, a los 30 min-6 h, un síndrome gastroentérico (náuseas, vómitos, sobre todo si están disueltos en destilados del petróleo, y diarrea) sobre el que progresivamente se va instaurando un cuadro de hiperexcitabilidad neurológica (temblor, ataxia, agitación, amnesia, mioclonías). Los casos graves se manifiestan con convulsiones que se complican con hipoxemia, hipertermia, edema agudo de pulmón y acidosis metabólica hasta llegar a la muerte. Las convulsiones se presentan más comúnmente en niños y ancianos, y se han visto incluso tras el uso tópico, de forma terapéutica o inapropiada, de lindano. Algunos compuestos como hexaclorobenceno, metoxicloro y pertano tienen poca toxicidad neurológica. También se ha evidenciado depresión del SNC, insuficiencia renal aguda y arritmias por sensibilización del miocardio a las catecolaminas.

Otros síntomas, menos habituales, serían: hipotensión, infiltrado pulmonar, porfiria cutánea tarda (hexaclorobenceno), aplasia medular (lindano), *shock*, hiperglucemia, alteraciones inmunológicas (clordano) y depresión suprarrenal (pertano). El lindano ha ocasionado: fiebre, atrofia óptica, ambliopía, pancreatitis, CID, púrpura de Schönlein-Henoch e hipertrofia tiroidea. Por toxicidad directa ha dado lugar a miopatía proximal, mioglobulinuria e insuficiencia renal.

La mayoría de las muertes por organoclorados se deben a insuficiencia respiratoria (por aspiración o por edema pulmonar) y arritmias cardíacas.

### ***Tratamiento***

Después de controlar las constantes vitales, vigilando la función respiratoria y tratando las convulsiones y arritmias (lidocaína: 1 mg/kg iv bolus, seguido de

2-4 mg/min en infusión continua), la pauta terapéutica proseguirá de la siguiente forma:

Evacuación del insecticida: no recomendada con jarabe de ipecacuana, por el peligro de depresión respiratoria y convulsiones, sino con lavado gástrico (solución salina o bicarbonato sódico al 5%) y protección de vías aéreas en función del disolvente.

Algunos insecticidas organoclorados tienen circulación enterohepática, por lo que el carbón activado disminuye la vida media y puede darse repetidamente en intoxicaciones moderadas o graves. La colestiramina (3-8 g/6 h) aumenta la excreción fecal al adsorber al insecticida secretado e, indirectamente, al unirse a las sales biliares reduciendo la formación de la emulsión, con lo que se reduce su reabsorción.

Posteriormente se administrará un catártico salino (sulfato sódico o magnésico). Algunos autores emplean el lavado intestinal con manitol al 28% (200 ml) o solución electrolítica de polietilenglicol, mediante sonda gástrica o posicionándola en las primeras porciones del duodeno.

La hemodiálisis y la exanguinotransfusión no son eficaces. En la literatura existen casos aislados de disminución de las concentraciones séricas de lindano mediante hemoperfusión con columnas de amberlita XAD-4.

Se deben evitar las grasas y aceites animales o vegetales que favorecen la absorción intestinal y el uso de aminas simpaticomiméticas por el peligro de desencadenar fibrilación ventricular.

Si hay convulsiones se administrará diazepam: bolus de 5-10 mg/15 min iv, hasta 30 mg para los adultos; 0,25-0,4 mg/kg, hasta 10 mg en pediatría. En caso de no controlarse con este fármaco puede emplearse fenobarbital sódico (15 mg/kg iv, máximo 1 g) e incluso bloqueantes neuromusculares y respiración asistida.

Se realizará seguimiento hepático, renal, hematológico (rabdomiólisis) y de las complicaciones pulmonares. Todo paciente con ingestión de lindano o contaminación cutánea importante debe ser observado al menos durante 6 h por si se desarrollaran síntomas.

#### **d) Paradiclorobenceno**

El paradiclorobenceno (diclorocido o PDB) es un insecticida organoclorado utilizado como antipolillas en sustitución de la naftalina. Se emplea también como insecticida y desodorante en los cuartos de baño. Las preparaciones en forma de bolas, con una concentración de hasta el 100%, se parecen a los caramelos por lo que son causa importante de intoxicaciones en los niños. La dosis tóxica se considera superior a 300 mg/kg.

### ***Clínica***

Esta sustancia provoca un cuadro clínico similar al resto de insecticidas organoclorados tras la ingesta, con irritación gastrointestinal y neurológica, lesión hepatorenal y metahemoglobinemia sobre todo en personas con déficit de G6PDH.

Es también tóxico por inhalación, ocasionando irritación ocular intolerable en personas no acostumbradas, irritación de vías respiratorias, cefalea, embriaguez y narcosis. Por esta vía se han atribuido al PDB casos de alteración hepatorenal y anemia aplásica.

Dada su solubilidad en grasas produce dermatitis de contacto por exposición cutánea.

### ***Tratamiento***

Inducir la emesis resulta poco eficaz, siendo de elección realizar un lavado gástrico reposicionando con frecuencia la sonda orogástrica. A la hora de elegir el calibre de la sonda para el lavado gástrico hay que tener en cuenta el diámetro de la bola del insecticida; la evacuación se completará con carbón activado y un purgante salino. Es útil alcalinizar la orina y forzar diuresis. La metahemoglobinemia se previene con vitamina C y se trata con azul de metileno. El resto del tratamiento es común al de los insecticidas organoclorados.

## **e) Naftaleno**

El naftaleno o naftalina, más tóxico que el paradiclorobenceno, se diferencia de éste en que la superficie de las bolas es seca, en vez de húmeda-grasosa, y es menos soluble en aguarrás.

Se han dado casos de intoxicaciones crónicas en niños que confundieron las bolas del insecticida con dulces, así como intoxicación dérmica a partir de los pañales almacenados con naftalina.

### ***Clínica***

Tras su absorción, tanto por vía bucal como dérmica o inhalatoria, la toxicidad más importante se debe al naftol, un metabolito oxidativo. A los 1-3 días de la intoxicación aparece anemia hemolítica, especialmente en el recién nacido y en sujetos con déficit de G6PDH, que se va recuperando excepto en los casos graves. Dosis altas causan letargo, convulsiones y metahemoglobinemia.

En niños pequeños la intoxicación por ingesta de una bola puede cursar de forma asintomática o con síntomas gastrointestinales, hipotensión pasajera o insuficiencia renal prerrenal.

### Tratamiento

Si la ingesta es de sólo una bola debe provocarse el vómito en las primeras dos horas. Si es superior a esa cantidad se añadirá carbón activado más un purgante salino. Aunque no existe consenso, la alcalinización de la orina parece prevenir la insuficiencia renal y la precipitación de mioglobina en los túbulos renales. En función del grado de metahemoglobinemia se empleará azul de metileno, oxigenoterapia y exanguinotransfusión. Debe investigarse la hemólisis durante una semana al menos.

### f) Insecticidas piretroides

Las piretrinas son extractos de la flor del crisantemo dotados de poder insecticida. Hablamos de piretroides en el caso de los derivados sintéticos de dichas piretrinas, modificadas para proporcionar estabilidad química y resistencia a la fotólisis (véase Tabla 16.8).

Son sustancias de baja toxicidad para el hombre y demás mamíferos (excepto el gato), con baja persistencia y alta eficacia sobre insectos voladores y ras-

**Tabla 16.8.** Clasificación de los principales insecticidas piretroides y piretrinas en función de su composición

Piretrinas (naturales)	Piretroides (sintéticos)
Extracto de <i>Pyrethrum</i> .	<b>Grupo I, no cianoderivados</b>
Piretrina I	Aletrina
Piretrina II	Alfametrina
Cinerina I	Bioaletrina
Cinerina II	Fenotrina
Jasmolina I	Permetrina
Jasmolina II	Tetrametrina
	<b>Grupo II, <math>\alpha</math>-cianoderivados*</b>
	Cialotrina
	Cifenotrina
	Cipermetrina
	Deltametrina
	Fenpropatrina
	Fenvalerato
	Flucitrinato
	Fluvalinato

\* Con un grupo CN en la configuración S del 3-fenoxibencil-alcohol.

treros, por lo que suelen encontrarse en insecticidas de uso doméstico tanto en aerosoles y lociones, como en pastillas para enchufes eléctricos. El único uso terapéutico en humanos es en la desparasitación externa (*Pediculus capiti* y *Pediculus pubis*), usando preparaciones en forma de champú o loción al 1% que no deben dejarse en contacto con la piel más allá de 10 minutos; se desaconseja su uso en lactantes. También existen preparados, en forma de crema, para el tratamiento tópico de la sarna.

Aunque se desconoce con exactitud la dosis letal mínima, los casos registrados muestran que ésta se encuentra entre 10 y 100 g. El extremo inferior del intervalo es aplicable a los lactantes o niños de corta edad, que parecen más sensibles al efecto tóxico de piretrinas y piretroides, debido a una menor capacidad de metabolización. La  $DL_{50}$  oral en ratas oscila entre 584-900 mg/kg para *Pyrethrum* y por encima de 10 g/kg para fenotrin.

### **Toxicocinética**

Los insecticidas piretroides se absorben por vía oral, dérmica e inhalatoria en cantidades pequeñas. El hígado los metaboliza rápidamente mediante desesterificación y oxidación posterior, dando lugar a metabolitos no tóxicos que se eliminan por orina sin acumularse.

### **Toxicodinámica**

Las piretrinas y piretroides actúan en los insectos sobre los axones neuronales, produciendo un enlentecimiento del cierre de los canales de sodio, lo que conduce a un bloqueo total de la actividad nerviosa del insecto. Este efecto no se produce en los mamíferos debido a su inmediata metabolización.

La toxicidad de los piretroides con un grupo  $\alpha$ -ciano es 3-6 veces superior, lo que coincide con ser los compuestos que causan síntomas neurológicos y sensaciones cutáneas más frecuentemente. El mecanismo de acción de la deltametrina parece que implica al receptor GABA, y de hecho el diazepam revierte la hiperexcitabilidad producida únicamente por los piretroides grupo II. Además, este grupo puede originar síntomas similares a los producidos por insecticidas organofosforados que ceden con atropina.

### **Clínica**

Producen fenómenos de sensibilización dérmica, a pesar de no ser sensibilizantes ni irritantes, debido a la piretrosina que se encuentra como impureza y a los agentes sinergistas y disolventes. De hecho, la clínica de la intoxicación por piretrinas es resultado más de las propiedades alérgicas que tóxicas.

En caso de contacto dérmico repetido y prolongado, fundamentalmente con deltametrina y menos con permetrina, se han descrito sensaciones de que-

madura y eritema durante 12-18 h. Las reacciones de hipersensibilidad sistémica incluyen neumonitis y cuadros similares a la polinosis.

La inhalación produce irritación de vías aéreas superiores. Si apareciera afectación broncopulmonar intensa debe ser atribuida a fenómenos de hipersensibilidad; se han descrito síntomas asmáticos en individuos susceptibles. En general, la patología no es muy grave y la reacción anafiláctica fatal o la púrpura de Schönlein-Henoch excepcionales.

La ingesta de cantidades pequeñas de piretroides puede cursar con síntomas inespecíficos de irritación gastrointestinal, descritos también después de la exposición aérea, cefalea, parestesias faciales transitorias, vértigos y fasciculaciones musculares.

Dosis masivas, superiores a 200 ml del preparado concentrado, pueden causar hiperexcitabilidad, hiperreflexia, fasciculaciones, coma y convulsiones, sobre todo en niños.

### **Tratamiento**

*Contacto cutáneo.* Lavado con agua jabonosa de la zona expuesta y aplicación tópica de vitamina E si el paciente refiere parestesias.

*Inhalación.* La irritación de vías aéreas superiores se tratará sintomáticamente. La patología broncopulmonar grave debe ser atribuida a fenómenos de anafilaxia, lo que se tendrá en cuenta para el tratamiento.

*Ingesta.* Las ingestas accidentales, por lo general de 5 ml en niños o 10-25 ml en adultos, no requieren más que dilución con líquidos (evitando las grasas) y terapia sintomática de la irritación gastrointestinal (véase Tabla 16.9). Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchas preparaciones comerciales se presentan disueltas en hidrocarburos, cuya toxicidad es superior a la del propio

**Tabla 16.9.** Esquema terapéutico de las intoxicaciones por insecticidas vegetales (excepto nicotina) y otros

<i>Ingestas escasas:</i>	Dilución con líquidos. Sintomático.
<i>Ingestas masivas:</i>	Lavado gástrico con protección de vías aéreas (hidrocarburo). Carbón activado (1 g/kg peso). Purgante salino: sulfato sódico o magnésico (20-30 g en 200 ml de agua para los adultos) o manitol (200 ml al 20%). Vigilancia de posibles complicaciones (convulsiones, edema pulmonar, etc.).

insecticida (véase capítulo *Algunas sustancias químicas industriales importantes*, apartado «Destilados del petróleo»).

Ingestas masivas obligan a practicar un tratamiento evacuante mediante lavado gástrico, no recomendándose provocar el vómito debido a la posibilidad de desencadenar convulsiones. Por otro lado, la emesis espontánea se produce en muchos de estos pacientes. Posteriormente administraremos carbón activado y un purgante salino (véase Tabla 16.9).

### g) Rotenona

La rotenona es uno de los insecticidas caseros más importantes; se presenta en las preparaciones comerciales en cantidades inferiores al 5%. Es poco tóxica para el hombre; la  $DL_{50}$  por vía oral oscila entre 50 mg/kg y 3 g/kg, según autores. Los efectos sistémicos se deben a la depresión de la respiración celular, inhibiendo la transferencia de electrones entre la flavoproteína y la ubiquinona. Puede bloquear también la fosforilación oxidativa mitocondrial. Se absorbe bien por inhalación (causando irritación de la mucosa respiratoria) y por vía ocular. Después de la ingesta da lugar a ligera irritación de la mucosa gástrica; en cantidades masivas ocasiona hipoglucemia, insuficiencia cardíaca congestiva, necrosis tubular aguda y trastornos neurológicos con coma y parada respiratoria. Sin embargo, por sus propiedades emetizantes la dosis absorbida suele ser pequeña.

El tratamiento se reseña en la Tabla 16.9.

### h) Agentes sinergistas

Los agentes sinergistas se adicionan a piretrinas, organofosforados, organoclorados y otros insecticidas para incrementar su actividad.

El *butóxido de piperonilo* se añade a concentraciones del 0,2-20%; es un compuesto de escasa toxicidad y baja absorción cutánea. En los niños, en casos excepcionales de ingestas importantes (dosis letal: 11,5 g/kg) puede causar síntomas de irritación gastrointestinal y depresión del SNC tributarios de tratamiento sintomático (véase Tabla 16.9).

De otros agentes sinergistas como *hidrametilnona* y *amidinohidrazona* no se han descrito casos de intoxicación en el hombre.

### i) Abamectina

La abamectina, avermectina B<sub>1</sub> o ivermectina es un acaricida-insecticida irritante. Su acción se basa en la interferencia de la transmisión Gabaérgica.



No atraviesa la barrera hematoencefálica y penetra escasamente por la piel, por lo que es poco tóxica para el ser humano. Tras la ingesta se presenta un cuadro de irritación gastrointestinal que puede evolucionar con midriasis, ataxia y temblores musculares. El tratamiento se resume en la Tabla 16.9.

## REPELENTES Y ATRAYENTES DE INSECTOS. ACARICIDAS

Los repelentes de insectos y acaricidas son productos que se emplean sobre la piel, ropas o en los collares para perros para repeler mosquitos, pulgas y otros insectos. Los que pueden causar un cuadro con repercusión clínica son N,N dietiltoluamida, paradiclorobenceno y piretrinas (estudiados previamente).

Los *ftalatos [dimetily dibutil]* causan irritación cutánea y pueden conducir a daño hepatorrenal, convulsiones y coma por ingesta.

El *isobutírate de isobutiio* y el *óxido de mesitiio*, también repelentes, son irritantes mucocutáneos.

El *amitraz* se usa en los collares antiparasitarios para perros. En ocasiones, en los niños que mastican el collar se objetiva somnolencia, miosis e hipotensión.

### a) N,N-dietiltoluamida

Aunque la intoxicación por N,N-dietiltoluamida es rara y se considera un producto seguro en el uso rutinario, existen numerosos artículos acerca de su toxicidad, especialmente en los niños, tanto por vía oral como dérmica. Los casos comunicados de encefalopatía se deben a ingestas de 25-50 ml del compuesto al 50-100% y se producen como consecuencia de aplicaciones dérmicas diarias de soluciones del 10-15% durante 2 días y hasta 3 meses en niños. El mecanismo de acción no está bien definido.

### **Toxicocinética**

La absorción por piel es variable; en general, el 48% de la dosis se absorbe en 6 horas, con un pico plasmático a la hora de la aplicación. La absorción por vía digestiva es también muy rápida. La dietiltoluamida se metaboliza en hígado y los metabolitos se eliminan por orina en 24 horas, almacenándose en parte en piel y tejido adiposo.

### **Clínica**

La sintomatología más frecuente en la intoxicación, tanto por vía oral como dérmica crónica, es la digestiva (náuseas, vómitos, epigastralgias), seguida por

las manifestaciones alérgicas (incluso anafilaxia), dermatológicas y cardiovasculares (bradicardia).

Los cuadros letales descritos presentaron, a los 30 minutos de la ingesta, hipotensión, dificultad respiratoria, agitación, ataxia, disartria y atetosis como pródromos para el desencadenamiento de convulsiones y coma.

En los niños (especialmente del sexo femenino) se ha descrito una encefalopatía aguda, de pronóstico grave, similar al síndrome de Reye. El líquido cefalorraquídeo es estéril, con presencia inconstante de linfocitos. No obstante, en el diagnóstico diferencial de las encefalopatías, la intoxicación por dietiltoluamida es una causa rara. Ocasionalmente se han visto casos de hepatitis tóxica añadida a la clínica neurológica.

Los repelentes son irritantes por aplicación local continuada, pudiendo llegar a provocar urticaria de contacto, erupciones hulasas, necrosis cutánea y angioedema generalizado. Se ha descrito psicosis paranoide aguda por el uso cutáneo repetido de dietiltoluamida.

### **Tratamiento**

En las intoxicaciones por vía digestiva el tratamiento incluye la evacuación del producto con lavado gástrico después de la administración de aceite de vaselina. Se contraindica inducir el vómito, con jarabe de ipecacuana, por la posibilidad de desencadenar convulsiones. Estas medidas se seguirán de la administración de carbón activado, protectores gástricos y medicación sintomática.

## **HERBICIDAS Y FUNGICIDAS**

Los herbicidas son sustancias empleadas para eliminar las especies vegetales que, por competencia, dañan los cultivos agrícolas beneficiosos para el hombre. Existe una auténtica multitud de productos de este tipo (véase Tabla 16.10), entre los que destacaremos, por ser los comúnmente utilizados en nuestro medio y los implicados en mayor número de intoxicaciones: paraquat, glifosato y los derivados clorofenoxiacéticos. En la Tabla 16.11 se resumen los aspectos toxicológicos de herbicidas de uso menos frecuente. De los carbámicos, el tiram produce reacción tipo antabús, confusión, letargia, parálisis flácida, diarreas y púrpura de Schönlein-Henoch; el tiuram provoca una neuropatía periférica.

En la Tabla 16.12 se muestra una clasificación de los principales fungicidas. Los ditiocarbamatos, que poseen un radical sulfuro, se emplean como antifúngicos y herbicidas. Presentan escasa actividad anticolinesterásica, actuando sobre las enzimas con radicales sulfhidrilos metaldependientes. Los etilen-bis-

**Tabla 16.10.** Clasificación de los herbicidas en función de su composición

<b>Inorgánicos</b> Cloratos. Sulfamatos. Sulfato de cobre. Tetraboratos.	<b>Derivados de la nitroanilina</b> Trifluralín.
<b>Derivados arsenicales</b>	<b>Derivados triazimcos</b> Atrazina. Cianazina. Simazina
<b>Derivados de las acetanilidas</b> Alaclor.	<b>Derivados de la urea</b> Diurón. Linurón. Monohnuron. Monuron. ..
<b>Derivados de amidas</b> Propanil. Solán.	<b>Miscelánea</b> Dalapon. Glifosato. Endotal.
<b>Ácidos anilínicos</b> Dicamba.	
<b>Herbicidas bipiridilos</b>	
<b>Monotiocarbamatos</b> Molinato.	
<b>Derivados clorfenoxiacéticos</b>	
<b>Derivados del fenol</b> Dinitrocresol. Dinoseb. Pentaclorofenol.	

ditiocarbamatos ocasionan dermatitis de contacto, insuficiencia renal aguda en agricultores expuestos al maneb, convulsiones y síndrome extrapiramidal. Las ftalimidas son, fundamentalmente, irritantes mucocutáneos de baja toxicidad. Los organometales presentan toxicidad importante, sobre todo neurológica.

### a) Paraquat

El paraquat, junto con morfamquat, diquat, difenzoquat y cloramequat, pertenece al grupo de los bipiridilos cuaternarios. Son compuestos que actúan como herbicidas de contacto y se inactivan rápidamente en el suelo. Esto les hace tener una mínima ecotoxicidad y a la vez ser productos muy manejables para el agricultor.

Tabla 16.11. Aspectos tóxicos de los herbicidas de uso menos frecuente

Principio químico	Dosis tóxica	Absorción	Toxicodinámica	Clínica	Peculiaridades del tratamiento
<b>Sales de cloro</b>	Clorato potásico más tóxico que el sódico. DL: 20-35 g.	Oral e inhalación.	Oxidantes potentes.	Digestiva, metahemoglobinemia, hemólisis y toxicidad renal.	Diuresis alcalina. Dializable. Tiosulfato sódico oral o iv: 2-5 g en 200 ml de bicarbonato sódico al 5%.
<b>Nitrofenoles</b>	2 g.	Inhalación, y menos, cutáneo y oral.	Desacoplan la fosforilación oxidativa.	Estado hipermetabólico.	Mantener la hidratación y la filtración glomerular. Transfusiones de intercambio.
<b>Herbicidas derivados de ureas</b>	Baja toxicidad.	Oral e inhalación.	Análogos estructurales de los agentes hipoglucemiantes.	Metahemoglobinemia y hemólisis.	General y sintomático.
<b>Carbamatos</b>	DL <sub>50</sub> : 400 mg/kg para nabam; 340 g/kg para terbucarb.	Cutánea y mucosas.	No propiedades anticolinesterásicas.	Irritantes.	General y sintomático.
<b>Triazinas</b>	Poco tóxico.	Cutánea y oral.	—	Hepatotóxicas, convulsiones. Irritación mucocutánea. Polineuropatía sensitivomotora.	General y sintomático.
<b>Endotal</b>	Muy tóxico.	Oral y piel con solución de continuidad.	Corrosivo. Daño vascular y del SNC.	Irritación de mucosas, hematemesis, hipotensión, acidosis, anuria, CID.	General y sintomático.

Tabla 16.12. Fungicidas

**Antibióticos**

Cicloheximida  
Griseofulvina  
Sulfonamidas

**Bencimidazoles**

Benomilo  
Tiabendazol

**Carbamatos y tiabendazoles***Bisditiocarbamatos*

Tiram

*Metalobisditiocarbamatos*

Ferban  
Nabam  
Ziram

*Etilenbisditiocarbamatos*

Mancozeb  
Maneb  
Metiram  
Propineb  
Zineb

**Clorobencenos**

Quintoceno  
Tecnaceo

**Diazinas**

Dazomet

**Fenoles**

Creosota  
Dinocap  
Pentaclorofenol

**Ftalimidas**

Captafol  
Captan

**Hidantoinas**

Vinclozilina

**Metales**

Derivados de azufre  
Derivados de cobre  
Derivados de estaño  
Derivados de mercurio

**Organometales**

Organotinas  
Óxido de tributiltino

**Quinonas**

Benzoquinona

**Tioureas**

Metiltiofanato  
Topsin

Si bien la intoxicación solía ser accidental debido a su aspecto similar a los refrescos de cola o al vinagre, actualmente la etiología más común es la suicida. Una ingesta letal supone 15 ml del producto al 20% o 25 ml al 12%. Con ingestas de la solución de paraquat al 20% la mortalidad es del 80%. La mortalidad con diquat es del 50% a pesar de que su  $DL_{50}$  es significativamente inferior a la del paraquat (400 mg/kg y 25-50 mg/kg respectivamente).

**Toxicocinética**

La absorción de paraquat es mínima a través de la piel intacta ya que no se trata de una sustancia liposoluble. No obstante, su carácter cáustico favorece la absorción al provocar lesiones; de hecho se han descrito casos letales por este mecanismo.

Las partículas en aerosol tienen un diámetro superior a 5  $\mu$ , por lo que no llegan a alcanzar la membrana alveolar para causar toxicidad directa en la misma o toxicidad sistémica (haciendo la salvedad expresada para el caso de la piel). En cambio, se han descrito casos letales por exposición parenteral (subcutánea e intravenosa) y vaginal.

Por vía oral la absorción es del 5-10% de la dosis, y aún menor en presencia de comida en el tracto gastrointestinal. El pico plasmático máximo de paraquat se registra una hora después de la ingesta. El compuesto presenta baja unión a proteínas plasmáticas, con un gran volumen de distribución (2-8 l/kg), distribuyéndose prácticamente por todos los tejidos vascularizados (riñón, hígado, corazón y músculo estriado). Se concentra de modo selectivo en los pulmones (neumocitos tipo II), donde alcanza niveles 10-15 veces superiores a los plasmáticos. La eliminación se produce, sobre todo, por vía renal (filtración glomerular y secreción tubular activa), con una metabolización insignificante, excretándose alrededor del 70% de la dosis al cabo de 48 horas. El 20-30% permanece en los tejidos (músculo) entre 15 y 20 días para, finalmente, excretarse por orina, aunque en ese momento ya suele haber producido lesión renal que conlleva una disminución del aclaramiento. Una pequeña fracción del producto se elimina por vía biliar.

### ***Toxicodinámica***

El mecanismo de toxicidad del paraquat se inicia con la formación de radicales libres (superóxido, peróxido de hidrógeno) debido a reducciones y oxidaciones sucesivas de la molécula del herbicida por la NADPH y el oxígeno, respectivamente. Esto origina una depleción de NADPH y la saturación de la capacidad de la superóxido dismutasa, con lo que se generan aún más radicales libres. Todo ello produce daño tisular por peroxidación de los lípidos de las membranas celulares, lo que forma más radicales libres, perpetuando el proceso. La especial afinidad del paraquat sobre pulmón se debe a que se concentra ahí, en un proceso dependiente de energía y a la disponibilidad para generar radicales superóxido en las zonas con mayor presión de oxígeno. Al disminuir la NADPH se inhibe la síntesis de ácidos grasos como el dipalmitoil fosfatidil colina, precursor del tensoactivo pulmonar. También se observa una disminución de la  $\alpha_1$ -antitripsina por la generación de superóxidos, lo que podría contribuir aún más al daño pulmonar.

El paraquat estimula la infiltración pulmonar de profibroblastos, que maduran convirtiéndose en fibroblastos basófilos. Se ha descrito un aumento de la prolilhidroxilasa pulmonar que promueve la formación de colágeno; esto, más el acumulo de los fibroblastos, conduce a una fibrosis intralveolar difusa e irreversible.

## ***Clínica***

En primer lugar hemos de considerar que la solución comercial concentrada de paraquat es cáustica, por tanto nos encontraremos, según la vía de exposición, las siguientes lesiones:

- Eritema, vesiculaciones o úlceras profundas en piel.
- Abrasiones y úlceras corneales.
- Epistaxis y tos irritativa, por inhalación.
- Erosiones esofágicas y gástricas.

En todos los pacientes con exposición cutánea o respiratoria la función hepática y pulmonar es normal, aunque se detecten cantidades mínimas de paraquat en orina.

Cualquier ingesta de este herbicida debe considerarse como un accidente toxicológico muy grave (véase Tabla 16.13).

Tras la exposición oral aparece una *clínica inicial* consistente en quemazón de cavidad oral y faringe, dolor retroesternal, disfagia y gastroenteritis con náuseas, vómitos, diarrea y melenas.

Si el paciente sobrevive se instaura, entre el segundo y quinto día, la *fase hepatorenal* con necrosis hepática (desde daño transitorio a necrosis centrolobulillar) y renal (proteinuria y hematuria que puede evolucionar a necrosis tubular aguda). Esto se acompaña de miocarditis (necrosis miocárdica) que podría desencadenar arritmias ventriculares. Los hallazgos de edema, necrosis y hemorragias a nivel cerebral se deben a una alteración vascular directa o a meca-

**Tabla 16.13.** Características de la intoxicación por paraquat en función de la cantidad ingerida

<b>Grado de Afectación</b>	<b>Cantidad ingerida</b>	<b>Clínica</b>
<b>Leve</b>	<20 mg/kg	Alteraciones gastrointestinales y alteración transitoria de las pruebas funcionales respiratorias, hepáticas o renales.
<b>Moderado o severo</b>	20-40 mg/kg	Cuadro típico descrito en el texto.
<b>Agudo o fulminante</b>	>40 mg/kg	Úlceras bucofaríngeas e incluso perforación esofágica, fallo multiorgánico, acidosis metabólica e insuficiencia respiratoria por edema pulmonar químico. En casos muy graves: coma y convulsiones secundarias al edema cerebral. Muerte en 48 horas.

nismo indirecto por la hipoxia prolongada; clínicamente se traducen en convulsiones. El paraquat es uno de los pocos tóxicos que necrosa las glándulas suprarrenales, lo que debe considerarse si apareciese hipotensión. Se han dado casos de lesión renal sin afectación pulmonar. La presentación de glomerulonefritis aguda a los tres meses de la exposición se debe, posiblemente, a mecanismos inmunológicos, puesto que se observan depósitos de IgG y C<sub>3</sub>. En algunas ocasiones se produce metahemoglobinemia.

A partir de los siete días de la ingesta, si el paciente sobrevive, aparece un cuadro de distrés respiratorio que puede acompañarse de edema pulmonar. Este cuadro evoluciona hacia la *fibrosis pulmonar* generalizada y progresiva, que conlleva hipoxemia con disminución de la capacidad de transferencia de CO. Clínicamente se manifiesta con disnea, taquipnea, cianosis central y crepitantes diseminados. En la radiografía de tórax se observan infiltrados alveolares, confluentes y bilaterales, hiliofugales. El paciente fallece casi invariablemente antes de los treinta días postingesta.

Son factores pronósticos de la intoxicación las alteraciones de la pO<sub>2</sub>, capacidad de transferencia de CO y el índice respiratorio superior a 1,5, así como alteraciones de la kaliemia, concentración de creatinina y bicarbonato en sangre arterial, el periodo de tiempo desde la ingesta al ingreso o la presencia de lesiones gástricas.

El *diquat* provoca una mayor afectación gastrointestinal, con efecto hepatorenal leve. No da lugar a neumonitis ni a fibrosis pulmonar ya que no se acumula en las células clara. En los casos graves puede ocasionar afectación miocárdica, convulsiones y coma. Al igual que *morfamquat*, produce cataratas bilaterales.

### **Datos de laboratorio**

De cara a un diagnóstico orientativo es útil el método semicuantitativo de detección rápida de bupiridilos. Consiste en añadir a la orina o al aspirado gástrico 1 ml de bicarbonato sódico —o una base— hasta que el pH del líquido sea superior a 9 y después adicionar 5 mmol de ditionita sódica. Si la reacción vira a azul estamos ante la presencia de paraquat; si vira a verde habrá contenido de diquat.

Mediante radioinmunoensayo, técnica más sensible, un nivel aislado superior a 1 ng/ml indica exposición, pero no tiene valor pronóstico. Sí serían útiles los niveles en el momento del descenso del pico: 0,2 µ/ml en las primeras 24 h o 0,1 µg/ml a las 48 h indican un mal pronóstico.

Curiosamente, ha habido casos de alcohólicos que se recuperaron tras haberse detectado niveles letales de paraquat.



## Tratamiento

En caso de contacto ocular, la pauta terapéutica a aplicar será la indicada para los productos cáusticos, considerando que la afectación puede ser máxima a las 12-24 h postexposición.

Si el contacto cutáneo fue importante, después de un lavado abundante con agua jabonosa durante 10-15 min, se debe vigilar al paciente como en las exposiciones orales.

Todos los casos de ingesta de paraquat deben tratarse, como potencialmente letales, en medio hospitalario. Para ello proponemos la siguiente pauta:

*Emesis y lavado gástrico.* Debe valorarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de las técnicas de evacuación gástrica. Hay que tener en cuenta que el paraquat en solución concentrada es una sustancia cáustica pero de una gran toxicidad diferida, lo que hace preferible, en términos generales, evitar su absorción. A este respecto indicaremos que los productos comerciales suelen llevar añadido un emético (ácido valérico) para atenuar en lo posible la absorción, aunque su utilidad terapéutica es más bien nula.

No debe provocarse el vómito en pacientes con alteraciones de la consciencia o convulsiones, en pacientes que hayan vomitado eficazmente con anterioridad o en caso de sospechar lesiones perforantes del aparato digestivo. Esta última eventualidad contraindica asimismo la realización de lavado gástrico que, en cualquier otro caso, se realizará aunque el paciente haya vomitado dentro de las primeras cuatro horas o incluso transcurridas 48 h (según algunos autores).

*Administración de adsorbentes.* Se utilizará siempre: tierra de Fuller (1 l de suspensión acuosa al 15% en adultos y 2 g/kg en niños), bentonita (1 l de suspensión acuosa al 7%) o carbón activado (1 g/kg de peso). Según ciertos estudios, el carbón activado es de eficacia igual o superior a la tierra de Fuller y parece tener una capacidad de fijación máxima superior, encontrándose de forma más fácil en cualquier centro médico. Por otra parte, se han comunicado casos de hipercalcemia y formación de fecalitos con el uso de tierra de Fuller. Únicamente se limitaría el empleo de adsorbentes si se presentase íleo paralítico.

*Catárticos.* Como catártico o purgante salino se utilizará manitol, sulfato sódico o sulfato magnésico.

El empleo conjunto de adsorbentes y purgantes ha dado mejores resultados en animales de experimentación que el carbón solo.

*Aumentar la eliminación.* La diuresis forzada puede ser útil dentro de las primeras 5 horas postingesta y en ausencia de lesión renal. Debe vigilarse atentamente la función cardiaca y renal y la posible aparición de edema pulmonar.

La hemodiálisis o la hemoperfusión con columnas de carbón activado disminuyen las concentraciones plasmáticas del herbicida, aunque la cantidad recuperada es pequeña y tiene efecto rebote. La primera técnica es igual de efec-

tiva a niveles de paraquat por encima de 20 mg/l, pero si son inferiores es mejor la hemoperfusión. Se emplearían antes de las 8-12 h de la exposición. Su utilidad es especialmente manifiesta en pacientes con curvas de supervivencia cercanas al 50%, en los que se han de aplicar durante más de 10 días. Los peores resultados se deben a que se usan cuando el herbicida ya presenta niveles letales en los órganos vitales.

La plasmaféresis ha sido positiva en algunos casos. No se ha demostrado la utilidad de la hemofiltración arteriovenosa continua.

*Tratamiento sintomático.* Aparte de las medidas habituales de mantenimiento de funciones vitales, incluyendo la alimentación parenteral si el paraquat ha causado úlceras gastrointestinales, hay que mencionar algunas consideraciones especiales. Así, el oxígeno únicamente se aplicará a un máximo del 21% cuando la  $pO_2$  sea inferior a 40 mmHg, puesto que aumenta los fenómenos de fibrosis. Ante la aparición de distrés respiratorio se utilizará ventilación mecánica con mínima concentración de oxígeno, aun si la  $pO_2$  está en el límite, instaurando desde el principio PEEP.

*Tratamientos experimentales.* Se han propuesto otros tratamientos alternativos o complementarios, pero hasta el momento no se dispone de datos objetivos para poder valorarlos.

Entre los fármacos ensayados figuran:

- Catalasa.
- Superóxido dismutasa. No llega al interior de la célula pulmonar por lo que se está tratando la posibilidad de administrarlo en forma de liposomas.
- Vitamina E. Previene particularmente el efecto hepatotóxico y actuaría como antioxidante, aunque su empleo no ha aumentado la supervivencia.
- Vitamina C. Evita la peroxidación grasa y la formación de radicales libres.
- Colchicina.
- Propranolol.
- N-acetilcisteína o selenio para mantener la cantidad de glutatión intracelular.
- Anticuerpos antiparaquat. Secuestran el tóxico del plasma pero no previenen su acumulo en los tejidos.

Radioterapia, corticoides (dexametasona) e inmunosupresores (ciclofosfamida) se aplican con diferentes resultados en un intento por disminuir la alveolitis y fibrosis posterior al inhibir la proliferación de los fibroblastos.

El trasplante pulmonar se ha reservado para los estadios avanzados de gran fibrosis, asumiendo que los niveles de paraquat son ya pequeños y por tanto sin repercusión clínica, pero el éxito ha sido prácticamente nulo. Los casos de su-

pervivencia tras trasplante pueden responder al tiempo elegido para el mismo, siendo mejores los resultados cuando se realiza de forma más tardía y los niveles de paraquat en músculo y pulmón nativo son mínimos, aunque todavía puedan considerarse como significativos, y negativos en plasma. La recuperación de la función renal pueden ser un índice de buen pronóstico al presuponer que no existen niveles tóxicos y permiten un rápido aclaramiento del paraquat remanente.

## **b) Glifosato**

El glifosato o sulfosato es un herbicida selectivo, sistémico y no residual. Estructuralmente es un derivado del ácido fosfínico (sal isopropilamínica de la N-fosfonometilglicina). El interés toxicológico de este compuesto se debe a que, aun cuando los estudios experimentales muestran baja toxicidad, se producen manifestaciones significativas. En algunos casos pueden ser atribuidos al excipiente, que suele ser un producto surfactante (polioxi-etilenamina). La concentración letal media en 24 horas es diecisiete veces mayor para el glifosato solo que para el compuesto comercial con el surfactante. Ingestas menores de 100 ml del preparado comercial rara vez son fatales, mientras que sí lo son 150 ml. La mortalidad en los casos de intoxicación oral fue del 7,5-17%; la mayoría de origen suicida.

DL<sub>50</sub> oral rata: 1.568 mg/kg.

### ***Toxicocinética***

La absorción percutánea del glifosato es inferior al 2% y por vía digestiva del 35-40%. El compuesto es rápidamente eliminado tras su administración; aproximadamente el 90% de la dosis se encuentra en la orina en las primeras 24-48 horas. Las concentraciones sanguíneas máximas se alcanzan a las 2-4 horas de la ingesta. Vida media plasmática: 9-14 horas. Una pequeña cantidad del herbicida se metaboliza mediante aminación oxidativa, secuencia natural de degradación de los aminoácidos, pero en su mayor parte se excreta inalterado debido a su carácter polar. En exposiciones orales la eliminación es por heces (80-95%), siendo la orina una vía secundaria de excreción. Sin embargo, tras la administración intravenosa y dérmica, la excreción se vuelve predominantemente renal.

### ***Toxicodinámica***

La acción del glifosato en las plantas se produce mediante la inhibición de la enzima glutamino-sintetasa, con el consiguiente incremento en los niveles ce-

lulares de amonio. Ello puede estar relacionado con la analogía estructural entre este compuesto y el ácido glutámico.

En los mamíferos el glifosato no interfiere con la mayoría de los sistemas enzimáticos que tengan glutamato como sustrato (GOT, GPT, glutamato-deshidrogenasa). Además, no se han observado alteraciones del metabolismo de los aminoácidos, glutatión y carbohidratos, o en el ciclo de Krebs, gluconeogénesis, lipogénesis o fosforilación oxidativa. En cambio, sí que inhibe la glutamino-sintetasa, aunque no se detectan incrementos de los niveles de amonio ni otras consecuencias biológicas claras a causa de esta inhibición; los niveles enzimáticos revierten en 7 días, con una normalización completa a los 28 días.

En estudios de experimentación se describen efectos neurológicos debidos a la estimulación del SNC a dosis subletales. La acción es reversible y no atribuye a incrementos de amonio o glutamato o a cambios en los neurotransmisores a nivel cerebral. Podría interferir la fosforilación oxidativa mitocondrial.

Así pues, el mecanismo de acción no se conoce. Probablemente se produzca una interferencia en la función neurotransmisora del glutamato, cuando se alcanza una concentración suficiente de glifosato en el cerebro, y esté involucrado el surfactante de alguna forma.

### ***Clínica***

La clínica va a ser fundamentalmente irritativa debido a la hidrosolubilidad del glifosato. En dosis muy altas podría comportarse como convulsivante por las razones expuestas.

*Piel y mucosas.* Irritación ligera (glifosato) o moderada (compuesto comercial con surfactante). Conjuntivitis leve, edema periorbital y quemosis por contacto ocular.

*Inhalación.* Posible irritación traqueobronquial. Hay que tener en cuenta que las formulaciones comerciales que llevan un 40-50% de surfactante podrían provocar la correspondiente clínica pulmonar (neumonitis química o edema de pulmón).

*Ingesta.* Posible irritación gastrointestinal con dolor orofaríngeo, erosión o ulceración de las mucosas, náuseas, vómitos y epigastralgias. En caso de ingestas masivas: hemorragia, íleo paralítico, diarrea prolongada con deshidratación, síntomas neurológicos centrales con convulsiones, así como midriasis, hipotensión, hipertermia, acidosis metabólica, necrosis tubular aguda e insuficiencia pulmonar (edema pulmonar y neumonía por aspiración). Parte de los síntomas pueden deberse más al surfactante que al propio glifosato.

En la analítica destaca una ligera elevación de las enzimas hepáticas, leucocitosis e hiperkaliemia.

### **Tratamiento**

No existe tratamiento antidótico, por lo que la terapéutica deberá ser eminentemente sintomática y de sostén.

En ingestas escasas bastará administrar un antiespumante (aceite vegetal o dimeticona), seguido de líquidos abundantes, pudiendo añadirse un protector de mucosa.

En ingestas masivas será preciso plantearse la realización de un lavado gástrico, con protección de vías aéreas, tras la administración del antiespumante. Además, conviene suministrar líquidos intravenosos, vigilando la tensión arterial y el flujo urinario.

Dado que el glifosato se excreta rápidamente por orina, es importante mantener el flujo urinario ya que es tan eficaz como la hemodiálisis; ambos métodos de eliminación resultan superiores a la hemoperfusión.

Se practicará una radiografía de tórax a fin de descartar la neumonitis aspirativa, y se valorará la necesidad de realizar una endoscopia si hay signos de irritación de mucosas.

### **c) Derivados clorofenoxiacéticos**

Los derivados *clorofenoxiacéticos* son análogos de las hormonas de crecimiento de las plantas e incluyen entre otros: auxina, dioxinas (como el TCDD), 2,4-diclorofenoxiacético (2,4 D), 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T), «agente naranja» que es una mezcla de estos dos últimos compuestos; 4, cloro 2-metilfenoxiacético (MCPA) y 4, cloro 2-metilfenoxipropiónico (MCP, mecoprop).

Dosis tóxica en adulto: 50-60 mg/kg; dosis letal: 400 mg/kg. Por vía endovenosa 2 g no han causado sintomatología; con 3,6 g se produce un cuadro de pronóstico grave.

DL<sub>50</sub> oral rata: 300-700 mg/kg para 2, 4-D.

DL<sub>50</sub> oral rata: 300 mg/kg para 2, 4, 5-T.

DL<sub>50</sub> oral rata: 700 mg/kg para MCPA.

DL<sub>50</sub> oral rata: 930 mg/kg para MCP.

### **Toxicocinética**

Los herbicidas clorofenoxiacéticos se absorben bien por vía oral y respiratoria, mientras que lo hacen de forma escasa por piel. Se distribuyen ampliamente. Un 75% de lo absorbido se elimina inalterado por orina en 4 días (2,4-D) o por heces (dioxina).

### **Toxicodinámica**

Estos compuestos son inhibidores débiles de la fosforilación oxidativa y se comportan como tóxicos musculares y nerviosos (nervios periféricos) directos.

### **Clínica**

En las ingestas pequeñas o por contacto dérmico la sintomatología es leve. En las seis primeras horas se presenta un cuadro de irritación gastrointestinal (quemazón en boca y faringe, náuseas, vómitos y diarrea), con debilidad muscular, mialgias y cefaleas. La clínica puede persistir durante varias semanas y seguirse de una neuropatía periférica, incluso a las cinco semanas de la exposición, que llega a durar hasta dos años.

Los herbicidas clorofenoxiacéticos ocasionan a dosis altas: fiebre, diaforesis, hiperventilación, hipotensión, acidosis metabólica, rabdomiólisis con mioglobulinuria, depresión neurológica (coma profundo y a veces convulsiones), edema pulmonar, hepatitis tóxica y afectación renal discreta.

### **Tratamiento**

Aparte de instaurar las medidas habituales de descontaminación, la diuresis forzada alcalina disminuye la vida media del 2,4 D, aunque no es seguro que se incremente la eliminación.

## **HELICIDAS**

### **a) Metaldehído**

Los productos que se emplean en nuestro país como helicidas o molusquicidas (para babosas, caracoles, etc.) contienen un 5-98% de metaldehído. La dosis letal es de 3 g (100 mg/kg) en los niños y de 400 mg/kg en adultos, habiendo sobrevivido pacientes que ingirieron hasta 19 g.

### **Toxicodinámica**

El metaldehído se hidroliza a acetaldehído, al que se supone responsable de las convulsiones por inhibir el GABA cerebral. No obstante, no parece ser el responsable directo de la toxicidad del helicida. El metaldehído *per se* disminuye los niveles de serotonina y aumenta la actividad monoaminoxidasa.

### ***Clínica***

Este helicida es un fuerte irritante de mucosas respiratoria, ocular y gastrointestinal. Sobre el SNC produce, en las primeras tres horas de la ingesta, letargia, hipertermia, convulsiones y coma que se resuelven en 24 horas. La as-tenia y las alteraciones mentales pueden durar hasta 9 días. En estudios expe-rimentales y en casos aislados se han observado alteraciones del equilibrio ácido-base y afectación hepatorenal.

### ***Tratamiento***

Las medidas generales a instaurar están resumidas en la Tabla 16.9. La he-modiálisis no parece ser eficaz.

## **RODENTICIDAS Y RATICIDAS**

Los rodenticidas o raticidas pueden clasificarse químicamente en tres gru-pos, como se aprecia en la Tabla 16.14.

Mencionaremos más extensamente el fosfuro de zinc y los anticoagulantes ya que los demás compuestos se describen en otros capítulos del Manual, oca-sionan rara vez intoxicaciones en nuestro medio o éstas no son muy graves (véase Tabla 16.15).

Ocasionalmente es motivo de intoxicación la alfa-cloralosa (alfa-anhidro-glucocloral), raticida sintético derivado del doral, con acción sedante, y que se vende a concentraciones del 4%. Se metaboliza primero a cloral y luego a tri-cloroetanol (depresor del SNC). Tiene acción depresora a nivel de tramos altos

**Tabla 16.14.** Clasificación de los raticidas

---

#### **Gaseosos**

Ácido cianhídrico  
Bromuro de metilo  
Cloropicrina  
Hidrogeno sulfurado

#### **Minerales**

Arsénico  
Bario  
Flúor  
Fósforo  
Talio

#### **Orgánicos**

De origen natural:  
Escila roja  
Estricnina

#### ***Sintéticos:***

Antú  
Cloralosa  
Cumarínicos  
Difetialona

Tabla 16.15. Otros compuestos rodenticidas en orden decreciente de toxicidad

Compuesto rodenticida	Mecanismo de acción	Absorción	Órgano diana	Dosis letal	Antídoto
<b>Telio</b>	Unión a grupos sulfhidrilos enzimáticos (fosforilación oxidativa). En bomba Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> . Unión a riboflavina.	Oral, piel (circulación enterohepática).	Gastrointestinal, SNC y SNP.	14 mg/kg	Azul de prusia (10 g/8 h en 50 ml de manitol al 100%) y cloruro potásico. (Es radiopaco).
<b>Fluoroacetato sódico y fluoroacetamida</b>	Fluorocitrato (metabolito): Ciclo de Krebs. Bloqueo el metabolismo oxidativo.	Oral, mucosas y pulmones. Probablemente no por piel intacta.	SNP, SNC, corazón y riñón.	3-14 mg/kg	Monooacetato de glicerol o monoacetil (poco disponible).
<b>Estricina</b>	Antagoniza la glicina.	Oral y mucosa nasal.	SNC.	8 mg/kg	Diazepam.
<b>Fósforo amarillo</b>	Irritación. Bloqueo de citocromo C oxidasa.	Inhalación, oral o cutáneo por quemaduras.	Gastrointestinal, hígado, riñón y corazón.	DT: 1 mg/kg DL niños: 3 mg, adultos: 50 mg	Sintomático.
<b>Arsénico</b>	Grupos sulfhidrilos de enzimas.	Oral.	Gastrointestinal, cardiovascular y SNC.	DT: 100 mg	Dimercaprol o D-penicilamina.
<b>Vacor o pirimilán</b>	Metabolismo de nicotinamida. Destruye células β de páncreas.	Oral.	Páncreas, SNC, SNP y corazón.	5 mg/kg	Radiopaco.
<b>Antú</b>	Daño capilar.	Oral.	Pulmón e hipotermia.	>4 g/kg (7-10 g)	Nicotinamida iv o im 500 mg seguido de 300 mg/4 h durante 48 h y 100 mg/6 h durante 2 semanas.
<b>Cloralosa</b>	Tricloroacético y tricloroetanol (metabolitos). Similar a digital.	Oral.	Aparato respiratorio, SNC, SNP.	DT adultos: 1 g. DT niños: 20 mg/kg	Sintomático.
<b>Escarósido o escila roja</b>	Vasoconstricción e isquemia en la rata.	Poca absorción oral (muy emetizante).	Arritmias, convulsiones.	?	Lavado con tannino al 0.5%.
<b>Norbomida o dicarboximida</b>	Hipertermia en la rata.	Oral.	Hipotermia e hipotensión.	>1 g/kg	Sintomático.
<b>Colecalciferol o vitamina D<sub>3</sub></b>	Hipercalcemia.	Oral.	Calcificaciones coronarias e IAM.	800.000 U en niño.	Sintomático.



del SNC, aunque estimula los reflejos espinales dando lugar a hiperreflexia e hiperactividad, seguida por incoordinación, ataxia y somnolencia. En ocasiones, el coma se desarrolla rápidamente y puede acompañarse por resaltes mioclónicos y convulsiones desencadenadas por estímulos externos. Otros síntomas: hipotensión, hipotermia e hipoxia agravada por hipersecreción bronquial. En caso de ingestas superiores a 8 mg/kg (200 mg/kg del producto al 4%) se administrará carbón activado. Está contraindicado inducir el vómito. Se requiere un periodo de observación de 4 h (aproximadamente) e instaurar tratamiento sintomático, incluyendo diazepam y ventilación adecuada. La hipotensión se trata con medidas posturales, fluidoterapia y agentes inotrópicos. Las medidas tendientes a aumentar la eliminación no son eficaces.

### **a) Fosfuros**

El fosfuro de zinc y de magnesio son similares en su toxicidad al fósforo blanco, con una dosis letal de 40 mg/kg. El fósforo amarillo se emplea frecuentemente como rodenticida y en algunos preparados comerciales como insecticida para hormigas. Aunque las proporciones suelen ser bajas, es muy tóxico e ingestas significativas pueden ocasionar una mortalidad de hasta el 50%.

#### ***Toxicodinámica y clínica***

Los fosfuros forman, con el ácido clorhídrico del estómago, fosfuro de hidrógeno o fosfina que es un irritante de vías respiratorias y desencadena convulsiones. El cuadro clínico que pueden producir consiste en: vómitos, cefalea, mialgias, fiebre, albuminuria y daño renal; disnea, cianosis, edema pulmonar, hipertensión arterial, arritmias (efecto tóxico directo sobre miocardio), acidosis metabólica, convulsiones y coma.

#### ***Tratamiento***

Puesto que los fosfuros liberan gas fosfuro en presencia de agua, el lavado gástrico debe hacerse con sorbitol, bicarbonato sódico al 3-5% (neutraliza el ácido gástrico) o con una solución de permanganato potásico al 1:5.000 que oxida el fósforo a fosfatos. La hemodiálisis no parece ser útil. No existe antídoto. Debe evitarse la administración de productos grasos ya que favorecen la absorción del fósforo.

Todo paciente con historia de inhalación debe ser hospitalizado y observado durante 2 horas al menos, administrando oxígeno humidificado, por el peligro de que se desencadene un edema pulmonar agudo.

En la Tabla 16.17 se comparan las diferentes dosis letales de distintos principios activos, haciendo referencia a la concentración con que se encuentran en el mercado y la cantidad que es necesario ingerir para producirle la muerte a un perro de 10 kg de peso.

### **Toxicocinética**

Los raticidas anticoagulantes se absorben con facilidad en el estómago en las primeras 6 horas.

Aunque existen casos de toxicidad ocupacional por vía cutánea, no está bien establecido este tipo de exposición como causante de sintomatología ni tampoco se conocen datos de intoxicaciones por inhalación.

Los anticoagulantes de primera generación circulan unidos en un 99% a la albúmina; presentan un bajo volumen de distribución y metabolismo hepático, excretándose en orina como metabolitos activos. Las superwarfarinas tienen una gran liposolubilidad, volumen de distribución elevado (se concentran en hígado) y recirculación enterohepática. La vida media plasmática oscila desde 42 h para warfarina, 11 días para clorofacinona, 156 h o incluso 24 días para brodifacoum, aunque se han dado casos con alteraciones de la coagulación durante más de 300 días.

### **Toxicodinámica**

Este tipo de raticidas inhiben las enzimas 2,3 reductasa y quinona reductasa en el ciclo epóxido de la vitamina K<sub>1</sub>, disminuyendo la disponibilidad de la vitamina reducida necesaria para la activación, mediante  $\gamma$ -carboxilación de los factores II, VII, IX y X. Todo ello disminuye la síntesis hepática de protrombina,

**Tabla 16.17.** Toxicidad oral aguda (DL<sub>50</sub>) en perros (10 kg) que reciben raticidas anticoagulantes.

<b>Raticida y su concentración (%)</b>	<b>DL<sub>50</sub> mg/kg del producto activo</b>	<b>Cantidad de formulado ingerido para producir DL<sub>50</sub> en perro de 10 kg</b>
Warfarina 0,025	20-50	400 g
Warfarina 0,05	200-300	6.000 g
Brodifacoum 0,005	0,25-3,6	50-720 g
Bromadiolona 0,005	11-20	2.200-4.000 g
Clorofacinona 0,005	50-100	10-20kg
Difacinona 0,005	0,88-7,5	176-3.000 g
Pindona 0,025	4-100	160-4.000 g
Difetialona 0,0025	4	1.600 g

que tarda de 1 a 3 días en detectarse porque el anticoagulante afecta a los factores que se están formando. Un producto del metabolismo de la warfarina, la benzalacetona, causa daño capilar que contribuye a las hemorragias postraumáticas.

### ***Clínica***

Debido a ingestas masivas o repetidas de warfarina o a una exposición única a las superwarfarinas y tras un periodo de latencia, aparecen náuseas y vómitos; a los 1-2 días se presenta diátesis hemorrágica a nivel nasal, cutáneo y gingival; hematuria, hemoptisis y riesgo de hemorragias internas (alveolar, intracraneal, peritoneal). Como resultado de ello puede observarse anemia, taquicardia, hipotensión e incluso *shock*.

Aunque raro, se ha comunicado la existencia de coagulopatía prolongada tras la ingesta única de gran cantidad, p. ej. 0,12 mg/kg de brodifacoum.

### ***Datos de laboratorio***

El estado de la coagulación debe seguirse con el tiempo de protrombina, obteniéndose un nivel de control previo. Aun en los casos graves este parámetro tarda en modificarse de 18 a 24 h (para warfarina), siendo la depresión máxima a las 36-72 h. El tiempo de protrombina debe controlarse cada 12-24 h durante 2-3 días, y si está alterado cada 6-12 h. Los nuevos compuestos de larga acción afectan a estos factores durante 6-8 semanas, e incluso ocho meses en ingestas suicidas.

Los niveles del complejo VII-X disminuyen de forma más precoz dado que la vida media del factor VII es de 4-6 h, por lo que es útil su seguimiento de cara a instaurar tratamiento cuanto antes.

Los recuentos de plaquetas, fibrinógeno y otros factores de la coagulación no se afectan en la intoxicación por raticidas anticoagulantes, aunque pueden verse elevados los productos de degradación de la fibrina.

### ***Tratamiento***

En ingestas de cantidades bajas y únicas algunos autores recomiendan el alta, sin ni siquiera realizar procedimientos de descontaminación. Una actitud más conservadora sería, de forma extrahospitalaria, evaluar el tiempo de protrombina a las 24-48 h o únicamente a las 48 h. Si la analítica demostrara alteraciones significativas se repetirán cada 6-12 h, tras iniciar ya la pauta con vitamina K<sub>1</sub>. En ingestas múltiples o superiores a 0,5 mg/kg (5 g/kg de producto al 0,01%) para warfarina, o 0,1 mg/kg para anticoagulantes de vida media larga, se deben realizar procedimientos de descontaminación (emesis o lavado

## b) Anticoagulantes

Los anticoagulantes o raticidas antivitamina K (véase Tabla 16.16 y 16.17) están presentes en los cebos comerciales en unas proporciones del 0,025 al 0,05%.

En ocasiones, la warfarina se presenta con sulfaquinoxalina (prolin), antibiótico que elimina los microorganismos productores de vitamina K en el intestino.

Las cumarinas de segunda generación llevan una cadena lateral 4-bromo (1-1 bifenil), siendo compuestos cien veces más activos y con una duración de acción triple respecto a las cumarinas de primera generación. La clorofacinona y la difetialona se consideran también anticoagulantes de larga duración.

La warfarina da lugar a alteraciones de la coagulación a dosis de 1-2 mg/kg/día durante 6 días. Se han producido accidentes tóxicos con anticoagulantes de larga duración con 100-250 mg de clorofacinona, 1-7,5 mg de brodifacoum o 500 mg de difenacoum (cantidades de 0,5 g han sido letales en adultos y 1-2 mg/kg han ocasionado intoxicaciones de pronóstico grave en intentos de autólisis). La mayoría de los niños con ingestas accidentales no desarrollan síntomas de coagulopatía.

**Tabla 16.16.** Clasificación y DL<sub>50</sub> oral rata de los raticidas anticoagulantes

### **Sustancias derivadas de la 4, hidroxycumarina**

De 1.ª generación:

Warfarina ( $\sigma$  = 323  $\pm$  70 mg/kg;  $\eta$  = 58  $\pm$  18 mg/kg).

Cumacolor (400-1.200 mg/kg).

Cumafeno (14-20 mg/kg).

Cumeno (1.400 mg/kg).

De 2.ª generación; *superwarfarinas* o *raticidas de larga duración*:

Brodifacoum (0,27 mg/kg).

Bromadiolona (1, 13 mg/kg).

Cumatetralilo (16,5 mg/kg).

Difenacoum (1,8-2,45 mg/kg).

### **Sustancias derivadas de la indano-1,3 diona**

Clorofacinona (21 mg/kg).

Difacinona (3 mg/kg).

Difenadiona.

Fenindiona (100-200 mg/kg).

Pindona (280 mg/kg).

Valona (isovaleril indandiona).

gástrico precoz con carbón activado, seguido de carbón activado y un purgante salino) y control del tiempo de protrombina a las 12 y 24 h en el primer caso y a las 24 y 48 h en el segundo. Se administrará vitamina K<sub>1</sub> si el valor se duplica; su pauta se controlará con el tiempo de protrombina repetible cada 4 h hasta que se estabilice, y luego cada 24 h. En ingestas suicidas y con asistencia médica tardía se van a precisar estudios de la coagulación durante seis semanas o más.

El ácido ascórbico disminuye la permeabilidad capilar.

El antídoto específico es la vitamina K<sub>1</sub> o fitomenadiona (Konakion®). En caso de ingesta dudosa o pequeña puede darse por vía oral; en adultos: 10-25 mg (usar el límite inferior en ancianos); en niños: 5-10 mg. Las intoxicaciones por superwarfarinas llegan a requerir 40 mg/kg (divididas en 3-5 tomas) con constante monitorización del tiempo de protrombina, hasta que retorne a la normalidad. La vitamina K<sub>1</sub> por vía intramuscular puede estar indicada en ingestas pequeñas con bajo riesgo de producirse hematomas; se usan dosis de 5-10 mg en adultos o 1-5 mg en niños. El pico de acción se produce a las  $4 \pm 6$  h de la administración oral y 1-3 horas después de la administración endovenosa, con una vida media de  $14 \pm 6$  h.

La administración de vitamina K<sub>1</sub> endovenosa es de elección únicamente en los casos graves, con tiempos de protrombina inferiores al 10% y/o diátesis hemorrágica, en que otras vías de absorción se prevean erráticas. Esto se debe a que por esta vía ha producido reacciones anafilactoides. Se administra diluida en suero salino o glucosado, sin exceder el 5% del total por minuto, pudiendo requerirse dosis cada 6-8 h.

Actualmente existe una formulación de vitamina K<sub>1</sub> en forma de coloide de micelas mixtas para administración endovenosa (disponible en Medicamentos Extranjeros, Ministerio de Sanidad y Consumo) que parece tener una mejor tolerancia local y sistémica, aunque también se han descrito casos de flebitis y reacciones anafilactoides. Las dosis son de 10-20 mg a pasar lentamente en al menos 30 segundos, sin sobrepasar los 50 mg en 24 horas, de forma similar al preparado antiguo. Existe una forma pediátrica para niños menores de un año. No debe administrarse por vía intramuscular porque actuaría como forma depot, con liberación continua de la vitamina K<sub>1</sub>.

Las infusiones demasiado rápidas de Konakion® dan lugar a *flush*, cianosis, hipotensión y broncoconstricción.

Las vitaminas K<sub>4</sub> o K<sub>3</sub> —menadiona/menadiol— deben metabolizarse en el hígado a vitamina K<sub>1</sub> para que sean eficaces, por lo que no son útiles como tratamiento de mantenimiento. Además, la vitamina K<sub>3</sub> se ha asociado a irritación cutánea y respiratoria y a anemia hemolítica.

En pacientes intoxicados y que estén recibiendo terapia anticoagulante no suspendible, debe evitarse la administración de vitamina K<sub>1</sub> salvo que la análi-

tica sea muy anómala. En ese caso, se dará por vía endovenosa (1-5 mg) titulando el tiempo de protrombina. Se puede requerir sustituir la heparina como anticoagulante hasta que ése parámetro se normalice.

En los pacientes con insuficiencia hepática grave puede estar alterada la formación de protrombina, por lo que deben controlarse cuidadosamente los factores de coagulación tras dar vitamina K<sub>1</sub>.

En casos graves llega a requerirse la transfusión de plasma fresco, útil hasta que la vitamina K<sub>1</sub> empiece a hacer efecto, valorando el hematocrito cada 4 h hasta su estabilización. Se buscará sangre oculta en heces y vómitos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Aiuto LA, Pavlakis SG, Boxer RA. Life-threatening organophosphate-induced delayed polyneuropathy in a child after accidental chlorpyrifos ingestión. *J Pediatr* 1993; 122: 658-660.
- Barnett VT, Bergmann F, Humphrey H *et al.* Diffuse alveolar hemorrhage secondary to superwarfarin ingestión. *Chest* 1992; 102: 1301-1302.
- Baud F, Bariot P, Riov B. *Les antidotes*. París, Ed. Masson, 1992.
- Bedry R, Parrot F, Pillet O *et al.* Non fatal intoxication with a lethal dose of a glyphosate herbicide. European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologist Scientific Meeting, Birmingham, UK, 1993, May 26-28.
- Bismuth C, Garnier R, Baud FJ *et al.* Paraquat poisoning: an overview of the current status. *Drug Safety* 1990; 5: 243-251.
- Blanco-Coronado JL, Repetto M, Ginestal RJ *et al.* Acute intoxication by endosulfan. *Clin Toxicol* 1992; 30: 575-583.
- Budavari S (ed.). *The Merck Index*. 11.<sup>a</sup> ed. New Jersey, Merck & Co, Inc, Rahwar, 1989.
- Casey PB, Bucklet BM, Vale JA. Methemoglobinemia following ingestión of a monolinuron/paraquat herbicide (Gramonol®). *Clin Tox* 1994; 32: 185-189.
- Chow EY, Haley LP, Vickars LM *et al.* A case of bromadiolone (superwarfarin) ingestión. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 60-62.
- Clem JR, Havemann DF, Raebel MA. Insect repellent (N,N-Diethyl-m-toluamide) cardiovascular toxicity in an adult. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 289-293.
- Coats JR. Mechanisms of toxic action and structure-activity relationships for organochlorine and synthetic pyrethroid insecticides. *Environ Health Pers* 1990; 87: 255-262.
- De Bleecker J, Van den Neucker K, Willems J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30: 321-329.
- De Bleecker J, Willems J, Van den Neucker K *et al.* Prolonged toxicity with intermediate syndrome after combined parathion and methyl parathion poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30: 333-345.

- Dretchen KL, Henderson TR, Raines A. Calcium channel blocking agents in the management of acute anticholinesterase poisoning. En: Ballantyne B, Marrs TT. *Clinical and experimental toxicology of organophosphates and carbamates*. London, Butterworth-Heinemann Ltd, 1992.
- Dormán DC, Beasley VR. Neurotoxicology of pyrethrin and the pyrethroid insecticides. *Vet Hum Toxicol* 1991; 33: 238-243.
- Ellenberg DJ, Spector LD, Lee A. Flea collar pupil. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 186.
- Ellenhorn MJ. *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.
- Exner DV, Brien WF, Murphy MJ. Superwarfarin ingestión. *Can Med Assoc J* 1992; 146: 34-35.
- Farrar HC, Wells TG, Kearns GL. Use of continuous infusión of pralidoxime for treatment of organophosphate poisoning in children. *J Pediatr* 1990; 116: 658-661.
- Fernández P, Bermejo AM, López-Rivadulla M *et al*. A fatal case of parenteral paraquat poisoning. *Forensic Sci jnt* 1991; 49: 215-224.
- Florkowski CM, Bradberry SM, Ching GW *et al*. Acute renal failure in a case of paraquat poisoning with relative absence of pulmonary toxicity. *Postgrad Med J* 1992; 68: 660-662.
- Gossel TA, Bricker JD. *Principles of clinical toxicology*. 3.<sup>a</sup> ed. New York, Raven Press, 1994.
- Haddad LM, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 2.<sup>a</sup> ed. Philadelphia, E. B. Saunders Company, 1990.
- Hampson EC, Effeney DJ, Pond SM. Efficacy of single or repeated hemoperfusion in a canine model of paraquat poisoning. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254: 732-740.
- Hoffer E, Taitelman U. Exposure to paraquat through skin absorption: clinical and laboratory observations of accidental splashing on healthy skin of agricultural workers. *Hum Toxicol* 1989; 8: 483-485.
- Hollinger BR, Pastoor TP. Case management and plasma half-life in a case of brodifacoum poisoning. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1925-1928.
- Johnson MK, Vale JA. Clinical management of acute organophosphate poisoning; an overview. En: Ballantyne B, Marrs T. *Clinical and experimental toxicology of organophosphates and carbamates*. Londres, Butterworth-Heinemann Ltd., 1992.
- Kruse JA, Carlson RW. Fatal rodenticide poisoning with brodifacoum. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 331-336.
- Kurtz PH. Pralidoxime in the treatment of carbamate intoxication. *Am J Emerg Med* 1990; 8: 68-70.
- Lamminpa A, Rihimäki V. Pesticide-related incidents treated in Finnish hospitals — a review of cases registered over a 5-year period. *Human Exp Toxicol* 1992; 11: 473-479.
- Lipscomb JW, Kramer JE, Leikin JB. Seizure following brief exposure to the insect repellent N,N-diethyl-rn-toluamide. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 315-317.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. *Toxicología clínica*. Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, 1993.
- Martínez J, Molinero F, Solé J *et al*. Management of methomyl poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 251-254.

- Mencías E, Cano A, Cabrera R. Intoxicación por paraquat. *JANO Med Hum* 1993; 1029: 61-72.
- Menkes DB, Temple WA, Edwards IR. Intentional self-poisoning with glyphosate-containing herbicides. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10: 103-107.
- Moody JP, Inglis FG. Persistence of metaldehyde during acute molluscicide poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11: 361-362.
- Ong ML, Glew S. Paraquat poisoning per vagina. *Postgrad Med J* 1989; 65: 835-836.
- Perriens JH, Benimadho S, Kiauw IL *et al.* High-dose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11: 129-134.
- Pond SM. Manifestations and management of paraquat poisoning. *Med J Aust* 1990; 152: 256-259.
- Quan MP, Anderson IB. Ten cases of ocular injury after using OTC pyrethrin-containing pediculicides. *VetHum Toxicol* 1989; 31: 378-381.
- Ragoucy-Sengler C, Pileire B, Daijardin JB. Survival from severe paraquat intoxication in heavy drinkers. *Lancet* 1991; 338: 1461-1463.
- Rodenberg HD, Chang CC, Watson WA. Zinc phosphide ingestion: a case report and review. *Vet Hum Toxicol* 1989; 31: 559-562.
- Routh CR, Triplett DA, Murphy MJ *et al.* Superwarfarin ingestion and detection. *Am J Hematol* 1991; 36: 50-54.
- Roth A, Zellinger I, Arad M *et al.* Organophosphates and the heart. *Chest* 1993; 103: 576-582.
- Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides: an intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 761-764.
- Sheen SR, Spiller HA, Grossman D. Symptomatic brodifacoum ingestion requiring high-dosephytomenadionetherapy. *VetHum Toxicol* 1994; 36: 216-217.
- Smith JG. Paraquat poisoning by skin absorption: a review. *Hum Toxicol* 1988; 7: 15-19.
- Smolinske SC, Scherger DS, Kearns PS *et al.* Superwarfarin poisoning in children: a prospective study. *Pediatrics* 1989; 84: 490-494.
- Suzuki K, Takasu N, Okabe T *et al.* Effect of aggressive haemoperfusion on the clinical course of patients with paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1993; 12: 323-327.
- Talbot AR, Fu CC, Hiesh MF. Paraquat intoxication during pregnancy: a report of 9 cases. *VetHum Toxicol* 1988; 30: 12-17.
- Tenenbein M. Seizures after lindane therapy, *JAGS* 1991; 39: 394-395.
- Toronto Lung Transplant Group. Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisoning. A case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 734-742.
- Tsao TC, Juang YC, Lan RS *et al.* Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning. *Chest* 1990; 98: 631-636.
- Uzyurt G, Korfali G, Sanin S. *Intensive care management of organophosphorus intoxications (OPI) between 1963 and 1986 years.* EAPCCT 15<sup>th</sup> Congress, Istanbul, Turkey, 1992, May 24-27.
- Viccellio P. *Handbook of medical toxicology.* Boston, Little, Brown & Company, 1993.



- Walder B, Bründler MA, Spiliopoulos *Aetal*. Succesful single-lung transplantation after paraquat poisoning. *Transplantation* 1997; 64: 789-791.
- Wester RC, Bucks DA, Maibach HI. Human in vivo percutaneous absorption of pyrethrin and piperonyl butoxide. *Food Chem Toxicol* 1994; 32: 51-53.
- Yamaguchi H, Sato S, Watanabe S *et al*. Pre-embarkment prognostication for acute paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 381-384.
- Zoppellari R, Targa L, Droghetti L *et al*. *Paraquat intramuscular injection: Toxicological investigation*. European Association of Poison Control Centers, XVIth International Congress, Vienna, Austria, 1994.



## ***Algunas sustancias químicas industriales importantes***

DAVIES R, BUSS DC, ROUTLEDGE PA

### **MONÓXIDO DE CARBONO**

El monóxido de carbono (CO) es un gas incoloro, inodoro, insípido, no irritante ni inflamable, que está presente o se forma cuando las materias carbonáceas, a través de equipos defectuosos que utilizan combustibles gaseosos, sólidos u oleosos, combustionan de forma incompleta o defectuosa. El CO es componente principal en las emisiones de humos de los vehículos a motor, siendo la exposición intencional a tales humos un método de suicidio frecuente.

El monóxido de carbono tiene gran afinidad por la hemoglobina; 200-300 veces mayor que la del oxígeno, y como resultado la carboxihemoglobina formada es incapaz de transportar el oxígeno. Además, la saturación parcial de la molécula de hemoglobina da lugar a una potente unión con el oxígeno que impide la liberación del mismo a nivel tisular, predisponiendo a la anoxia tisular que se produce de forma rápida y ominosa. El gas también se une a la mioglobina, con una afinidad cuarenta veces mayor que el oxígeno, y a nivel celular con las enzimas respiratorias, citocromo A<sub>3</sub> y P<sub>450</sub>. La producción endógena de monóxido de carbono en sujetos sanos representa una saturación de la carboxihemoglobina del 0,4-0,7%; sin embargo, en pacientes con anemia hemolítica se eleva al 4-6%, pudiendo llegar al 7-9% en grandes fumadores de tabaco.

Los síntomas producidos por la anoxia en la intoxicación aguda por monóxido de carbono recuerdan los de la hipoxia atmosférica. Los tejidos y órganos con una demanda mayor de oxígeno, como cerebro (16,1%) y miocardio (11%), se ven afectados con mayor intensidad por un intercambio de oxígeno reducido. La progresión de la toxicidad se debe al incremento en el porcentaje de saturación de la hemoglobina con el monóxido de carbono; esto es en parte dependiente de la concentración atmosférica y de la duración de la exposición. La susceptibilidad depende de la tasa metabólica (aumentada en niños), del volumen respiratorio y del gasto cardíaco. Las consecuencias finales de la exposición dependen de la gravedad de la anoxia producida. La exposición a niveles de 500 ppm de monóxido de carbono puede causar síntomas moderados, mientras que niveles de 4.000 ppm van a ser rápidamente mortales. Los efec-

tos clínicos, no obstante, se correlacionan íntimamente con los niveles (porcentaje) de carboxihemoglobina (COHb). Una exposición de ligera a moderada (COHb = 10-50%) producirá, con frecuencia, síntomas de cefalea, debilidad, fatiga, rubeosis, náuseas, vómitos, irritabilidad, vértigos, somnolencia, desorientación, incoordinación, alteraciones visuales, síncope, taquicardia e hiperventilación. Si la exposición fuera severa (COHb = 50  $\geq$  70%) la somnolencia podría progresar rápidamente a coma. Puede producirse acidosis metabólica intensa debida a la glucólisis anaeróbica, hipokaliemia, convulsiones, hipotensión, depresión respiratoria, cambios ECG (depresión del segmento ST, ondas T patológicas, taquicardia y fibrilación ventricular) y colapso cardiovascular. El edema cerebral es frecuente y conlleva signos neurológicos focales y lesiones neurológicas extremadamente graves.

Otros síntomas incluyen rigidez, opistótonos, reflejos osteotendinosos y respuestas extensoras plantares aumentadas. Puede aparecer una coloración rosada de la piel, aunque es un hallazgo infrecuente incluso en casos graves. Puede producirse una dermatitis eritematosa y vesículo-ampollosa sobre zonas de presión, y en ocasiones se observa hipoacusia temporal o permanente. Los pacientes que se recuperan de la intoxicación pueden presentar secuelas neurológicas como temblores, pérdida de agudeza visual, cambios de la personalidad, alteraciones de la memoria y de la capacidad de concentración y parkinsonismo.

La exposición crónica a bajos niveles se diagnostica, con frecuencia, de forma equivocada como intoxicación alimentaria o gripe, al cursar con fatiga, cefalea, confusión, vómitos, diarrea, dolor abdominal y malestar general.

### *Tratamiento*

El tratamiento es relativamente sencillo. Sacar inmediatamente al paciente de la atmósfera contaminada (fuente de exposición). Asegurar la vía aérea, resucitar, si se requiere, y mantener una ventilación adecuada, ya que la eliminación principal del monóxido de carbono es por vía respiratoria.

Administrar oxígeno al 100% a través de una mascarilla bien ajustada (hasta que la carboxihemoglobina descienda por debajo del 5%). La vida media del monóxido de carbono en un adulto sano respirando aire ambiental es de 4-5 h. Respirar oxígeno puro al 100% reduce este tiempo a 80 min, y con oxígeno a 3 atmósferas (hiperbárico) la vida media se reduce a 30 min.

Hay que asegurar reposo completo en cama y sedación en caso necesario. Tan pronto como sea posible se tomará una muestra de sangre para determinar los niveles de carboxihemoglobina (preferiblemente, antes de administrar oxígeno); esta determinación se repetirá cada 2-4 h hasta que los niveles sean inferiores al 15% en pacientes sintomáticos. La pulsioximetría no es un mar-

cador válido de la saturación de oxihemoglobina. Monitorizar los niveles de gases en sangre y corregir el pH; controlar la tensión arterial, presión intracraneal y alteraciones ECG; controlar las convulsiones con diazepam (cuidado con la depresión respiratoria).

Considerar la administración de oxígeno hiperbárico; éste acorta la vida media de la carboxihemoglobina, aumenta el transporte de oxígeno plasmático y revierte los síntomas agudos al aumentar la concentración del oxígeno plasmático y desplazar el CO de la hemoglobina.

Las indicaciones para la oxigenoterapia hiperbárica serían una historia de paciente inconsciente, con niveles de carboxihemoglobina del 25% a su ingreso, existencia de signos neurológicos, arritmias cardíacas, alteraciones ECG compatibles con isquemia, acidosis metabólica y embarazo. El protocolo de oxigenoterapia hiperbárica se basa en la administración, durante 90 min, de oxígeno al 100% a 2,5 atmósferas, repitiendo la administración cuando sea necesario.

Las contraindicaciones relativas para éste tratamiento serían la existencia de asma (donde las vías aéreas pueden saturarse llevando al neumotorax), arritmias cardíacas que requieran corrección inmediata o paciente claustrofóbico que rechaza el tratamiento.

En caso de mujeres embarazadas precisa mantenerse tratamiento con oxígeno al 100% durante el tiempo suficiente para garantizar la eliminación del CO de la circulación fetal, teniendo en cuenta que la  $pO_2$  a nivel de la vena uterina siempre es mayor que la  $pO_2$  de la vena fetal umbilical.

El oxígeno hiperbárico es teratogénico y además disminuye el flujo sanguíneo uterino, motivo por el cual este tratamiento debe estar basado en la necesidad de instaurar tratamiento en la madre, valorando la posible fetotoxicidad del CO frente a la de la oxigenoterapia hiperbárica.

## AGENTES DE CONTROL DE MOTINES

Los agentes lacrimógenos y de control de motines son productos químicos que producen efectos irritantes o discapacitantes al contactar con los ojos o ser inhalados. Los cuatro agentes usados con más frecuencia son:

- 1-clorobencilideno malononitrilo (gas CS).
- 1-cloroacetofenona (gas CN).
- Dibenzo[b,f]-1,4-oxapina (gas CR).
- Cloropicrina.

## **1 -clorobencilideno malononitrilo (gas CS)**

Se usa por las fuerzas antidisturbios de más de sesenta países, entre ellos el Reino Unido y España. Se considera, relativamente, como no tóxico; sin embargo, se trata de un potente irritante ocular, respiratorio y dérmico. Los manuales de entrenamiento de la policía indican que debe utilizarse en espacios abiertos para dispersar a la multitud. En espacios cerrados da lugar a reacciones de pánico si el sujeto no puede escapar del área contaminada.

Los efectos respiratorios varían con la duración de la exposición, así como por la concentración del agente y la profundidad de la respiración. La exposición produce, inicialmente, sensación de quemadura, de ligera a moderada, tanto en nariz como en garganta (que, generalmente, desaparece al colocar al paciente en un ambiente limpio). Como síntoma más grave incluye la progresión del dolor, tipo quemadura, a tramos inferiores del aparato respiratorio. Ocasionalmente se ha asociado con tos, dando lugar a sensación de opresión torácica, produciendo incapacidad y un ritmo respiratorio irregular que se mantiene durante bastantes minutos tras colocar al paciente fuera de la atmósfera contaminada. Se produce lagrimeo, que puede ser llamativo y durar hasta 15 min. También puede producirse conjuntivitis severa y casi instantánea, acompañada por dolor quemante. Este dolor persiste 2-3 min; la conjuntivitis puede permanecer durante 25-30 min. La mayoría de los sujetos expuestos están asintomáticos a los 5 min. Durante más de una hora puede persistir fotofobia y eritema palpebral, ocasionalmente acompañado por blefaroespasma. Puede existir sensación de cansancio ocular hasta 24 h postexposición. La mucosa nasal puede aparecer moderadamente eritematosa, persistiendo la rinorrea e hipersalivación durante un periodo de hasta 12 h postexposición. Náuseas, diarrea, cefalea y letargia son signos/síntomas infrecuentes. La sensación de quemadura sobre las áreas expuestas se incrementa por la humedad, así como por la perspiración, lagrimeo o rinorrea. La sensación de quemadura puede mantenerse durante horas y recurrir, incluso, tras haber realizado un lavado prolongado de las áreas expuestas.

Las exposiciones mantenidas (exposiciones diarias) pueden producir vesiculación; el eritema sobre las áreas expuestas recuerda a una quemadura de segundo grado.

Los test del parche demuestran que el gas CS es, potencialmente, un gran irritante dérmico.

## **1 -cloroacetofenona (gas CN, Mace)**

Especialmente usado como arma de guerra química y, también, como constituyente principal del agente de control de motines denominado «Mace». Los

manuales de entrenamiento de la policía indican que es el gas apropiado para ser usado en el interior de los edificios y forzar a la gente a salir.

Los cristales puros se vaporizan a bajas concentraciones, teniendo un olor característico a manzanos en flor. La cloroacetofenona tiene una gravedad específica mayor que el aire, encontrándose, así, a nivel del suelo en las edificaciones, por lo que es irrelevante el tener —o no— las ventanas abiertas.

La cloroacetofenona produce dificultad respiratoria y quemazón ocular. En cantidades suficientemente elevadas causa efectos más graves que incluyen irritación intensa del tracto respiratorio y edema pulmonar agudo que puede llegar a ser fatal.

Es un potente agente lacrimógeno e irritante de membranas mucosas que causa irritación dérmica, tanto de tipo primario como reacciones de sensibilización. El contacto cutáneo produce sensación de quemazón y a concentraciones elevadas puede dar lugar a quemaduras de primer o segundo grado.

Tras la inhalación se produce lagrimeo, sensación de quemadura ocular, visión borrosa, hormigueo nasal, rinorrea e irritación de garganta con sensación de quemadura; con menor frecuencia se produce disnea, dolor torácico y náuseas.

La exposición prolongada da lugar a malestar general, letargia y vómitos incoercibles.

Tras el contacto ocular se produce conjuntivitis y lesión corneal permanente.

### **Dibenzo [b,f]-1,4-oxapina (gas CR)**

Se trata del lacrimógeno más potente, con menor toxicidad sistémica.

### **Cloropicrina (tricloronitrometano)**

Usada como agresivo bélico durante la I Guerra Mundial; posteriormente se ha utilizado de forma amplia, como fumigante para granos y cereales, en la elaboración de tintes colorantes (cristal violeta), síntesis orgánica, fungicidas, insecticidas y rodenticidas.

La cloropicrina es un potente irritante ocular, de membranas mucosas, piel y pulmones. La exposición produce lagrimeo, edema y enrojecimiento de la mucosa nasal y faríngea, acompañado por tos seca irritativa. La cloropicrina produce más lesiones sobre bronquios de mediano y pequeño calibre que sobre tráquea y bronquios gruesos; está bien comprobado que, tras la lesión inicial postinhalación, los sujetos se vuelven más sensibles a la reexposición. Otros síntomas que se presentan son náuseas y vómitos. El edema pulmonar es la

causa más frecuente de muerte en estadios precoces; las muertes tardías son debidas a infecciones secundarias, bronconeumonía o bronquiolitis obliterante. La exposición letal en el hombre es de 199 ppm durante 30 min, produciéndose la muerte por edema pulmonar.

### *Tratamiento*

Tras producirse una exposición, el equipo de asistencia de rescate que acuda al lugar del accidente debe vestir una indumentaria protectora adecuada. Todas las ropas contaminadas deben retirarse (secas) y almacenarse en bolsas herméticamente cerradas. En caso de producirse el contacto de las ropas impregnadas con agua se produce la liberación de gas, que se evapora, afectando al personal asistencial e incrementando las lesiones dérmicas.

La secreción lagrimal normal, generalmente, es suficiente para tratar los síntomas oculares, pero si éstos persisten debe irrigarse copiosamente con agua o suero salino, remitiendo posteriormente al sujeto al oftalmólogo.

La contaminación cutánea requiere el uso de agua y jabón. En caso de lesiones vesiculo-ampollosas, tras lavar con suero salino, se seguirá el protocolo de tratamiento de las quemaduras térmicas.

La inhalación precisa evacuar inmediatamente al paciente del ambiente contaminado, procurarle aire fresco y oxígeno en caso necesario. Si los síntomas persisten debe vigilarse el desencadenamiento de un cuadro broncoespástico y neumónico; los pacientes asmáticos y bronquíticos se considera que están en una situación especial de riesgo.

## **DESTILADOS DEL PETRÓLEO**

Los destilados del petróleo son un grupo de solventes y combustibles que contienen diferentes cantidades de hidrocarburos alifáticos y aromáticos saturados e insaturados. Se obtienen, como su nombre sugiere, por destilación del crudo del petróleo; la composición exacta del derivado del petróleo obtenido depende del proceso particular utilizado por el fabricante.

### **Nafta de petróleo**

Término general usado para describir varias mezclas de hidrocarburos alifáticos fundamentalmente (de cadena lineal o ramificada), desde  $C_5$  a  $C_{13}$ , con puntos de ebullición variables desde 30 a 238 °C. La nafta de petróleo se refiere a cualquier fracción más volátil que el queroseno.



**Éter de petróleo (bencina)**

Es una fracción de la nafta de petróleo con un bajo punto de ebullición (35-80 °C). Constituido fundamentalmente por hidrocarburos de C<sub>5</sub> a C<sub>6</sub> (pentano a hexano).

**Disolvente de caucho (rubber solvent naphtha)**

Formado principalmente por hidrocarburos alifáticos de cadena ramificada, de C<sub>5</sub> a C<sub>9</sub>, destilando entre 38-149 °C.

**VM & P Naphta (nafta para fabricantes de barnices y pinturas, diluyente de petróleo, espesante del petróleo)**

Se refiere a una fracción del petróleo compuesta por hidrocarburos alifáticos de cadena ramificada, fundamentalmente de C<sub>7</sub> a C<sub>10</sub>, ebullicionando a los 94-175 °C.

**Disolvente de Stoddard (nafta de temperatura de ebullición elevada; high flash naphtha)**

Se obtiene a partir del alquitrán de hulla por destilación fraccionada. Tiene un elevado punto de ebullición (152-220 °C; aproximadamente el 90% a 200 °C). Constituido fundamentalmente por hidrocarburos (C<sub>9</sub> a C<sub>12</sub>) alifáticos de cadena lineal y ramificada, naftaleno e hidrocarburos aromáticos pesados. Se usa como disolvente para asfaltos, alquitranes de carretera, breas, cementos de caucho, jabones de nafta, etc.

**Gasolina**

Obtenida del *cracking* de destilados pesados del petróleo. Compuesta por hidrocarburos alifáticos desde C<sub>5</sub> a C<sub>12</sub>; ebulliciona a temperaturas de 40-225 °C. La gasolina comercializada puede contener plomo tetraetilo y cantidades significativas de hidrocarburos aromáticos.

**Queroseno (aceite de carbón, querosén)**

El queroseno se compone fundamentalmente de hidrocarburos (C<sub>10</sub> a C<sub>16</sub>) alifáticos, con pequeñas cantidades de hidrocarburos aromáticos saturados e insaturados. La composición de diferentes muestras depende de la fuente productora y el punto de ebullición varía entre 175-325 °C.

### **Aceite mineral sellante (mineral seal oil, signal oil)**

Fracción obtenida en un punto de ebullición de 260-370 °C a partir del crudo del petróleo. El aceite mineral sellante está compuesto, fundamentalmente, por hidrocarburos alifáticos saturados de elevado peso molecular, pero también por compuestos de cadena cíclica y ramificada.

### **Gasóleo (fuel-oil)**

Mezcla compleja de hidrocarburos ( $C_{11}$ ) con elevado punto de ebullición (177-426 °C).

En orden decreciente de volatilidad se clasifican las principales fracciones de destilados del petróleo en: éter de petróleo o bencina (fundamentalmente compuesto por pentano y hexano), gasolina, alcohol mineral, queroseno (hidrocarburos inferiores al nonano y hexadecano), fuel-oil, aceites lubricantes, parafinas y asfalto.

Los destilados del petróleo están presentes en muchos productos industriales y del hogar, p. ej., limpiaplatos, agentes de limpieza, reparadores de muebles, disolventes, solventes, diluyentes, gasolina, combustibles de calefacción e incluso combustibles destinados a la aviación. Se utilizan también como vehículos disolventes para insecticidas y fungicidas.

El personal expuesto incluye, entre otros, a los trabajadores pertenecientes a refinerías de petróleo, industrias petroquímicas, gasolineras, servicios de limpieza de tanques de petróleo, aviadores, buzos e incluso comeafuegos. La ingesta accidental de destilados de petróleo se puede producir, en adultos, al sifonar petróleo o sus derivados, y otras, tanto en el medio doméstico-familiar como en el industrial, por utilizar recipientes o envases no etiquetados, por usar indebidamente envases destinados a bebidas de refresco, siendo en este último caso frecuente la incidencia en niños.

Tanto el queroseno como los hidrocarburos afines son irritantes cutáneos y de membranas mucosas, produciéndose absorción percutánea significativa en algunas situaciones. La absorción percutánea conlleva un riesgo especial de daño renal. Tras el uso equivocado de gasoil como champú se han comunicado cuadros de oliguria y fallo renal agudo que han precisado hemodiálisis. En otros pacientes se objetivó necrosis tubular aguda tras lavarse brazos y piernas con gasoil durante semanas.

Se considera que los destilados de petróleo con baja tensión superficial y viscosidad presentan un peligro importante de riesgo de aspiración. Las mezclas de hidrocarburos con un elevado peso molecular, que son los derivados más viscosos, generalmente no son tóxicos (p. ej., aceites lubricantes, aceites

de parafina, asfalto, tar, petrolato). Las formas de toxicidad varían con la edad. La mayoría de los casos se deben a ingestas accidentales en niños.

El abuso por inhalación de solventes se observa, generalmente, en adolescentes y jóvenes adultos varones; las sustancias más utilizadas en este caso son colas y pegamentos, diversas formas de combustibles, lacas de uñas, aerosoles de envases presurizados y líquidos correctores de máquinas.

Aditivos, insecticidas, metales pesados y otras sustancias químicas tóxicas se mezclan con frecuencia con derivados del petróleo, comportando una mayor toxicidad que la que representa *per se* el propio destilado.

Tras la ingestión se produce irritación local, con sensación de quemadura en boca, esófago y estómago. El olor a destilados del petróleo puede detectarse en el aliento, ropas y vómitos. Los eructos continuados, seguidos de vómitos y diarrea, incluso teñida de sangre, son síntomas frecuentes.

Tras la inhalación se puede producir somnolencia, aunque la evolución clínica suele ser benigna a no ser que el hidrocarburo líquido se aspire al tracto respiratorio. El desarrollo súbito de respiración agitada, cianosis, taquicardia y fiebre moderada son signos sugerentes de alteración pulmonar. Puede presentarse un cuadro de euforia transitoria, similar a la producida durante la intoxicación alcohólica, que puede seguirse de sensación de quemadura en el pecho, cefalea, tinnitus, náuseas, debilidad, inquietud e incoordinación. También es posible que prosiga con confusión y desorientación tendente a somnolencia y eventualmente coma que puede seguirse, ocasionalmente, por convulsiones. Las alteraciones vasomotoras pueden dar lugar a cianosis periférica. Excepcionalmente puede producirse la muerte súbita debida a fallo respiratorio. La secreción sobre campos basales progresa rápidamente a edema pulmonar masivo o a hemorragia neumónica, infiltración e infección secundaria. La muerte, en un plazo de horas, puede ser debida a asfixia. Los casos graves o no tratados conducen a una neumonía confluyente, dilatación cardiaca, hepatoesplenomegalia, alteraciones urinarias (albuminuria, con células y cilindros), fibrilación y *flutter* auricular asociado a insuficiencia cardiaca.

La tasa de mortalidad debida a la ingestión de destilados de petróleo, generalmente, es inferior al 1%, siendo la causa de muerte la neumonitis. La neumonitis química, generalmente, alcanza su pico a las 24 horas de la exposición, declinando 3-4 horas más tarde. No se han comunicado casos de lesión pulmonar a largo plazo tras la ingesta de derivados del petróleo.

En la mayoría de los casos de intoxicación por destilados de petróleo, el pronóstico depende de si se ha producido —o no— una aspiración. Generalmente se produce la recuperación total de la función pulmonar. En caso de verse afectados los pulmones, los niños tienden a recuperarse en un periodo de 3-5 días, pero el desarrollo de una neumonía bacteriana secundaria puede inte-

rumpir la convalecencia, especialmente en adultos. El cuadro clínico tiene más utilidad e interés pronóstico que los hallazgos radiológicos.

Los hidrocarburos de todo tipo afectan la función cerebral, desencadenando, en algunos pacientes, cuadros de agitación y excitación; sin embargo, es más frecuente la depresión del SNC, cursando con somnolencia que puede progresar, en ocasiones, a coma.

Los hidrocarburos alifáticos, que predominan en los destilados del petróleo, producen coma profundo con inhibición de los reflejos tendinosos profundos, mientras que el coma debido a los hidrocarburos aromáticos se caracteriza por intranquilidad motora, temblores y reflejos exaltados.

Tras la inhalación (esnifado) crónica de gasolina se han comunicado casos de neuropatía periférica, con afectación motora simétrica distal en miembros inferiores.

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes, pero de leve entidad, tras la ingesta de grandes volúmenes. La irritación local de boca y faringe, con sensación de quemadura, dolor de garganta, náuseas y vómitos es frecuente; diarreas, hematemesis y melenas son infrecuentes. Los vómitos espontáneos representan un factor de riesgo importante, produciéndose con gran frecuencia en pacientes hospitalizados (43% en un estudio).

Los síntomas gastrointestinales son relativamente más frecuentes en ingestas de ceras, limpiamuebles o reparadores de muebles que tras la ingesta de otro tipo de derivados del petróleo.

### *Tratamiento*

El distrés respiratorio obliga a valorar la función respiratoria. Facilitar un ambiente húmedo, administrar oxígeno y aspirar secreciones; el broncoespasmo se trata con broncodilatadores, tipo salbutamol, inhalados o por vía se (la adrenalina se contraindica por ser arritmogénica). Coger una vía venosa. Cuando la eficacia de la ventilación es claramente insuficiente o cuando los gases arteriales señalan cifras de  $pO_2 < 50$  mmHg o  $pCO_2 > 50$  mmHg, debe valorarse la indicación de la intubación. En caso de depresión del SNC hay que asegurar una buena oxigenación para revertir la hipoxia-anoxia a nivel central.

Tras estabilizar al paciente, y como punto controvertido, se plantea la necesidad —o no— de evacuar el contenido gástrico en función de la posible absorción gastrointestinal de la sustancia, teniendo en cuenta que:

- El vómito —espontáneo o inducido— conlleva un elevado riesgo de broncoaspiración, especialmente en caso de hidrocarburos aromáticos.
- La broncoaspiración es más frecuente al emplear la técnica del lavado gástrico que al inducir la emesis con ipecacuana.

- El volumen ingerido no se correlaciona directamente con la afectación pulmonar (ni en calidad ni en intensidad).
- Los hidrocarburos con viscosidad elevada se absorben mínimamente a nivel gastrointestinal.
- En general, la ingesta de cantidades pequeñas (etiología accidental), inferiores a 1 ml/kg, no suelen precisar medidas evacuantes. Sin embargo, la ingesta de 0,5-1 ml/kg de hidrocarburos aromáticos halogenados obliga a evacuar el contenido gástrico por emesis.
- En caso de realizar lavado gástrico, es obligatorio proteger las vías aéreas intubando al paciente y colocando manguito endotraqueal.
- La toxicidad sobre pulmón o sobre SNC no es secundaria a la absorción gastrointestinal.

En caso de ingestas pequeñas se indica la administración de un antiemético parenteral y con acción a nivel central.

En caso de ingestas elevadas parece más indicado inducir el vómito de forma precoz, con ipecacuana (no mecánicamente), especialmente cuando se trata de hidrocarburos considerados peligrosos o tóxicos (p. ej., hidrocarburos halogenados, tetracloruro de carbono) o, bien, en aquellos casos en cuya composición figuran aditivos, como metales pesados.

Previamente hay que valorar la situación clínica del paciente, descartando la presencia de irritación a nivel de la cavidad oral, faringe o esófago. No hay que olvidar que puede producirse un deterioro neurológico rápido con convulsiones, acompañado o no por depresión respiratoria, que contraindican inducir la emesis.

Las indicaciones para realizar el lavado gástrico se reservarían para aquellas situaciones donde se aprecia un rápido deterioro clínico (pacientes somnolientos, estuporos, etc.), cuando la formulación del preparado entraña una especial toxicofilia, cuando tras administrar ipecacuana no se consigue una cantidad apreciable de vómito y en casos donde se asiste a un intento autolítico y, por tanto, la cantidad ingerida se considera como elevada. La indicación del lavado gástrico obedece también a que debe realizarse de forma rápida. Si se cuenta con los medios adecuados se realizará el lavado gástrico con protección de vías aéreas; en caso contrario habrá que valorar el riesgo que supone este método, la posibilidad de derivarlo a un centro de referencia y el tiempo que se invierte en el transporte.

El carbón activado no debe usarse como tratamiento específico, ya que la afinidad que presenta por los hidrocarburos es mínima. Hay que hacer la excepción de aquellos preparados que vehiculen, como solventes, a otros tóxicos, como pueden ser algunos insecticidas organofosforados; no obstante, también debe valorarse el grado de adsorción al carbón activado que pueden tener estos

otros co-tóxicos que, por otro lado, se tratarán de forma específica. *In vitro* y en animales de experimentación parece tener cierta utilidad en casos de ingesta de queroseno, benceno y trementina. Siempre se utilizarán purgantes salinos, tipo sulfato sódico y magnésico, y nunca catárticos oleosos con la idea de aumentar la viscosidad del agente (p. ej., petrolato líquido, aceite de parafina), ya que pueden favorecer la broncoaspiración y subsiguiente neumonía lipoidea. Hay que tener en cuenta que estas mismas sustancias tienen *per se* un efecto catártico, que no debe ser anulado, y que pueden ser responsables de una proctitis química en su eliminación.

Debe mantenerse una dieta exenta de grasas en las 24 h siguientes a la ingesta para disminuir en lo posible los factores que favorecen la absorción.

Debe realizarse una radiología torácica de control, placa que debe repetirse a las 6 h en caso de vómitos o de realizar otro tipo de medidas evacuantes, con objeto de descartar una posible neumonitis química, especialmente si existe tos persistente e irritativa y taquipnea. La necesidad de realizar un estudio radiológico es cuestionable en el caso de pacientes asintomáticos o que se mantienen asintomáticos tras varias horas de observación postingesta; tiene más valor pronóstico el estado clínico del paciente que el radiológico, y, por otro lado, es raro que se presenten síntomas de forma tardía.

La broncoaspiración y subsiguiente irritación del árbol bronquial puede dar lugar a edema agudo de pulmón tras un periodo de latencia de 24-72 h. Se requiere controlar el balance de líquidos para no sobrecargar la circulación menor. Además, hay que procurar una buena ventilación y oxigenación, valorando los gases arteriales que nos marcarán la necesidad de mantener el oxígeno o pasar a técnicas de ventilación con presión positiva tele-espiratoria (PEEP) o presión positiva continua (CPAP). En teoría, dosis elevadas de corticoides (hasta 1 g de metilprednisolona) pueden prevenir la aparición y desarrollo del edema pulmonar. Los antibióticos se pautarán sólo en caso de evidenciar infección y no de forma profiláctica.

Conviene recalcar que los corticoides no han demostrado su utilidad a nivel profiláctico o terapéutico, aunque se usan en casi todos los casos de forma empírica, hecho que debiera evitarse. Los antibióticos no tienen aplicación cuando se indican con fines profilácticos, y es un error de prescripción que se comete, igualmente, de forma bastante rutinaria. La indicación del antibiótico se limita a casos demostrados de neumonía bacteriana, leucocitosis o fiebre persistente que no cede en 48 h y/o radiología con infiltrados pulmonares acentuados.

Se ha comunicado la utilidad que puede aportar la oxigenoterapia hiperbárica en intoxicaciones por cloruro de metileno, considerando que también podría ser efectiva en exposiciones a tetracloruro de carbono.

En algunas circunstancias se precisa monitorización ECG ya que ciertos tipos de hidrocarburos son arritmogénicos. En caso de observar irregularidades

en el trazado del ECG debe evitarse el uso de aminas simpaticomiméticas ya que disminuyen el umbral arritmogénico.

Las convulsiones se tratan con diazepam; en caso necesario se valorará el empleo de fenitoína.

Las medidas de eliminación renal o extrarrenal no son eficaces.

## ESENCIA DE TREMENTINA (aguarrás)

La esencia de trementina es un líquido volátil, incoloro o amarillento, que también puede encontrarse en forma de cera, con un olor característico. La trementina se obtiene por la corriente de destilación de la goma u oleoresina procedente de diferentes especies de pinos (especialmente *Pinus plaustris*). Esta destilación presenta una mezcla de diferentes solventes naturales, compuestos por esencias de pino, canfenos y terpenos.

Los usos principales de la trementina se centran en la producción de insecticidas, vitaminas, esencia de pino, resinas politerpénicas, perfumes y saborizantes y otros terpenos. El empleo de la trementina como solvente de pinturas no representa un tema importante, debido al mayor uso de aceites minerales más baratos y, de forma más reciente, por la mayor popularidad de las pinturas al agua. Se ha utilizado en medicina en el tratamiento de las miasis (proceso causado por la infestación por larvas de mosca), como expectorante, abortivo, antiséptico, rubefaciente y en preparaciones como el linimento blanco.

La principal vía de entrada de la trementina en el medio industrial es la inhalatoria. Laboralmente, la trementina constituye un riesgo de menor entidad, excepto en caso de contacto directo y prolongado con la piel, o cuando se inhalan los vapores. En el medio industrial se recomiendan métodos de protección, como el uso de barreras dérmicas y pomadas si es posible, evitando beber, comer y fumar mientras se esté usando.

La esencia de trementina causa conjuntivitis y quemaduras corneales en caso de exposición ocular.

Los medicamentos que contienen trementina deben etiquetarse como «para uso externo» únicamente, y tras su uso cualquier resto del preparado debería desecharse.

Durante el embarazo debe plantearse la necesidad de disminuir los niveles de exposición al mínimo, incluso la separación temporal del trabajo habitual, para evitar la toxicidad sobre el feto, especialmente durante la etapa de organogénesis (primer trimestre de vida embrionaria).

La trementina es un irritante dérmico y de membranas mucosas y un depresor del SNC. La dermatitis de contacto en el medio laboral es frecuente entre los trabajadores de las industrias químicas, del plástico y de la soldadura. El lí-

quido puede absorberse a través de la piel y membranas mucosas, habiéndose comunicado casos de intoxicación por estas vías. La trementina es tanto un irritante primario como un sensibilizante, actuando por desengrasamiento de la piel, dando lugar a piel seca y fisurada. Se ha comunicado que la exposición crónica puede dar lugar a tumores benignos de piel.

En caso de producirse contacto prolongado con la piel, en ciertos individuos, produce hipersensibilidad. En comparación con otros tipos de trementina, la trementina de madera es más tóxica para la piel debido a las impurezas que contiene, como ácido fórmico, formaldehído y fenoles.

Se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y puede causar una grave nefritis. La nefritis se caracteriza por albuminuria, disuria y glucosuria, pero no es una afectación frecuente. La aparente rareza de las lesiones renales, en el curso de la intoxicación, parece ser debida a un cambio en la composición de la trementina doméstica; la trementina es ahora «pura», debido a la eliminación del hidróperóxido del 8-3 careno que parece ser el nefrotóxico.

La trementina se reconoce por su característico olor a violetas en el aliento, vómitos y orina. La dosis letal media en adultos, por ingestión, oscila entre 120-180 ml. La inhalación de 750-1.000 ppm de esencia de trementina durante varias horas causa irritación ocular, cefalea, vértigos y taquicardia. Una concentración de 1.878 ppm durante 1-4 horas es realmente tóxica para el hombre. Una cantidad tan pequeña como 15 ml ha producido la muerte en niños; sin embargo, otros han sobrevivido a la ingesta de 60 ml e incluso 90 ml.

La ingesta aguda de esencia de trementina causa dolor quemante en boca y garganta, abdominalgia, náuseas, vómitos y, ocasionalmente, diarrea; micción dolorosa, albuminuria y hematuria.

Los efectos sistémicos pueden producirse tras la ingestión e inhalación, cursando con alucinaciones o percepción distorsionada de la realidad, cefalea, alteraciones pulmonares y renales.

La aspiración e incluso la absorción sistémica de trementina puede ocasionar edema pulmonar agudo y neumonitis.

La depresión del SNC incluye excitación, ataxia, confusión y estupor. Ocasionalmente se producen convulsiones, por lo general, con un periodo de latencia de varias horas tras la exposición, incidiendo sobre un cuadro de coma profundo.

Con frecuencia se observan síntomas respiratorios leves, incluyendo tos, sensación de asfixia, disnea e incluso cianosis. También se presenta fiebre y taquicardia.

La muerte generalmente se atribuye a fallo respiratorio. Si el paciente sobrevive 48 h es de esperar que se produzca una recuperación total. El laboratorio toxicológico puede revelar evidencias de lesión renal durante varios meses.



## Tratamiento

### Ingestión

En caso de pacientes asintomáticos se requiere un periodo de observación de 6 h para descartar el desarrollo de complicaciones tardías.

1. En caso de ingestas inferiores a 1 ml/kg (<30 ml en adultos; <10 ml en niños): diluir con abundantes líquidos y administrar demulcentes; suele ser suficiente para aliviar la irritación gástrica. Tratamiento sintomático.
2. En ingestas superiores a 1 ml/kg (>30 ml en adultos; >10 ml en niños): como tratamiento de elección se recomienda inducir la emesis con ipecacuana y administrar posteriormente carbón activado, preferiblemente a través de sonda nasogástrica. El carbón activado adsorbe la trementina *in vitro*. Si existe diarrea no es preciso abolirla ni se considera necesario, en este caso, administrar purgante salino.

El lavado gástrico se realizará sólo con manguito endotraqueal y en caso de pacientes con convulsiones, comatosos o aletargados.

Si la función renal es normal se administrarán líquidos para conseguir un flujo urinario máximo una vez que haya pasado el riesgo de edema pulmonar (primeras 24 horas). Administrar oxígeno y monitorizar la función respiratoria para prevenir el desarrollo de neumonitis química o edema pulmonar. Deben vigilarse los gases arteriales en todo paciente con síntomas respiratorios. La irritación del aparato respiratorio puede progresar a edema pulmonar con un periodo de latencia de 24-72 h.

Analizar la orina buscando la presencia de hemoglobina, glóbulos rojos, proteínas y cilindros.

Puede objetivarse anemia.

### Inhalación

Tras la inhalación, retirar al sujeto del área contaminada y facilitar respiración artificial en caso de ser necesario. Administrar oxígeno a los pacientes con signos o síntomas pulmonares.

### Contacto cutáneo

Tras la salpicadura debe retirarse la ropa contaminada y lavar abundantemente la zona expuesta con agua y jabón.

### **Contacto ocular**

Lavar los ojos con cantidades copiosas de agua durante 15 minutos, finalizando el lavado, durante 5 minutos, con suero fisiológico. Remitir al paciente a un oftalmólogo debido al riesgo potencial de quemaduras corneales por trementina.

## **ISOCIANATOS**

Los isocianatos conforman un grupo de compuestos químicos altamente reactivos. Contienen un grupo -NCO que se combina con otros compuestos que presentan átomos de hidrógeno. Los productos de combustión incluyen: HCN, CO y óxidos de nitrógeno.

Se usan en muy diferentes procesos, incluyendo la producción de poliuretano, espuma de uretano, plásticos, adhesivos y manufactura de fibras. Otro uso de los isocianatos es la de actuar como intermediario químico.

La exposición más conocida a los isocianatos se sitúa en Bhopal, el 3 de diciembre de 1984, donde se liberaron 40 toneladas métricas de metil isocianato (MIC) (usado como intermediario químico en la producción de plaguicidas carbámicos), en forma de gas tóxico, de una planta de pesticidas. Más de 3.000 personas que habitaban en áreas próximas a la planta murieron por edema pulmonar durante los tres días siguientes al accidente.

Otras fuentes potenciales de isocianato son los incendios de edificios, donde el moderno mobiliario con moquetas y materiales aislantes térmicos pueden dar lugar a la liberación de los mismos.

Aunque el metil isocianato es el más conocido de los isocianatos, el diisocianato de tolueno (DIT) es el más frecuente y se asocia con dermatitis ocupacional y asma en los fabricantes de espuma de poliuretano. La exposición al metil isocianato (MIC) durante 1-5 minutos da lugar a los siguientes síntomas: a concentraciones de 0,04 ppm no se produce efecto evidente; a 2 ppm se produce lagrimeo; irritación nasal y de garganta son más evidentes a 4 ppm y a 21 ppm se produce una irritación insoportable, tanto ocular como nasal y de garganta.

La exposición a isocianatos cursa con irritación de mucosas del tracto respiratorio y gastrointestinal que lleva a una gran variedad de síntomas. La irritación dérmica se asocia con eritema, dolor y vesiculación. Las alteraciones oculares tras la exposición a metil isocianato incluyen irritación conjuntival, lagrimeo, quemadura ocular con dolor, tumefacción y enrojecimiento; fotofobia, intenso edema palpebral y abrasiones corneales. No se han presentado casos de lesión ocular irreversible o ceguera. Aunque el metil isocianato causa lesión ocular aguda, no conlleva daño permanente. Otros síntomas posibles son náuseas, vómitos y dolor abdominal.

La sensibilización pulmonar, con episodios asmáticos, se presenta en sujetos susceptibles tras la exposición a niveles extremadamente bajos de isocianatos. Disnea, tos, dolor torácico, hemoptisis, sensación de asfixia, expectoración, ronquera y broncoespasmo llamativo.

Se ha descrito el desarrollo de cefalea, insomnio, euforia, ataxia, ansiedad, depresión y paranoia que pueden persistir durante semanas. Tras la exposición aguda al MIC se pueden producir episodios de pérdida de conciencia mantenida durante un periodo de tiempo más o menos prolongado.

Otros síntomas incluyen debilidad muscular, hiperreflexia, temblores, vértigo, ataxia y fatiga.

En el desastre de Bhopal se detectaron efectos teratogénicos tras la exposición al MIC, pero no se ha llegado a establecer la relación de causalidad de forma concluyente.

### *Tratamiento*

El tratamiento conlleva retirar de forma inmediata al paciente del ambiente contaminado; administrar oxígeno y broncodilatadores (p. ej., salbutamol, terbutalina) en caso necesario. Tras exposición intensa debe obtenerse una radiografía de tórax. Se precisa un periodo de observación de 72 h para descartar la aparición de edema pulmonar. Aunque no se ha confirmado totalmente su eficacia, en sujetos sensibilizados se administrarán esteroides (p. ej., beclometasona) hasta 4 horas después de la exposición, para inhibir la respuesta tardía. El asma se trata de forma convencional con simpaticomiméticos inhalados (salbutamol), teofilina iv, simpaticomiméticos por vía parenteral (efedrina) y/o esteroides. Tratamiento sintomático y de mantenimiento con control de la función hepática y renal.

Los ojos se lavan abundantemente, durante 15 min, con agua y suero salino, precisándose estudio oftalmológico. En caso de iritis se administrarán cicloplégicos como atropina; en caso de infección secundaria se pautarán antibióticos.

La piel contaminada se lava con abundante agua y jabón.

Tras la ingesta no debe evacuarse el contenido gástrico, limitándose el tratamiento a la administración oral de líquidos a discreción. En caso de ingesta de grandes cantidades debe considerarse el empleo o uso de carbón activado (1 g/kg).

## CIANURO

Cianuro, ácido cianhídrico, ácido hidrocianico, ácido prúsico.

Como fuentes donde pueden encontrarse sustancias cianuradas se cuenta con las siguientes:

1. *Sales cianuradas.* Las sales más tóxicas son cianuro sódico y potásico. Reaccionan con los ácidos (p. ej. con el HCl gástrico) desprendiendo ácido cianhídrico. A igualdad de peso desprende más ácido cianhídrico el cianuro sódico, por lo que se prefiere en su uso industrial, aunque es más tóxico.

El cianuro calcico, menos utilizado, se emplea en la formulación de algunos insecticidas agrícolas. Con la humedad se descompone de forma espontánea, desprendiendo ácido cianhídrico.

Tanto el cianuro de mercurio como el oxicianuro de mercurio pueden actuar como sal cianurada, susceptible de originar ácido cianhídrico, y como sal mercurial; no obstante, se trata de sales muy estables y resistentes a la acción de ácidos minerales diluidos. Todos los cuerpos capaces de precipitar el mercurio las descomponen, liberándose ácido cianhídrico.

Las sales complejas, como ferrocianuro potásico, sulfocianuro potásico, etc., son muy estables y carecen prácticamente de toxicidad.

2. *Glucósidos cianogenéticos.* El glucósido más importante es la amigdalina, presente en almendras amargas y en los huesos y semillas de otros muchos frutos (melocotón, albaricoque, nísperos, manzanas, ciruelas, cerezas, etc.). Otros glucósidos son prunasina y linamarina. Estos glucósidos se liberan, por la acción mecánica de la masticación y la química de la digestión, gracias a enzimas contenidos habitualmente en los mismos elementos vegetales (beta-glucosidasas y pronasas) que los hidrolizan y descomponen en glucosa, aldehído benzoico y ácido cianhídrico. Mientras el vegetal permanece intacto no hay posibilidad de que esta reacción se produzca.

La dosis tóxica de los vegetales varía con la susceptibilidad del individuo; se estima que 60 almendras amargas pueden matar a un adulto y 7-10 pueden matar a un niño.

3. *Preparados galénicos.* Hoy en desuso, como el agua de laurel-cerezo.

El mecanismo de acción del cianuro se basa en la inhibición de más de 40 procesos metabólicos celulares. Especialmente, interfiere la respiración celular al entrar en combinación con los elementos metálicos de las enzimas catalizadores, a las que inactiva. Las células mueren por anoxia, aunque les siga llegando sangre oxigenada (hipoxia celular histotóxica).

Su acción es selectiva; respeta la fase anaeróbica de la respiración celular, pero anula la fase aeróbica al inhibir el sistema de la citocromooxidasa (fermento respiratorio de Warburg), dando lugar a la formación de un complejo cian-

hídrico con el hierro trivalente orgánico presente en esta enzima. La enzima, aun permaneciendo activa y capaz de captar oxígeno, ya no es capaz de cederlo al citocromo reducido; se arterializa la sangre venosa.

De forma secundaria a la súbita anoxia tisular se produce la muerte de todos los elementos celulares de los tejidos, siendo más precoz en aquellos tejidos cuyas exigencias de oxígeno son más perentorias. Los primeros síntomas se producen por deficiencias funcionales del SNC; la muerte fulminante puede explicarse como secundaria a la inhibición brutal de las células bulbares.

La dosis letal estimada es de 2 mg/kg de peso para cianuros sódico y potásico. Sin embargo, hay grandes diferencias individuales dependientes de la capacidad del organismo para transformar el cianhídrico en sulfocianuro, que es el mecanismo normal de detoxicación.

El cianuro puede expresarse a nivel clínico de forma inmediata tras inhalar el gas o vapores (con muerte en segundos o minutos), minutos después de la ingestión de una sal cianurada o tener un tiempo de latencia de hasta 12 horas después de la ingestión de sustancias cianogénicas como nitrilos y glucósidos cianogénicos.

La gravedad de la intoxicación obedece a factores como dosis y tiempo, que se caracterizan por:

1. *Forma sobreaguda o fulminante.* De forma inmediata a la ingestión o inhalación aparece malestar, pérdida de consciencia y caída brusca al suelo, a menudo lanzando un grito de alerta; el sujeto puede quedar rígido en opistótonos y/o seguirse por cuadro de convulsiones tónico-clónicas. La respiración se vuelve taquipnéica o espasmódica, evolucionando a apnea; hay exoftalmos y midriasis. Hay taquicardia seguida por bradicardia e hipotensión, pulso filiforme e irregular. Puede aparecer espuma sanguinolenta en orificios respiratorios. La muerte se produce por parálisis respiratoria. Todo el cuadro puede tener una duración de 2-3 minutos.

2. *Forma aguda.* Aunque evoluciona más lentamente y en forma fásica, su pronóstico es tan sombrío como el anterior.

- Primera fase: Comienza por cefalea, ansiedad, confusión y vértigos. Sensación de opresión en garganta y tórax. Pérdida de consciencia con caída al suelo.
- Segunda fase: El síntoma dominante es la disnea, de ritmo lento y con pausas intercaladas; puede instaurarse respiración de Cheyne-Stokes. Si no se había producido en la primera fase, puede haber pérdida de consciencia con caracteres análogos a los de la forma fulminante.
- Tercera fase: Pueden producirse convulsiones que pueden ser muy violentas o quedar reducidas a resaltes convulsivos y trismus. Midriasis intensa.

- Fase terminal: Aparece un coma flácido, con respiración lenta y superficial; descenso progresivo de la temperatura corporal. Pulso lento y poco perceptible. La muerte se debe a parálisis respiratoria (siempre antes que la cardíaca). La piel puede presentar una llamativa coloración rosada.

En ocasiones, el coma puede tener profundidad variable y prolongarse durante horas, en cuyo caso se inicia una recuperación rápida pero con posibles secuelas, como cuadros de parkinsonismo.

3. *Forma subaguda*. Se produce por pequeñas dosis de sustancias cianuradas, configurándose por síntomas similares, aunque de menor intensidad y donde predominan las convulsiones, que se repiten durante 2-3 horas. Hay vértigos y opresión torácica durante varias horas. Las secuelas son raras (insomnio, trastornos del lenguaje y de la marcha, atrofia muscular, parkinsonismo y cierto grado de amnesia).

(Observación: tras muerte cerebral por exposición a cianuro o derivados se han utilizado para trasplante las corneas, riñones y páncreas sin ningún tipo de problema).

4. *Forma crónica*. En trabajadores expuestos pueden aparecer cefalea, astenia, vómitos, anorexia con pérdida de peso, irritación ocular y de vías respiratorias altas, disnea y alteraciones en la función tiroidea. Se ha descrito un *rash* urticariante que asienta sobre lesiones maculopapulosas y vesiculosas.

### *Tratamiento*

El tratamiento debe iniciarse de forma inmediata para que sea efectivo, con el objetivo de permitir el recambio celular de oxígeno ya que condiciona las posibilidades de supervivencia. En las intoxicaciones orales se contraindica provocar el vómito; puede realizarse aspiración-administración de carbón activado-lavado gástrico, seguido por la administración de 2 g/kg de peso de carbón activado y un laxante. No obstante, hay que valorar si la ingesta es accidental o suicida y el tiempo transcurrido desde la ingesta, teniendo en cuenta que el ácido cianhídrico líquido se absorbe de forma muy rápida (efectividad del tratamiento evacuante muy limitada o casi nula), mientras que las sales cianuradas pueden tardar en absorberse hasta 2-4 h. El lavado gástrico-intestinal se limita a casos de ingestas cuantiosas y documentadas de sustancias que contienen glucósidos cianogénicos. En las medidas terapéuticas a instaurar debe primar el tratamiento sintomático y administración de antidotos sobre las medidas evacuantes y eliminadoras.

En casos de exposición por vía cutánea se eliminarán ropas, colgantes y joyas; lavar la piel de forma prolongada con agua jabonosa y suspensión de carbón activado. Las mucosas impregnadas se lavarán con agua, a chorro suave,

de manera continuada; hay que tener en cuenta que a través de la mucosa se ha inducido intoxicación sistémica en animales de experimentación. El personal sanitario debe protegerse con guantes y mascarilla para evitar la autoexposición.

En las intoxicaciones por vía respiratoria se precisa extraer al sujeto del ambiente contaminado, procurando su evacuación inmediata; los equipos de rescate deberán contar con aparatos de respiración autónoma, evitando maniobras de respiración boca a boca por el peligro de intoxicación de quien la realiza. Aunque no existe déficit de oxigenación si no imposibilidad de cederlo, parece conveniente —al menos teóricamente— procurar una buena oxigenación; se recomienda la utilización de oxígeno al 100% durante las primeras 24 h, aunque la  $pO_2$  se encuentre en niveles considerados como normales. Con oxígeno hiperbárico no se obtienen mejores resultados que con la administración de oxígeno al 100%.

Debe monitorizarse y corregirse la acidosis metabólica mediante la administración de bicarbonato sódico. Tratar las convulsiones con diazepam. La hipotensión arterial responde mal a la fluidoterapia, por lo que precisa administrar fármacos vasopresores (el tratamiento con nitritos produce intensa vasodilatación que puede ser responsable de un *shock* cardiovascular que haga inútiles los esfuerzos terapéuticos que se precisan).

Siempre se ha considerado que la inducción de metahemoglobinemia iatrogénica (hasta niveles del 20%, e incluso 40%) con sustancias metahemoglobinizantes, como azul de metileno, podía jugar un papel en la intoxicación por cianuro. El hierro oxidado ( $Fe^{3+}$ ) de la metahemoglobina compite con la citocromooxidasa en su unión al cianuro. Este tratamiento, respaldado por la gran afinidad del cianuro por la metahemoglobina con subsiguiente producción de cianometahemoglobina, se cuestiona en la actualidad ya que parece facilitar la disponibilidad del  $CN^-$  empeorando el estado clínico. Al mismo tiempo la metahemoglobina fija poco oxígeno, desplazándose la curva de disociación del oxígeno hacia la izquierda, con lo que disminuye la disponibilidad de oxígeno a nivel tisular. No obstante, tanto el nitrito sódico como el nitrito de amilo —metahemoglobinizantes— se consideran básicos en el tratamiento de la intoxicación por cianuro y derivados, con el objetivo de oxidar el hierro ferroso de la hemoglobina a su forma férrica. La metahemoglobina puede unirse al cianuro libre (dando lugar a cianometahemoglobina) y causa la disociación del complejo cianuro-citocromooxidasa, con lo que se reactiva esta última y se posibilita su funcionamiento a nivel del sistema de transporte de electrones.

Debido a que puede producirse la disociación de la cianometahemoglobina, al invertirse la reacción y liberar nuevamente cianuro, entra en juego el efecto del tiosulfato sódico que incrementa la inactivación fisiológica promovida por la rodanasa, impidiendo la reversión de la reacción. De esta manera se produce tiocianato, compuesto con baja toxicidad y que se elimina por orina.

La hidroxycobalamina —a dosis muy elevadas (5 g diluidos en 100 ml de suero salino a pasar en 10 min)— facilita la utilización de una vía metabólica alternativa, dando lugar a cianocobalamina.

El EDTA dicobáltico (Kelocyanor®) forma con el  $\text{CN}^-$  una molécula compleja por quelación con el cobalto (cobaltocianuro); se usan dosis de 300 mg a pasar en un minuto, que puede repetirse si la respuesta es inadecuada.

El Cyanide antidote package —perlas de nitrito de amilo, nitrito sódico y tiosulfato sódico— dejó de comercializarse en octubre de 1996. En la actualidad se cuenta con el Cyanide antidote kit, compuesto por Kelocyanor® y nitrito de amilo. Se inhala una ampolla de nitrito de amilo (cada minuto) durante 30 segundos; a los tres minutos se abre una nueva ampolla. El nitrito de amilo puede producir hasta un 5% de metahemoglobinemia, por lo que su potencia como antídoto no es muy elevada —ni clara— cuando se compara con los efectos secundarios (hipotensión intensa) que puede producir; su indicación antidótica se cuestiona (como sucede, en la actualidad, con el azul de metileno). El EDTA dicobáltico se usa a dosis de 300 mg a pasar en 1 min; puede repetirse inmediatamente (y a los 5 min) si la respuesta es inadecuada. Cada dosis debe acompañarse por un bolus de 50 ml de glucosa al 50% que reaccionando con el cianuro da lugar a heptosa.

La hemodiálisis puede ser beneficiosa para mejorar la eliminación de tiocianatos e incrementar la reacción entre tiosulfatos-cianuro hacia tiocianato, a la vez que corrige la acidosis láctica.

### *Observaciones*

Localización en España de cámaras hiperbáricas —multiplaza— instaladas en centros médicos hospitalarios de primer nivel (excepto Menorca), con capacidad para tratar todo tipo de enfermos, incluidos los que se encuentran en situación crítica.



Entidad - Emplazamiento	Servicios	Teléfono	Fax
<b>CRIS-Unitat Terapèutica Hiperbàrica</b> Hospital de la Cruz Roja Dos de mayo, 301 08025 Barcelona	(1) (3) (7)	93433 1551	934503736
<b>VALDECILLA</b> Hospital Marqués de Valdecilla Av. Valdecilla, s/n. 39011 Santander	(1) (3) (7)	94 220 25 20	94 220 26 64
<b>MEDIBAROX</b> Sanatorio del Perpetuo Socorro Dr. Gómez Ulla, 15 09013 Alicante	(1) (3) (7)	96520 1100	965211409
<b>JACRISSA</b> Clínica El Ángel Corregidor Nicolás Isidro, 16 29007 Málaga	(2) (3) (6) (7)	95 234 81 00	95 234 81 44
<b>MENORCA</b> Consell Insular de Menorca Parque de Bomberos n.º 1 Ctra de l'Aeroport, s/n Maó (Balears)	(1) (4) (7)	97 135 10 11	97 136 82 16
<b>Nta. Sra. del Rosario</b> Policlínica Ntra. Sra. del Rosario Vía Romana, s/n Eivissa (Balears)	(1) (3) (7)	971301916	971301756
<b>MEDISUB</b> Clínica Juaneda Son Espanyolet, 55 07014 Palma de Mallorca (Balears)	(2) (5) (7)	97 173 16 47	97 154 88 77
<b>SAGUNTO</b> Hospital de Sagunto Av. Ramón y Cajal, s/n 46520 Valencia		96 265 94 00	96 265 94 20

- (1) Servicio médico permanente o localizado las 24 h del día.
- (2) Servicio médico localizado.
- (3) Posibilidad de asistencia intensiva a enfermos en situación crítica.
- (4) Cámara hiperbárica NO instalada en centro médico hospitalario.
- (5) Cámara móvil instalada sobre vehículo.
- (6) Lunes a viernes previo contacto.
- (7) Cámara multiplaza con dos compartimentos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Cyanide toxicity. *Am Fam Phys* 1993; 45:107-114.
- Arena JM. *Poisoning: Chemistry, symptoms and treatment*. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1963.
- Brander PE, Taskinen E, Stenius-Aarniala B. Fire-eaters lung. *Eur Respir J* 1992; 5(1):112-114.
- Clayton DG, Clayton FE (ed.). *Patty's Industrial hygiene and toxicology*. Vol. 2. New York, Wiley-Interscience Publication, 1982.
- Dreisbach RH, Robertson WO. *Handbook of poisoning*, 12<sup>th</sup> ed. Northwalk, Connecticut, Appleton & Lange, 1987.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical toxicology diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, Elsevier, 1988.
- Fischer AA. *Contact Dermatitis*. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore, Lea and Febiger, 1986.
- Graham DL, Laman D, Theodore J *et al*. Acute cyanide poisoning complicated by lactic acidosis and pulmonary edema. *Arch Intern Med* 137:1051-1055.
- Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC. *Clinical toxicology of commercial products*. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1984.
- Hantson P, Squifflet JP, Vekemans MC *et al*. Successful pancreas and renal transplantations from donor who died of cyanide poisoning. *Clin Transplantation* 1991; 5:419-421.
- Hathaway GJ, Proctor NH, Hughes JP *et al*. *Proctor and Hughes' Chemical hazards of the workplace*. 3<sup>rd</sup> ed. New York, Van Nostrand Reinhold, 1991.
- Koplan JP, Falk H, Green G. Public health lessons from the Bhopal chemical disaster. *JAMA* 1990; 264(21):2795-2796.
- Kuntz WD. The pregnant woman in industry. *Am Ind Hyg Assoc* 1976; 37(7):423-426.
- Linquist TD, Oliand D, Weber K. Cyanide poisoning victims of corneal transplant donors. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 354-355.
- Lenga RE. *Sigma-Aldrich Library of chemical safety data*. 2<sup>nd</sup> ed. USA, Sigma-Aldrich Corporation, 1988.
- Matthew H, Lawson AH. *Treatment of common acute poisonings*. 4<sup>th</sup> ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1979.
- Mehta SP, Mehta AS, Mehta SJ *et al*. Bhopal tragedy's health effects: A review of methyl isocyanate toxicity. *JAMA* 1990; 264(21):2781-2787.
- Mencías E. Hidrocarburos. *JANO Med Hum* 1998; 2255:38-41.
- Olson KR (ed.). *Poisoning and drug overdose*. London, Prentice Hall International (UK), 1990.
- Proudfoot A. *Acute poisoning: diagnosis and management*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford, London, Blackwell Scientific Publications, 1993.
- Punte CL, Owens EJ, Gutentag PJ *et al*. Exposures to Ortho-Chlorobenzylidene Malonitrile. *Arch Envir Health* 1963; 6:366-375.
- Rajan B. Terpenes - An overview. *Toxic Substances Bulletin*; Issue 24:11. Health & Safety Executive, April 1994.

- Reynolds JEF. *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*. 29<sup>th</sup>. London, The Pharmaceutical Press, 1989.
- Sax NI, Lewis RJ. *Dangerous properties of industrial materials*. 7.<sup>a</sup> ed. New York, Van Nostrand Reinhold, 1989.
- Stein AA, Kirwan WE. Chloroacetophenone (Tear Gas) poisoning: A clinic-pathologic report. *J For Sci* 1964; 9(3): 374-382.
- Teslaa G. Chloropicrin toxicity involving animal and human exposure. *Vet Hum Toxicol* 1986; 2S(4):323-324.
- Thorburn KM. Injuries after use of the lacrimatory agent chloroacetophenone in a confined space. *Arch Envir Health* 1982; 37:182-186.
- Varma DR, Guest I. The Bhopal accident and methyl isocyanate toxicity. *J Toxicol Environ Health* 1993; 40(4):513-529.
- Vicellio P. *Handbook of medical toxicology*. Boston, Little Brown and Company, 1993.



Desde tiempos remotos se conocen intoxicaciones por metales o, mejor dicho, por sus sales, ya que las formas metálicas elementales suelen ser poco tóxicas. Así, el Papiro de Ebers ya describía al plomo, antimonio y cobre como venenos (1552 a.C), e incluso en la Biblia se cita la recomendación profiláctica de Moisés de limpiar bien de cardenillo los utensilios de cocina de cobre. Al contrario de lo que ocurre con otros agentes causantes de intoxicación, actualmente se está produciendo un incremento en las intoxicaciones humanas por metales. Ello se debe, en parte, a un mejor diagnóstico y a la aparición de nuevas formas de exposición. Varias alteraciones neurológicas degenerativas consideradas clásicamente como idiopáticas, como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis lateral amiotrófica, se han relacionado, recientemente, con la absorción crónica —excesiva— de ciertos metales. Han aparecido nuevas presentaciones como la encefalopatía aluminica del dializado, la intoxicación mercurial por empastes dentales o la cesión de iones por prótesis, y la exposición laboral por el uso de técnicas industriales más sofisticadas, como en la industria de los semiconductores. Ciertamente, la cantidad total de metales presentes en el cuerpo humano va incrementándose con la edad, debido a la acumulación de los mismos en los órganos de depósito, lo que es cada vez más trascendente teniendo en cuenta que la expectativa de vida está aumentando.

Dos tercios de los elementos químicos son metales. Alrededor de 20 de éstos son esenciales para el hombre, es decir, son indispensables para la vida, ya que participan en los procesos fisiológicos (Tabla 18.1). Sin embargo, a dosis altas todos los metales son tóxicos. Por ello, aunque algunos autores pretenden englobar a los metales más tóxicos bajo la denominación de metales pesados, este término es poco preciso, pues no incluye a algunos elementos químicos con gran capacidad tóxica para el hombre, como el arsénico o los halógenos.

Afortunadamente, y probablemente debido a factores evolutivos, los elementos químicos más tóxicos son los menos abundantes en la naturaleza. Los metales se encuentran en el medio ambiente integrados en ciclos biogeoquímicos, con transformaciones de especies metálicas mediante la participación de microorganismos y de cadenas tróficas, y pueden llegar también al hombre a través de la dieta, especialmente del pescado y de los vegetales.

Los residuos de la minería y de otras industrias que emplean metales pueden presentar gran riesgo. Un ejemplo puede ser el desastre ecotóxico produ-

**Tabla 18.1.** Metales esenciales para el hombre ordenados según el grupo del sistema periódico al que pertenecen

Grupo	IA	HA	VIB	VIIIB	VIII	IB	IIB	VA	VÍA	VIIIA
Metal:	Na K	Mg Ca	Cr Mo	Mn	Fe Co Ni	Cu	Zn	P	S Se	F O I

cido en la localidad de Aznalcollar (Sevilla) en abril de 1998; la rotura de una balsa de residuos de una industria minera liberó gran cantidad de aguas y lodos con mezcla de diversos metales (Fe, Zn, Pb, As, Cu, Co, Bi, Mn, TI, Cd, Hg, Ni, Al, Ti, Cr) sobre un área de gran trascendencia en agricultura, ganadería y pesca, así como en zonas colindantes con el Parque Nacional de Doñana. Estas emisiones metálicas complejas presentan el riesgo de la potenciación de los efectos tóxicos de los metales entre sí. Por otra parte, los compuestos metálicos, al contrario que los orgánicos, no experimentan biodegradación, sino tan solo cambios en su estado de oxidación (valencia), que pueden aumentar o disminuir la toxicidad del elemento. Esto facilita la entrada de los metales en las cadenas alimentarias; cada ser vivo irá acumulando en su organismo aquellos metales que absorba, provenientes de alimentos contaminados (agua, plancton, peces; frutas, verduras y legumbres cultivadas en campos invadidos o regados con las aguas o lodos tóxicos; carne, leche y huevos procedentes de animales que hayan pastado en los terrenos contaminados o hayan comido piensos contaminados; moluscos o pescados (de río o mar) contaminados, aves que hayan ingerido granos o restos de peces u otros animales contaminados, etc.), o aguas de pozo contaminadas. Aunque la concentración existente en esos alimentos pudiera ser insuficiente para producir sintomatología tóxica aguda en la mayoría de los casos, la acumulación crónica de esos metales podría desencadenar un cuadro tóxico a largo plazo, capaz de afectar diferentes sistemas (alteraciones neurológicas, cardíacas, respiratorias, dermatológicas, entre otras) dependiendo de los metales absorbidos y acumulados, tiempo de exposición, etc.

La capacidad tóxica de los elementos químicos presenta diversas peculiaridades que pueden sistematizarse de acuerdo con su localización en el sistema periódico (Tabla 18.2). La toxicidad aumenta con el carácter electropositivo y la solubilidad de los cationes metálicos, así como por la existencia de enlaces covalentes en el compuesto. Por ello, dentro de cada grupo, la toxicidad crece en paralelo con el número o el peso atómico, a excepción del litio y el berilio. En la Tabla 18.3 se enumeran diferentes metales en orden decreciente de toxicidad (pT) en intoxicación aguda por vía oral en rata.

**Tabla 18.2.** Comparación general de la toxicidad aguda de los metales incluidos en los diferentes grupos verticales del sistema periódico

VIA > IIB > IB, HA, IIIA, IIIB, IVA, VA, VB, VIII > IA, IVB, VII

Un mismo elemento metálico muestra muy diferente toxicidad de acuerdo con su especie química, es decir, según el estado de oxidación (valencia) con que actúe en el compuesto, y según la naturaleza inorgánica u organometálica del compuesto de que forme parte. En líneas generales, los compuestos organometálicos, especialmente los de cadena corta, son más tóxicos que los inorgánicos y presentan afinidad hacia el sistema nervioso debido a su lipofilia.

Los mecanismos de acción tóxica de los diferentes metales son muy diversos, y comprenden la modificación de la permeabilidad de las membranas celulares, la alteración de las membranas mitocondriales con reducción del metabolismo energético, la disminución de la estabilidad de las membranas lisosomales con liberación de hidrolasas ácidas, la sustitución de elementos esenciales, la unión a diversos ligandos, la actuación como antimetabolitos produciendo inhibición de vías enzimáticas y, en ciertos casos, su estimulación. Los metales pueden cambiar su estado de oxidación mediante reacciones de oxidación-reducción inducidas por enzimas o por otros compuestos, y con ello desencadenar estrés oxidativo. La interacción con proteínas origina procesos inmunitarios como inmunodepresión y alergia, y con los ácidos nucleicos produce alteraciones genotóxicas y carcinógenas.

En la Tabla 18.4 se especifica la actuación preferente de diversos metales sobre determinados órganos y sistemas diana. De todo ello se deriva la gran potencialidad tóxica de los metales, que puede ser modificada en gran medida por diversas variables. La toxicidad producida por los diferentes elementos químicos es muy distinta según la especie química, la pauta de exposición, la dosis absorbida, la vía de absorción y la duración de la exposición.

Los sistemas defensivos naturales frente a la intoxicación por metales incluyen la limitación de la absorción de determinados elementos como el hierro, la unión a proteínas como la metalotioneína o la albúmina, la precipitación por fosfatasa ácida lisosomal con secuestro lisosomal, la inducción de las defensas antioxidativas, etc. Al contrario que la mayoría de los compuestos orgánicos, que pueden eliminarse de los tejidos por biotransformación, los metales no son metabolizables y pueden acumularse originando efectos crónicos. La principal vía de eliminación de los metales es la renal, aunque también pueden contribuir otras rutas como la biliar, o la eliminación por leche, sudor, lágrimas, saliva, etc.

**Tabla 18.3.** Comparación de la toxicidad aguda de diversos metales por vía oral en rata

---

Tl > As, Pb > Hg > Se > Ag > W > Sn > V > Be, Ge, Cd > Mo, Cu > Co, K, Sb, Ni, Zn > Ba > Fe, Ca > Na > Al > La, Nb > Ta, Cr, Mn > Zr > Li > In, Se > Mg, Ga > Rb

---

Para facilitar el diagnóstico de las intoxicaciones, se recogen en la Tabla 18.5 los valores de referencia de diversos metales en la población sana (actualización de la tabla de Minoia *et al.*, 1990).

En el tratamiento del paciente intoxicado, al igual que en otras patologías, hay que tener muy en cuenta que se trata al enfermo y no a la enfermedad; por tanto, aunque en este capítulo se aconsejen determinadas pautas de tratamiento, el médico que está delante del paciente será el que deba tomar la decisión de qué hacer y a qué dosis y con qué frecuencia administrar los medicamentos, en función de las características fisiológicas y patológicas del intoxicado y de la respuesta al tratamiento.

A continuación se analizan varios metales que se consideran de interés por los cuadros tóxicos que producen o por la frecuencia con que provocan intoxicaciones.

## ALUMINIO

### Fuentes de exposición

La exposición laboral se presenta en las industrias que producen aluminio, en la construcción, en industrias eléctricas, del automóvil, aviación, en la purificación de aguas y en el procesado de alimentos. Se utiliza como medicamento (en forma de aluminato de magnesio o magaldrato, glicinato o aminoacetato, acetato, acetotartrato, clorhidrato, cloruro, fosfato, hidroxiclорuro, hidróxido, poliestirensulfonato, poligalacturonato, silicato y sulfato) por su efecto astringente y antidiarreico, antiácido y antiulceroso. Su toxicidad tiene gran interés en pacientes con fracaso renal crónico sometidos a diálisis. En estos pacientes se asocia la absorción de aluminio a partir del líquido de diálisis y la administración conjunta de hidróxido de aluminio, utilizado para controlar la fosforemia, junto con la baja eliminación renal, principal vía de excreción del aluminio.



**Tabla 18.4.** Principales efectos tóxicos de los metales sobre órganos y sistemas diana

Neurotoxicidad:	Hg, As, TI, Pb, Al, Sn, Fe, Mn, Co, Se, Ni, Cd, Zn
Hepatotoxicidad:	As, Fe, Mo, Cr
Nefrotoxicidad:	Hg, Mo, Cr, Pb, Cd, TI
Cardiovasculotoxicidad:	Co, Cd
Dermatotoxicidad:	Zn, Co, As, Se, Cr, Ni
Inmunotoxicidad:	Cd, Ni, Hg, Co, As, Se, Cr, Sn, Pb
Carcinogenicidad:	Ni, Cr, As, Be, Cd, ¿Pb?
Hematotoxicidad:	Fe, Cu, Mo, As, Pb
Gastrotoxicidad:	Fe, Cu, Zn, Co, As, Se, Sn, Pb, Cd
Embriotoxicidad:	Pb, Cd, TI, As, Se, Mo, Li, Zn

### Toxicocinética

El aluminio, generalmente, se absorbe poco, aunque sus formas hidrosolubles (p. ej., cloruro de aluminio) se absorben mejor. Las vías de entrada pueden ser la inhalatoria, oral y dérmica, aparte de la diálisis. La biodisponibilidad de las sales de aluminio ingeridas es del 12%. El aluminio se distribuye bien por todo el cuerpo, libre en el plasma y unido a proteínas. Atraviesa la barrera hematoencefálica. Se acumula en hígado, glándulas adrenales, hueso y cerebro. Se elimina principalmente por riñón, y parte por bilis y heces. Su vida media es de 8 horas.

### Toxicodinámica

El principal mecanismo de acción tóxica del aluminio consiste en la depleción de fosfatos. Reacciona ávidamente con grupos fosfatos libres o unidos a macromoléculas, inhibiendo la fosforilación y reduciendo el cociente ATP/ADP. Deprime la incorporación del fosfato a fosfolípidos, ADN y ARN. Entre las lesiones neuronales que produce, predomina la degeneración neurofibrilar —a parches— en la corteza cerebral y en la médula espinal, al parecer debida a la acumulación de proteínas del citoesqueleto por inhibición de su fosforilación.

### Clínica

#### *Intoxicación aguda*

Es difícil encontrar un cuadro de intoxicación aguda por aluminio. La ingestión aguda masiva de hidróxido de aluminio usado como medicamento antiácido suele producir náuseas, vómitos y estreñimiento. Las formas solubles de clo-

**Tabla 18.5.** Valores de referencia para diferentes metales (en el hombre) en sangre, suero y orina (expresados en µg/l)

Metal	Sangre	Suero/plasma	Orina
Ag, plata	0,13-0,61	0,06-0,3	0,04-0,88
Al, aluminio		0,3-15	2,3-19,5
As, arsénico	0,4-1 1,9	0-20	2,3-50
Au, oro	0,006-0,049	0,002-0,08	0,001-0,6
Ba, bario	0,47-2,4		0,25-5,7
Be, berilio		0,03-0,27	0,04-0,9
Bi, bismuto	0,12-0,8	50-90	0,8-20
Cd, cadmio	0,1-1,7	0,04-0,36	0,38-1,4
Ce, cerio	0,5-9		0,1-12,1
Co, cobalto	0,01-0,91	0,08-0,4	0,18-0,96
Cr, cromo	0,01-0,45	0,04-0,41	0,04-1,5
Cs, cesio	0,5-7	0,11-5,2	0,1-17,5
Cu, cobre	807-1.643	601-1.373	4,2-50
Hg, mercurio	1,7-9,9	0,6-3,8	0,1-6,9
Mn, manganeso	7,1-10,5	0,3-0,9	0,12-1,9
Ni, níquel	1,3-3,3	0,24-2,8	0,06-1,74
Pb, plomo	39,7-275,7	0,1-0,5	12-80
Rb, rubidio	900-4.145	78-317	284-4.096
Sb, antimonio	0,03-3,5	0,01-1,7	0,19-1,1
Se, escandio	0,002-0,12	0,003-0,09	0,0003-0,13
Se, selenio	76-140	56-105	2,1-30,9
Si, silicio			2.900-12.100
Ta, tántalo	0,04-0,6		0,01-0,6
Ti, titanio			1,3-2,9
Tl, talio	0,15-5	0,02-0,34	0,07-2
V, vanadio	0,09-0,75	0,07-1,1	0,2-1
W, wolframio	0,05-0,7	0,004-0,35	0,05-0,85
Zn, zinc	4.076-7.594	587-1.215	266-846

ruro, fluoruro y sulfato de aluminio son potencialmente tóxicas, no provocando toxicidad aguda las formas insolubles. Algunas sales de aluminio pueden ser irritantes (especialmente el cloruro), creando irritación de piel y mucosas (ocular, respiratoria y digestiva).

### ***Intoxicación crónica***

La exposición crónica, tanto en el ambiente laboral como en las personas sometidas a diálisis, o consumidores crónicos de antiácidos con aluminio, puede provocar alteración del metabolismo mineral por inhibición de la absorción de fosfatos, lo que lleva a osteomalacia (con dolor óseo, fracturas, deformidades), tos, disnea, fibrosis pulmonar, asma, irritación dérmica, hipertrofia cardíaca, estreñimiento, hipersensibilidad y anemia microcítica. Es importante des-

tacar la encefalopatía que aparece en dializados, que se presenta en forma de alteraciones en la memoria y en el aprendizaje, disartria, mioclonías, demencia; puede haber alucinaciones visuales y auditivas, a veces asociadas a ideas suicidas o paranoides, convulsiones y degeneración neurofibrilar en la corteza cerebral y médula espinal. Otro tipo de alteración neurológica que se supuso debida al aluminio es la demencia presenil o senil tipo Alzheimer; se trata de una poliencefalopatía fatal que lleva a la muerte en, aproximadamente, ocho años. También se ha sugerido que el aluminio puede ser responsable de esclerosis lateral amiotrófica.

## Diagnóstico

Se realizará con la anamnesis, la sintomatología referida por el paciente y los niveles de aluminio. Se considera normal el valor de 0,3-7,5 e incluso hasta 15  $\mu\text{g}$  de aluminio por litro de suero y de 2,3-19,5  $\mu\text{g}$  por litro de orina. Valores superiores a 60 ( $\mu\text{g}/\text{l}$  de suero indican una absorción excesiva de aluminio; con más de 100 ( $\mu\text{g}/\text{l}$  hay signos de toxicidad, y con más de 200  $\mu\text{g}/\text{l}$  se produce patología ósea y aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes dializados. Los dializados crónicos tienen con frecuencia más de 50  $\mu\text{g}/\text{l}$ , incluso hasta 200  $\mu\text{g}/\text{l}$  en suero.

## Tratamiento

Al igual que la sintomatología, el tratamiento dependerá del tipo de sal. Algunas sales de aluminio necesitan un tratamiento específico.

En caso de *ingestión* de sales irritantes habrá que diluir el producto y administrar protectores de mucosas. En caso de sales tóxicas no corrosivas se deberá evacuar el producto y administrar carbón activo y un laxante salino.

En intoxicaciones con encefalopatía y osteomalacia se administrarán agentes quelantes como la desferroxamina: 1 g por vía intramuscular durante 14 días. En caso necesario se aumentará la eliminación del aluminio, para disminuir el aluminio sérico, mediante hemodiálisis, hemofiltración o diálisis peritoneal.

En pacientes con insuficiencia renal crónica que requieran *diálisis* se puede prevenir la intoxicación por aluminio reduciendo éste de los líquidos de diálisis y en los compuestos de fosfatos.

En intoxicaciones por *vía inhalatorio* se retirará al paciente de la atmósfera contaminada y se hará tratamiento sintomático, administrando oxígeno si fuera necesario.

## ARSÉNICO

### Fuentes de exposición

Además de ser un contaminante de metales como plomo, cobre y zinc, se utiliza en plaguicidas (matahormigas), rodenticidas, pinturas (como colorante), vidrios, cerámica e incluso, en algunas formas, como preparados homeopáticos. Puede además contaminar aguas, vinos y alimentos.

### Toxicocinética

La absorción del arsénico en compuestos orgánicos es mayor que en los inorgánicos. Se absorbe por vía oral, inhalatoria y dérmica. Se distribuye rápidamente, acumulándose primero en hígado, riñón y pulmón, y definitivamente en pelos, uñas, dientes, piel, huesos, estómago e intestino, tiroides, epidídimo y cristalino.

Se elimina principalmente por vía renal y en menor cuantía por heces, piel, pelo, uñas y sudor. Tiene una vida media, con tres fases de eliminación, de hasta 38 días, aunque habitualmente, en casos de ingestión aguda, es menor de 20 horas.

### Toxicodinámica

El arsénico elemental (metaloide) es poco tóxico. El arsénico inorgánico es más tóxico que el organometálico, y de las formas inorgánicas del arsénico es más tóxico el  $\text{As}^{3+}$  que el  $\text{As}^{5+}$ .

El  $\text{As}^{3+}$  se une a los grupos sulfhidrilo (SH) e inhibe, entre otras enzimas, a la piruvato deshidrogenasa, por lo que se produce déficit de acetilcoenzima A; esto lleva a inhibición de la gluconeogénesis y aumento de la glucogenólisis, por lo que disminuyen los hidratos de carbono. El  $\text{As}^{5+}$  sustituye al fosfato, lo que inhibe la glucogenólisis y desacopla la fosforilación oxidativa.

### Clínica

#### *Intoxicación sobreaguda*

Una hora tras la exposición aparece un cuadro neurológico paralítico, en ausencia de vómitos y diarreas.

### ***Intoxicación aguda***

Entre 30 minutos y dos horas después de la ingesta aparece un cuadro abdominal coleriforme con vómitos precoces, continuos e intensos, diarreas profusas, dolores abdominales intensos, irritación de mucosas digestivas y deshidratación que, en casos graves, lleva al colapso y a la muerte. Puede presentar fiebre, sed intensa, palidez, hipotensión, calambres musculares, anemia, convulsiones, hepatopatía, alteraciones cardíacas y nerviosas, nefritis con oliguria y albuminuria. Al tercer o cuarto día pueden aparecer erupciones en piel y mucosas, y a las dos o tres semanas, alteraciones sensoriales y luego motoras. Esta polineuropatía arsenical es simétrica, empieza en miembros inferiores y después afecta a los superiores, puede perdurar incluso años después de la curación, y se manifiesta en forma de dolores en piernas, alteración de la marcha y pérdida de fuerza muscular distal.

En las industrias metalúrgicas, por reacción del hidrógeno con el arsénico, se libera *arsina* ( $\text{AsH}_3$ ), que es un gas altamente tóxico. La sintomatología es diferente de la intoxicación por otros compuestos de arsénico. La inhalación produce tos, disnea, conjuntivitis, náuseas, vómitos, dolores abdominales, cefalea, vértigos, dolores musculares, parestias en piernas, etc., y en casos graves una hemólisis masiva que origina fracaso renal y muerte rápida.

### ***Intoxicación crónica***

Alteraciones dermatológicas muy variadas, con dermatosis irritativas en pliegues cutáneos (axilares, inguinales, etc.), eritema, vesículas, úlceras, hiperqueratosis palmoplantar, melanosis, líneas de Mees en las uñas (estrías transversales blanquecinas); queratoconjuntivitis, irritación de vías respiratorias superiores e incluso la típica perforación del tabique nasal. También se puede presentar polineuropatía sensitivo-motora y alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas, dolores abdominales cólicos). Además, se pueden producir alteraciones hematológicas, cardiocirculatorias, hepáticas, etc. El arsénico es carcinógeno para el hombre (grupo 1, IARC).

### **Diagnóstico**

Tras la anamnesis se llegará a la sospecha de la intoxicación, que será confirmada mediante el análisis de orina. Se considera normal un valor de arsénico en orina (aunque varía en función del tipo de alimentación) menor de 20-50  $\mu\text{g/l}$ . Para exposiciones antiguas se pueden determinar los niveles existentes en pelo o uñas.

Para la población normal el rango de valores de arsénico en sangre total es de 0,4-11,9 µg/l.

### **Tratamiento**

Tras la *ingestión aguda* hay que realizar lavado gástrico precoz con una suspensión de carbón activado; después administrar carbón activado y un cártico salino (sulfato sódico). Como antídoto se utiliza el dimercaprol (BAL) a dosis de 3-4 mg/kg/4 h, durante 5 días, vía im. Realizar tratamiento sintomático: corregir la deshidratación administrando sueros glucosados y salinos, junto con los electrólitos necesarios para evitar la hipovolemia y la hipotensión; corregir el equilibrio ácido-base; alcalinizar la orina; aumentar la diuresis en caso necesario; para el dolor se darán analgésicos; la polineuritis se trata con vitamina B y con rehabilitación fisioterapéutica; transfusiones si lo requiere el paciente, hemodiálisis si hubiera insuficiencia renal, etc.

En caso de *intoxicación crónica*, aunque se puede dar BAL o penicilamina como quelante, actualmente se prefiere el ácido 2,3-dimecaptosuccínico (DMSA) a dosis de 10 mg/kg/8 h durante 5 días, y después cada 12 h durante dos semanas.

Además, *en trabajadores expuestos* se extremarán las medidas higiénicas y protectoras y se hará seguimiento periódico mediante análisis de orina; si el nivel superara los 500 µg/l se deberá apartar de ese trabajo.

## **CADMIO**

### **Fuentes de exposición**

El cadmio se utiliza para aleaciones, fundiciones, soldaduras, metalizado, galvanizado, electroplateado, grabados, pinturas, coloración de vidrios, cerámica, plásticos, en baterías, pilas alcalinas, plaguicidas y fertilizantes. El cadmio también se libera en combustiones de aceites, carbones y en las plantas incineradoras. Además se encuentra en la dieta y el tabaco.

### **Toxicocinética**

Se absorbe principalmente por vía inhalatoria. Por ingestión se absorbe sólo el 6%; este porcentaje puede variar en función de varios factores como las proteínas, calcio y hierro. Es frecuente la absorción laboral por mezcla de par-

ticulas microscópicas de cadmio con la saliva. Por vía dérmica se absorbe escasamente.

Se transporta unido a hemoglobina, metalotioneína y albúmina. Se deposita en corteza renal, hígado y testículos. Se elimina por vía gastrointestinal y renal, pero muy lentamente, teniendo una vida media larga (10-30 años).

## Toxicodinámica

Inhibe las enzimas con grupos sulfhidrilo (tioles). Estimula la glucólisis e inhibe la respiración celular, la síntesis de proteínas, la absorción del hierro, etc. Interfiere el metabolismo del zinc y del calcio. Al alterarse la función renal se pierden por la orina aminoácidos, glucosa, minerales, calcio y fósforo. Como mecanismo defensivo estimula la síntesis de metalotioneína, especialmente en el hígado.

## Clínica

### *Intoxicación aguda*

Si la intoxicación es por vía digestiva se produce un cuadro gastrointestinal en forma de náuseas, vómitos, diarreas y dolores abdominales.

En las horas siguientes a la inhalación de cadmio se produce irritación, tos, disnea, cianosis, cefaleas, vértigos, debilidad, irritación ocular, dolores musculares y síntomas gastrointestinales. A veces progresa a traqueobronquitis severa, neumonitis y edema agudo de pulmón que puede llevar a la muerte. Puede producir alteraciones testiculares y ováricas. Si se inhala óxido de cadmio a bajas concentraciones puede aparecer la llamada *fiebre de los fundidores*, caracterizada por fiebre, sudor, dolores en diferentes localizaciones y dificultad respiratoria.

### *Intoxicación crónica*

La intoxicación crónica por cadmio puede tardar muchos años en desarrollarse como enfermedad. Puede producir rinitis, anosmia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfisema pulmonar, reacciones inmunitarias, erupciones cutáneas, prurito; síntomas gastrointestinales, anorexia, insomnio, fatiga, anemia; nefropatía cádmica con daño tubular renal proximal, proteinuria de origen tubular, aminoaciduria, glucosuria, etc.; hiperglucemia; alteraciones del sistema nervioso central y periférico; cefaleas; déficit de vitamina D, con osteomalacia, osteoporosis, dolores óseos, dolor lumbar, fracturas espontáneas, mialgias, perforación del tabique nasal, pigmentaciones anulares amarillas en

los dientes, etc. La exposición crónica medioambiental al cadmio produjo una intoxicación masiva en Japón, conocida como enfermedad de Itai-Itai, caracterizada por una interferencia con la vitamina D que originó grave daño renal y osteomalacia dolorosa.

El cadmio puede aumentar el riesgo de cáncer pulmonar. La evidencia de su carcinogenicidad en humanos es limitada (grupo 2 A, IARC).

## Diagnóstico

Se considera normal en individuos no expuestos un valor de cadmiuria (cadmio en orina) de 0,38-1,34  $\mu\text{g/l}$  de orina o si es menor de 2  $\mu\text{g/g}$  creatinina. Más de 10-15  $\mu\text{g/g}$  creatinina se asocia a nefropatía cádmica. La metalotio-neína urinaria puede ser un buen indicador de intoxicación por cadmio. Los niveles hemáticos de cadmio son transitorios, por lo que sólo son útiles durante varios meses. Son normales los niveles hasta 0,36  $\mu\text{g/l}$  de suero o hasta 1,7  $\mu\text{g/l}$  de sangre total.

En los trabajadores expuestos el hallazgo más frecuente es la proteinuria.

## Tratamiento

Tras la *ingestión* debe administrarse leche albuminosa (leche con clara de huevo), poco a poco, para aliviar la irritación gastrointestinal. El carbón activado no parece beneficiar en este caso. Administrar un laxante salino. Si la intoxicación es importante y persisten los síntomas habrá que administrar EDTA calcico disódico en dosis de 50-75 mg/kg/día, por vía intramuscular profunda o por infusión intravenosa lenta, durante 5 días; no exceder de 500 mg/kg en total. Hacer tratamiento sintomático del daño hepático, renal, etc.

En caso de *inhalación* se tratarán los problemas respiratorios, con especial atención al edema de pulmón, administrando oxígeno humidificado si fuera necesario. Retirar al paciente de la fuente de exposición.

Los quelantes no se recomiendan en la intoxicación *crónica* por cadmio.

## CROMO

### Fuentes de exposición

El cromo es utilizado en galvanizados, cromados, fotografía, curtido del cuero, conservantes de la madera y está presente en pinturas, cemento, pigmentos, la dieta, etc.



## Toxicocinética

La absorción de las sales trivalentes ( $\text{Cr}^{3+}$ ) es escasa, a diferencia de las sales hexavalentes ( $\text{Cr}^{6+}$ ) que son solubles y permeables a las membranas, absorbiéndose rápidamente y en gran cuantía, tanto por vía inhalatoria como por tracto gastrointestinal y piel. Por tanto, las formas más tóxicas son las sales del cromo hexavalente. El  $\text{Cr}^{3+}$  se une a las proteínas plasmáticas, especialmente a la transferrina. El  $\text{Cr}^{6+}$  penetra en los glóbulos rojos y se une a la hemoglobina, reduciéndose a  $\text{Cr}^{3+}$ . En los tejidos el  $\text{Cr}^{6+}$  se reduce inmediatamente a  $\text{Cr}^{3+}$  y, a veces, a  $\text{Cr}^{5+}$ , y el  $\text{Cr}^{2+}$  se oxida a  $\text{Cr}^{3+}$ . El cromo se puede acumular en hueso, bazo, testículo y epidídimo. Se elimina principalmente por riñón y algo por bilis y leche. Tiene una vida media, con tres fases de eliminación, de hasta 83 días.

## Toxicodinámica

El cromo elemental y los compuestos organometálicos son poco tóxicos, mientras que las sales inorgánicas de cromo hexavalente son más tóxicas que las trivalentes y divalentes. La reducción intracelular del cromo hexavalente provoca la generación de especies de cromo de vida corta y alta reactividad, que son responsables de la acción irritativa y genotóxica, y de la inducción de la peroxidación lipídica. El cromo trivalente interacciona con gran variedad de compuestos biológicos como el glutatión, sustancias de bajo peso molecular (pírofosfato, metionina, serina y leucina), proteínas de la piel, metaloproteínas plasmáticas, diferentes enzimas y nucleótidos, lo que produce estrés oxidativo e inhibición de la respiración celular.

## Clínica

### *Intoxicación aguda*

Tras la ingestión de sales hexavalentes de cromo aparece intensa irritación gastrointestinal con náuseas, vómitos, diarreas, dolor epigástrico violento, hemorragias gastrointestinales que, en casos graves, puede crear pérdida masiva de fluidos, *shock*, inconsciencia y muerte. También puede presentarse insuficiencia renal aguda.

La inhalación aguda produce irritación de vías respiratorias superiores, y el contacto con la piel provoca dermatitis irritativa aguda.

### ***Intoxicación crónica***

Suele producirse por vía inhalatoria y cutánea. Los compuestos hexavalentes de cromo son muy sensibilizantes y, una vez que se ha desarrollado la sensibilización, los compuestos trivalentes pueden desencadenar una reacción alérgica. Se produce una dermatitis alérgica eccematiforme muy pruriginosa (el cromo presente en el cemento parece ser el responsable del eccema de los albañiles) y una dermatitis ulcerativa con úlceras profundas que con frecuencia son indoloras. Se produce irritación de la mucosa nasal con úlceras y perforación del tabique nasal; inflamación y úlceras en la laringe, tos, broncoespasmo, asma, enfisema, bronquitis crónica, bronconeumonía, neumoconiosis y edema de pulmón. Puede, además, originar necrosis tubular renal, necrosis hepatocelular, trombocitopenia y *shock* cardiovascular.

Es carcinógeno en humanos (grupo 1, IARC).

### **Diagnóstico**

En condiciones normales el nivel de cromo en orina debe ser de 0,04-1,5 µg/l de orina o menor de 5 (µg/g de creatinina, y en personal laboralmente expuesto menor de 15 µg/g de creatinina. La concentración en la población normal es de 0,04-0,41 µg/l de suero y de 0,01-0,45 µg/l de sangre total.

### **Tratamiento**

Administrar agua o leche tras la *ingestión* del tóxico para diluir el producto. No inducir el vómito. Si se ha ingerido gran cantidad debe hacerse lavado gástrico con protección de vías aéreas. Administrar altas dosis de vitamina C para reducir  $\text{Cr}^{6+}$  a  $\text{Cr}^{3+}$ , con lo que disminuye la toxicidad. Hacer tratamiento sintomático y corregir el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base. Puede ser preciso administrar un diurético (furosemida) o provocar diuresis alcalina.

En caso de *inhalación*-, retirar al paciente de la atmósfera contaminada y, si fuera necesario, administrar oxígeno humidificado al 100%. Hacer tratamiento sintomático.

Tras exposición *cutánea*-, lavar la piel con agua o, mejor aún, con una solución de ácido ascórbico al 10-20%, y hacer tratamiento dermatológico especializado de las lesiones.

## MERCURIO

### Fuentes de exposición

Extracción de minerales, refinado del mercurio; se emplea en pilas, baterías, lámparas, termómetros, explosivos, pigmentos, fungicidas y material fotográfico. En medicina se utiliza como antiséptico y, afortunadamente, se está abandonando su uso en amalgamas dentales debido a su toxicidad. A través de la dieta, por ingestión de pescados contaminados con mercurio, fundamentalmente en forma de metilmercurio. Por todo ello, se consideran grupos de riesgo a los trabajadores que emplean compuestos de mercurio, dentistas y pacientes con amalgamas dentales que lo contengan, y a las poblaciones que ingieren mucho pescado, como los pescadores y sus familias.

### Toxicocinética

#### *Mercurio metálico*

La absorción del mercurio elemental por vía oral es muy pobre, por lo que la ingestión accidental de mercurio por rotura de termómetros clínicos no presenta importancia. Sin embargo, la absorción del vapor de mercurio por vía inhalatoria es del 80%, lo que es especialmente trascendente ya que el mercurio es el único metal que en condiciones normales, debido a su tensión de vapor, libera al ambiente vapores de mercurio en forma metálica. La absorción por vía dérmica es del 6%. Una vez absorbido, se distribuye unido a los eritrocitos, atravesando y alterando la barrera hematoencefálica y acumulándose en nervios periféricos, cerebro, riñón y testículos. En la sangre y los tejidos es biotransformado por la catalasa, que lo oxida a ion mercúrico. Se elimina por vía renal en forma mercúrica, con una vida media de 60 días.

#### *Compuestos inorgánicos de mercurio*

La absorción por vía inhalatoria no ha sido cuantificada, mientras que por vía oral es del 2% y por la dérmica del 8%. Se distribuyen también unidos a los eritrocitos (50%) y en forma libre en el plasma. Por el contrario, no atraviesan la barrera hematoencefálica, aunque sí la placentaria. Se acumulan en riñón e hígado, mucosas, piel, testículos y en el feto. Los compuestos mercuriosos son biotransformados a mercúricos y se eliminan por vía renal y biliar, así como por sudor, lágrimas, leche y saliva, con una vida media con fases de eliminación de 5 días, 1 mes y 3 meses.

### Compuestos organometálicos

La absorción por vía inhalatoria es del 80%; por vía oral es buena y por la dérmica importante. Se distribuyen unidos a proteínas, atraviesan la barrera hematoencefálica por difusión pasiva o por transportadores de aminoácidos, acumulándose en cerebro y en eritrocitos; también atraviesan la barrera placentaria. Son biotransformados por desalquilación, perdiendo el grupo orgánico. La desmetilación ocurre en riñón, hígado y heces, y la desetilación se produce en riñón, hígado y cerebro. Se eliminan por las vías biliar y renal, así como por leche y pelo, con una vida media de 70 días.

### Toxicodinámica

El mercurio es el elemento metálico que presenta mayor afinidad en medio biológico por los grupos sulfhidrilo, y en forma decreciente por otros grupos:  $\text{SH} > \text{CONH}_2 > \text{NH}_2 > \text{COOH} > \text{PO}_4^{2-}$ . Por ello, produce una masiva inhibición enzimática (glucosa-6-fosfatasa, fosfatasa alcalina, ATPasa, succinato deshidrogenasa, etc.). Los efectos dependen del compuesto concreto, y la toxicidad se incrementa con la liposolubilidad, por lo que las formas orgánicas alquílicas son más tóxicas que el mercurio elemental y las sales inorgánicas.

La primera diana es la membrana citoplásmica, a la que se unen incrementando su permeabilidad; con ello disminuyen los gradientes de concentración y eléctrico, provocando despolarización de la misma e incrementando el volumen celular. Se inhibe la ATPasa sódico-potásica y el transporte de aminoácidos.

El mercurio *metálico* por oxidación intracelular se transforma en mercurio divalente, que es la especie tóxica inmediata. Las formas iónicas de mercurio se unen a grupos sulfhidrilo, con la inhibición enzimática subsiguiente. Alteran la membrana celular, el metabolismo intermediario y, a altas dosis, producen rotura lisosómica con liberación de hidrolasas ácidas. Inducen la peroxidación lipídica y la liberación de neurotransmisores. Su capacidad diurética se debe a la interferencia en la reabsorción de sodio en los túbulos proximales por inhibición de las enzimas succinato deshidrogenasa, anhidrasa carbónica, etc.

El mercurio *organometálico* deprime la síntesis de macromoléculas, fundamentalmente de proteínas, pero también de ADN, ARN y ATP, con inhibición de enzimas glucolíticas y respiratorias, desacoplando la fosforilación oxidativa. Altera la captación de glucosa en la barrera hematoencefálica e induce la ruptura de la membrana citoplásmica. Estimula la liberación de neurotransmisores, disminuyendo la síntesis de dopamina y la sensibilidad de los receptores neuromusculares de acetilcolina. La destrucción y desnaturalización de proteínas tiene especial incidencia sobre los microtúbulos, alterando el flujo

axoplásmico. Los efectos prenatales se deben fundamentalmente a la interferencia sobre la emigración neuronal y a su actividad antimitótica.

## **Clínica**

La toxicidad del mercurio es muy diferente según la vía de absorción y el tipo de compuesto de mercurio de que se trate. Así, p. ej., el mercurio metálico es casi inofensivo por ingestión y, sin embargo, en estado de vapor su inhalación produce efectos tóxicos; las sales mercuriosas son, en general, menos peligrosas que las mercúricas; los compuestos organomercuriales son de grave toxicidad, principalmente para el SNC, mientras que los compuestos inorgánicos originan fundamentalmente efectos periféricos, al menos en los primeros estadios.

### ***Intoxicación aguda***

La ingestión del *mercurio elemental (metálico)* contenido en un termómetro clínico no se absorbe en cantidad suficiente como para producir sintomatología. Distinto caso sería si el termómetro se clavara en los tejidos, incluso en tejidos óseos, se inyectara el contenido por vía intravenosa, se produjera contacto cutáneo prolongado o se calentara el mismo y se inhalaran los vapores. En estos casos o si se ingiere mercurio elemental en grandes cantidades, se producirá sintomatología gastrointestinal, respiratoria y neurológica.

La inhalación aguda de vapores de mercurio desencadena tos, disnea, dolor torácico, hipersecreción bronquial, neumonitis, vómitos, diarreas, anorexia, astenia, escalofríos, artralgias y daño renal.

El *mercurio mercúrico*, principalmente en forma de cloruro mercúrico, produce irritación y quemaduras de piel y mucosas; tras su ingestión puede aparecer gastroenteritis hemorrágica corrosiva, con vómitos intensos, hematemesis, diarreas acuosas profusas, dolores cólicos abdominales, *shock* e insuficiencia renal aguda por necrosis tubular proximal.

La exposición prenatal a *mercurio organometálico*, especialmente metilmercurio, es teratógena y neurotóxica, originando ataxia y alteraciones mentales. La exposición postnatal produce alteraciones vasculares, respiratorias, renales y depresión del sistema nervioso; neurotoxicidad que se manifiesta, tras 16-38 días de latencia, en forma de ataxia, parestesias, disartria, signos extrapiramidales, alteraciones visuales y auditivas.

### ***Intoxicación crónica***

La intoxicación crónica más frecuente por mercurio se produce en el ambiente laboral a través de la vía inhalatoria, generalmente por mezclas de vapor

de mercurio y de mercurio mercúrico. No obstante, también se origina la intoxicación crónica por ingestión de alimentos contaminados con mercurio, principalmente pescados contaminados por metilmercurio.

En la intoxicación por *vapor de mercurio* se afecta el sistema nervioso central con el llamado eretismo mercurial, caracterizado por alteración del carácter y de la personalidad, timidez, excitabilidad, insomnio, pérdida de memoria, alucinaciones y estados maniaco-depresivos. Es típico el temblor mercurial que, comenzando en párpados, lengua y labios, se extiende a extremidades superiores e inferiores, así como al resto del cuerpo, creando disartria y ataxia. Puede alterarse el sistema nervioso periférico mediante degeneración fibrilar, principalmente de fibras sensitivas.

El órgano crítico en la exposición crónica a *mercurio mercúrico* es el riñón, donde produce una nefropatía glomerular y tubular. Como signos precoces suelen aparecer gingivitis y estomatitis acompañadas de sialorrea. Las encías están inflamadas, duelen y sangran con facilidad; se producen úlceras bucales y a veces un ribete gingival mercurial. El paciente presenta halitosis fétida, anorexia y digestiones pesadas.

En niños de 4 meses a 4 años puede presentarse una forma idiosincrática, denominada síndrome de acrodinia, caracterizada por erupción en todo el cuerpo, acrocianosis húmeda, con parestesias y dolores lancinantes, cambios del carácter, etc.

La intoxicación por *metilmercurio* (enfermedad de Minamata) en forma crónica es muy similar a la forma aguda. Tras un periodo de latencia de varios meses, aparecen efectos no específicos como malestar general, parestesias y visión borrosa, y prosigue hacia un daño limitado exclusivamente al sistema nervioso, especialmente el central.

## Diagnóstico

El diagnóstico se confirmará analizando el mercurio presente en la orina. Se considera normal si el nivel es de 0,1-6,9 µg/l. Los trabajadores expuestos no deben sobrepasar los 50 µg/l. Los síntomas suelen aparecer con más de 300 (µg/l. En suero se considera normal el rango de mercurio de 0,6-3,8 µg/l y en sangre total de 1,7-9,9 µg/l.

## Tratamiento

La ingestión del mercurio de un *termómetro* clínico no requiere tratamiento, a excepción de que se hayan ingerido también los cristales del mismo, lo que precisará tratamiento como cuerpo extraño. Si se clavara un termómetro en te-

jidos o se inyectara el mercurio por vía intravenosa, habría que valorar el grado de intoxicación y, si estuviese indicado, administrar dimercaprol (BAL).

La *ingestión de baterías en miniatura* (pilas de botón) es una fuente potencial de intoxicación, sobre todo en niños, ya que al ser atacadas por el ácido gástrico se puede liberar el mercurio de las mismas. No obstante, la cantidad de mercurio que llevan este tipo de pilas difícilmente van a dar lugar a una intoxicación mercurial.

Tras la *ingestión de mercurio mercúrico* se valorará el riesgo-beneficio de la realización de un lavado gástrico mediante soluciones proteicas (leche o agua albuminosa). Se administrará carbón activado y un catártico salino. Se hará tratamiento sintomático, manteniendo el equilibrio hidroelectrolítico, tratando el dolor, la insuficiencia renal, etc. Si se produce sintomatología sistémica de intoxicación por mercurio se administrará BAL, por vía intramuscular, a dosis de 4 mg/kg/4 h o bien 5 mg/kg como dosis de ataque, seguida de 2,5 mg/kg/8-12 h y los 9 días siguientes 2,5 mg/kg/12-24 h. En casos graves se podrá realizar diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Si se trata de una intoxicación aguda por *inhalación de vapores de mercurio* se controlará la función respiratoria; en función de la gravedad, se administrarán oxígeno, broncodilatadores, corticoides y BAL; se realizará profilaxis antibiótica.

En exposiciones *crónicas* se retirará al paciente de la fuente de exposición y se administrará d-penicilamina (que es preferible al BAL en cuadros avanzados) en dosis de 25 mg/kg/día repartidos en tres tomas, por vía oral; la dosis máxima diaria es de 2 g. En los días sucesivos se puede ir disminuyendo la dosis. Actualmente, algunos autores utilizan como quelante el ácido 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA) o el 2,3-dimercapto-l-propanosulfonato (DMPS). Se deben hacer controles analíticos repetidos y periodos de descanso del tratamiento quelante. Además de hacer tratamiento sintomático, es necesario administrar vitamina B, antiparkinsonianos, etc.

## PLOMO

### Fuentes de exposición

En el medio laboral en industrias que sueldan, pulen o reciclan objetos de plomo o con aleaciones de plomo; industrias metalúrgicas, del vidrio, pinturas, petroquímicas; cerámica, plásticos, imprentas, en la fabricación de baterías; productos químicos; exposición ambiental en lugares próximos a esas fábricas o áreas con tráfico intenso debido a la gasolina con plomo (utilizado como anti-

detonante); por contaminación de aguas que pasan por tuberías de plomo o alimentos en contacto con recipientes de cerámica vidriada o pintura con plomo; artistas de circo o teatro que utilizan maquillaje con plomo, etc.

### **Toxicocinética**

Las principales vías de entrada del plomo inorgánico son la respiratoria y la digestiva, con una absorción del 30 y 10% respectivamente. Se distribuye unido a los eritrocitos y se acumula en hueso, riñón, hígado, músculo y cerebro. Los compuestos orgánicos son biotransformados y, como mecanismo defensivo, se forman inclusiones intranucleares. La eliminación es fundamentalmente renal (76%) y gastrointestinal, pero también por pelos, uñas y leche. Su vida media es de cinco años.

### **Toxicodinámica**

El plomo altera numerosas vías metabólicas, debido a su gran capacidad para producir complejos, por unión a grupos sulfhidrilo, carboxílicos y fosfatos, y a su interacción con metales esenciales. Inhibe la ATPasa, la síntesis de ADN, ARN y proteínas, el consumo de glucosa y la respiración celular. Interfiere, además, numerosos procesos neuronales. En el saturnismo se produce anemia debido tanto a las crisis hemolíticas, que destruyen los hematíes, como a la inhibición de la síntesis del grupo hemo de la hemoglobina y a la alteración del metabolismo de las porfirinas, con acumulación de metabolitos tóxicos. La inhibición de la delta-aminolevulínico-deshidrasa (ALA-D), coproporfirinógeno-oxidasa y ferroquelatasa son específicas.

### **Clínica**

#### ***Intoxicación aguda***

Las formas organometálicas del plomo presentan mayor toxicidad aguda que los compuestos inorgánicos.

Tras la ingestión de plomo son frecuentes los síntomas gastrointestinales, como irritación de mucosas digestivas, náuseas, vómitos blanquecinos por formación de cloruro de plomo, diarreas negruzcas, por formación de sulfuro plúmbico o, bien, melénicas por hemorragia gastrointestinal. Las diarreas son seguidas, posteriormente, por estreñimiento. Además puede originar anemia, por la existencia de crisis hemolíticas, aunque es más frecuente en la intoxicación crónica.



Puede desencadenarse daño hepático e insuficiencia renal aguda con necrosis de los túbulos proximales, aminoaciduria, glucosuria y fosfatúria. Puede producirse, también, daño cerebral permanente, convulsiones, trastornos cardiorrespiratorios, bradicardia, colapso y muerte por parálisis cardíaca.

### ***Intoxicación crónica***

La intoxicación crónica se denomina saturnismo. Se caracteriza por anorexia, debilidad y pérdida de peso. A diferencia del cuadro agudo donde predominan las diarreas, en la intoxicación crónica destaca el llamado cólico saturnino, que es un cuadro de abdomen agudo, con crisis de dolor abdominal intenso y difuso, abdomen retraído y estreñimiento.

Estos pacientes suelen manifestar un sabor metálico en la boca, secundario al paso del plomo a la saliva. Debido a las técnicas diagnósticas y terapéuticas actuales, junto con una mayor higiene bucal, cada vez es menos frecuente ver a pacientes con el típico ribete de Burton en las encías; ribete que se produce por la precipitación de sulfuro de plomo, creando una pigmentación grisácea en el borde gingival de los dientes.

Se produce anemia y además, con cierta frecuencia, aparece un punteado basófilo en los glóbulos rojos por el depósito de ácidos nucleicos; actualmente ya no se considera patognomónico del saturnismo.

Las alteraciones renales plúmbicas comprenden una nefropatía tubular, reversible en niños pero no en adultos, por destrucción progresiva de células tubulares renales, y una nefropatía intersticial irreversible que se produce, principalmente, en adultos.

Todas las formas de plomo son neurotóxicas y afectan tanto al sistema nervioso central como al periférico. La encefalopatía plúmbica se presenta fundamentalmente en niños, siendo rara en adultos, y cursa con irritación, cefaleas persistentes, insomnio, alteraciones de la memoria y del carácter, e incluso convulsiones, estupor, coma y muerte. Se produce hipertensión craneana y neuritis óptica. La afectación periférica del sistema nervioso se manifiesta en forma de polineuritis, con parestesias y parálisis, principalmente de los nervios peroneos laterales y radiales. Se trata de una parálisis bilateral y simétrica de los músculos extensores de manos y pies. Existe dolor en músculos y articulaciones por acumulación de plomo en huesos. A veces se objetivan alteraciones en hormonas tiroideas, corticoideas, etc. En niños puede producir disminución en su estatura debido a disminución en la secreción de la hormona del crecimiento. Disminuyen los niveles de 1,25-dihidroxi-vitamina D. Hay aumento del nivel de las catecolaminas, hiperuricemia, etc.

En trabajadores expuestos se puede producir impotencia *coeundi*, con alteración cualitativa o cuantitativa de los espermatozoides, y embriotoxicidad.

Puede llegarse a la muerte por caquexia, coma urémico o hepático, accidente vascular cerebral, junto con hipertensión, infecciones, etc.

## Diagnóstico

Una detallada anamnesis puede orientar mucho a la hora de hacer el diagnóstico. Junto a la sintomatología del paciente y a la anemia, deben considerarse sus características laborales —que trabaje en alguna fábrica o empresa relacionada con productos que contengan plomo— y las condiciones de vida higiénico-dietética del paciente; que viva cerca de una fábrica o en ambiente con alto nivel de polución, o que su vivienda tenga tuberías de plomo, cocinen en recipientes de cerámica vidriada, etc.

La determinación de la plumbemia (nivel de plomo en sangre) tiene más interés en las intoxicaciones agudas que en las crónicas. No debe considerarse como único valor, ya que en las intoxicaciones crónicas es posible que el nivel sea bajo en sangre, pero alto en los lugares de depósito donde esté acumulado el plomo. Los niveles de plomo en sangre indican exposición reciente o exposición en un periodo de hasta 3-5 semanas. En la población normal no expuesta la concentración de plomo es de 39,7-275,7  $\mu\text{g/l}$  de sangre total. Los valores plasmáticos carecen de interés pues sólo aumentan cuando el estroma de los hematíes, donde se acumula, está saturado. Se considera que, en exposiciones recientes, no suelen producirse efectos nocivos detectables si la plumbemia es menor de 300  $\mu\text{g/l}$  para niños o menor de 400  $\mu\text{g/l}$  en adultos, considerándose intoxicación si los valores son superiores a 500  $\mu\text{g/l}$  en niños o a 700  $\mu\text{g/l}$  en adultos.

La plumburia (nivel de plomo en orina) normal es de 12-27 e incluso hasta 80  $\mu\text{g/l}$  de orina. Para estudiar a individuos expuestos de forma crónica es conveniente administrar, previamente a la recogida de la orina de 24 horas, EDTA cálcico disódico; el nivel es aceptable si es menor de 600  $\mu\text{g}$  de plomo en orina de 24 horas, y se considera intoxicación si es mayor de 2 mg. También se puede determinar la plumburia para comprobar la efectividad del tratamiento con quelantes.

El plomo inhibe la síntesis del grupo hemo por interferir en el metabolismo de las porfirinas, concretamente en el paso del ácido delta-aminolevulínico (ALA) a porfobilinógeno, inhibiendo la ácido delta-aminolevulínico deshidrasa (ALA-D) —por lo que aumentan los niveles de ALA— y el paso de coproporfobilinógeno III a coproporfobilinógeno al inhibir a la coprogenoxidasa (aumentando los niveles de coproporfirina III). La ALA-D es un marcador precoz, inversamente proporcional a la plumbemia; se considera normal si es mayor de 15 U/l y exposición elevada si es menor de 6 U/l de sangre. El ALA urinario

(ALA-U) se considera normal si es menor de 6 mg/l de orina, y aumenta cuando lo hace la plumbemia. La protoporfirina zinc eritrocitaria (ZPP) aumenta en sujetos expuestos (aunque también se incrementa en la anemia ferropénica) incluso antes de que se presenten síntomas. Es un buen marcador biológico de la recuperación. La ZPP deja de estar alterada cuando se sintetiza una nueva generación de hematíes. Su valor normal es menor de 400 µg/l o incluso hasta 1.000 µg/l.

La Unión Europea ha establecido como valor límite, en trabajadores expuestos a plomo, una plumbemia de 700 µg/l de sangre. Se admite también como normal una plumbemia comprendida entre 700 y 800 µg/l siempre que los índices de ALA-U permanezcan inferiores a 20 mg/g de creatinina, los de ZPP menores de 20 (µg/g de hemoglobina, o los de ALA-D superiores a 6 U/l. Si se midiera sólo el ALA-U se consideraría como límite 20 mg/g de creatinina.

Por otra parte, puede ser necesario establecer un diagnóstico diferencial con otras patologías; p. ej., cierto tipo de polineuropatías o encefalopatías, con otras causas de abdomen agudo, anemias, diferentes afecciones gastrointestinales, alteraciones renales, etc.

## Tratamiento

Extremar las medidas preventivas para evitar la exposición en el futuro, tanto en el trabajo, en fábricas relacionadas con el plomo, como utilizando gasolinillas sin plomo, tuberías que no sean de plomo, recipientes para los alimentos que no sean de cerámica vidriada y pinturas que no contengan plomo, entre otros.

En casos de intoxicación aguda por *ingestión* se procederá a la evacuación mediante el lavado gástrico; se administrará carbón activo y un laxante salino del tipo sulfato sódico.

El tratamiento quelante que se suele utilizar, siempre y cuando el paciente no presente alteraciones renales, es el EDTA calcico disódico a dosis de 2 g al día, diluido en un litro de suero glucosado al 5%, durante 5 días, para seguir con 1 g dos veces en semana, hasta la total recuperación del intoxicado. Otra pauta de tratamiento es administrar 50 mg/kg/día durante 7 días. En casos graves se recomienda administrar previamente al EDTA Ca Na<sub>2</sub> (cuatro horas antes) una dosis de 4 mg/kg, por vía intramuscular profunda, de dimercaprol (BAL).

En casos de encefalopatía saturnina se administrará simultáneamente EDTA y BAL. El BAL extrae el plomo acumulado en los depósitos del sistema nervioso central; el EDTA Ca Na<sub>2</sub> quela el plomo de la sangre, pero no el de los depósitos. La dosis de BAL será: 3-5 mg/kg, vía intramuscular, cada 4 horas

durante 2 días, después cada 4-6 horas otros 2 días, después cada 6-8 horas 2 días y finalmente cada 8-12 horas durante 2 días. Cuando se administra el quelante desciende la plumbemia al principio, pero, al haber una redistribución del plomo que está en los depósitos y pasar a la sangre, seguidamente se produce una elevación de la plumbemia que volverá a descender si se continúa con el tratamiento.

Como segunda elección se puede utilizar D-penicilamina: 1 g/día (250 mg cuatro veces al día) durante varias semanas o, bien, hasta 40 mg/kg/día. La D-penicilamina está contraindicada en pacientes alérgicos a la penicilina. Recientemente, algunos autores utilizan como quelante el ácido dimercaptosuccínico (DMSA). La dosis pediátrica inicial de DMSA es de 10 mg/kg, vía oral, cada 8 horas durante 5 días, después cada 12 horas durante 2 semanas.

Junto al quelante se debe mantener una diuresis forzada precoz para prevenir la insuficiencia renal y para eliminar el complejo antídoto-plomo. En caso de que disminuya el flujo urinario debe hacerse hemodiálisis o diálisis peritoneal precoz; si hay gran hemolisis se realizará plasmaféresis.

Para tratar los cólicos saturninos se administra clorpromazina. Controlar la respiración y demás constantes y hacer tratamiento sintomático. Tratar el edema cerebral con ventilación, manitol y dexametasona, y para las convulsiones administrar diazepam.

En casos de *inhalación* se procederá a separar al paciente de la fuente de exposición. El tratamiento quelante y sintomático que se precisa es igual que en la intoxicación por vía digestiva.

Aunque algunos autores lo recomienden, la *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA), de Estados Unidos, desaconseja la administración profiláctica de quelantes en *trabajadores laboralmente expuestos* al plomo. Además, la Unión Europea lo considera, médica y moralmente, inaceptable, debido a que pueden ser nefrotóxicos si se utilizan durante un periodo de tiempo prolongado.

## TALIO

### Fuentes de exposición

Se utiliza o se ha utilizado en rodenticidas y plaguicidas; en la fabricación de vidrios, lentes, joyas, cemento, depilatorios, metalurgia, etc.

## **Toxicocinética**

Se absorbe de forma rápida y completa por vía oral, inhalatoria y dérmica. Se distribuye bien y se concentra, principalmente, en riñón, glándulas salivares, células sanguíneas y folículos pilosos. Se elimina lentamente a través de saliva, orina, bilis y heces, y además por pelos y leche. En orina se puede detectar varios días después de la exposición ya que su vida media es de 3,3 días.

## **Toxicodinámica**

El talio es el catión acumulable más tóxico y es un ejemplo típico de tóxico de tipo metabólico. Por su similitud con el  $K^+$ , atraviesa las membranas y lo sustituye. Inhibe la ATPasa sódico-potásica, la síntesis proteica, el ciclo de los ácidos tricarbónicos y desacopla la fosforilación oxidativa. Reacciona con la riboflavina formando complejos insolubles que provocan déficit de vitamina B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>. Disminuye la disponibilidad de nucleótidos y energía e incrementa la peroxidación lipídica con destrucción de neurotransmisores.

## **Clínica**

### ***Intoxicación aguda***

Los síntomas pueden retrasarse 12-24 h y alcanzar el pico máximo a la segunda o tercera semana. Se caracteriza por un cuadro de gastroenteritis aguda con náuseas, vómitos y diarreas, deshidratación, hemorragias digestivas y sialorrea.

En la fase aguda puede aparecer hipocalcemia. Entre el primero y el quinto día aparecen alteraciones neurológicas que se manifiestan en forma de parestesias y mialgias en extremidades, sensación de quemadura, neuropatía sensitivo-motora periférica distal que comienza en miembros inferiores (suele ser simétrica y ascendente) y puede llevar al paciente a la muerte en pocos días. Insomnio, temblores, convulsiones, cefalea, alucinaciones, delirios, ataxia, demencia, psicosis y confusión mental. Por alteración de diferentes nervios puede producirse ptosis palpebral, fenómenos acústicos, neuritis óptica, ceguera, etc., según sea el nervio afectado. El pelo se va cayendo hasta producir alopecia en dos o tres semanas. La saliva se hace espesa, desaparece la sudoración y se produce estreñimiento al hacerse compacto el bolo fecal. Pueden aparecer insuficiencia hepatorenal, trastornos cardiocirculatorios, depresión medular, etc. Puede producirse la muerte por parálisis respiratoria, insuficiencia cardio-respiratoria o renal.

### **Intoxicación crónica**

La taliotoxicosis se caracteriza por alopecia, acné, parálisis por degeneración axonal sensorial retrógrada, ataxia, hipotonía, trastornos cardiovasculares, necrosis tubular renal, hialinización glomerular, proteinuria, cilindruria y oliguria; oligospermia o azoospermia, amenorrea, gastroenteritis, edema pulmonar. Se trata de un producto teratogénico.

### **Diagnóstico**

A través de la anamnesis se hará el diagnóstico de sospecha, ya que el propio paciente suele referir el contacto con el tóxico. En casos de intentos de homicidio es muy difícil diagnosticarlo sin un análisis químico-toxicológico, debido a que el talio carece de olor, color y sabor. Con radiografía simple de abdomen se puede visualizar el talio ingerido ya que es radioopaco. En las intoxicaciones crónicas los síntomas pueden ser inespecíficos y no haber sospecha de ello hasta que aparecen la alopecia, las alteraciones renales o las neurológicas. Se puede detectar talio en orina durante semanas tras la exposición. En condiciones normales la concentración de talio es de 0,15-0,63 e incluso hasta 5 µg/l de sangre (en algunos casos se puede dar como normal hasta 80 µg/l de sangre) y de 0,07-0,7-2 µg/l de orina. Las concentraciones halladas en personas que viven en las proximidades de fábricas de cemento pueden ser de 5 µg/l de orina. Se considera que hay intoxicación grave si se excretan más de 10 mg de talio en la orina de 24 h. Hay casos publicados en los que la concentración letal fue de 500-11.000 µg/l de sangre y 1.700-11.000 µg/l de orina.

### **Tratamiento**

Tras la *ingestión* aguda se procederá a la evacuación gástrica mediante inducción de la emesis o el lavado gástrico con carbón activado. Posteriormente se administrará carbón activo y un laxante salino. Se monitorizará la función cardíaca, renal y hepática. Se aportarán fluidos. En caso necesario se realizará diuresis forzada, hemodiálisis o hemoperfusión. Se hará tratamiento sintomático, corrigiendo la hipocalcemia y reponiendo sangre si hay *shock* hipovolémico debido a las hemorragias gastrointestinales. Se realizará fisioterapia precoz, junto con administración de vitamina B, para prevenir y tratar la polineuropatía. Se hará tratamiento psiquiátrico, etc.

Antes se utilizaba dietilditiocarbamato, cloruro potásico u otros agentes en la intoxicación por talio, pero actualmente se considera que pueden ser peligrosos. Algunos autores recomiendan el azul de Prusia, pero la *Food and Drug*

Administración americana (FDA) no lo ha aprobado ya que favorece el paso de talio al encéfalo y, además, puede ser sustituido por carbón activado que es tanto o más efectivo cuando se utiliza de forma repetida.

Si la intoxicación es por *vía inhalatorio* se apartará al paciente de la fuente de exposición y se monitorizará la función respiratoria, administrando oxígeno humidificado al 100% con ventilación en caso necesario.

Si el contacto es por *vía dérmica* se lavará la piel con agua abundante y jabón.

## BIBLIOGRAFÍA

- ACGIH. *Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices*. Cincinnati, Am Conference Govt Inf Hyg, 1993.
- Aitio A, Aro A, Jarvisalo J *et al*. *Trace elements in health and disease*. Bath. The Royal Society of Chemistry, 1991.
- Baselt RC, Cravey RH. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. 4.<sup>a</sup> ed. California: Chemical Toxicology Institute, 1995.
- Blum K, Manzo L. *Neurotoxicology*. New York, M. Dekker, 1985.
- CEE. *Directiva 82/605/CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con una exposición al plomo metálico y sus compuestos iónicos durante el trabajo (primera Directiva particular con arreglo al artículo 8 de la Directiva 80/1107/CEE)*. DOCE núm. L 247/12, 26-35, 1982.
- Chappuis P. *Les oligoelements en medecine et biologie*. París, Lavosier, 1991.
- Córdoba D (ed.). *Toxicología*. 3.<sup>a</sup> ed. Colombia, Medellín, 1996.
- Dayan AD, Hertel RF, Heseltine E *et al*. *Immunotoxicity of metais and immunotoxicology*. New York, Plenum Press, 1990.
- De Liñán C. *Vademécum de productos fitosanitarios y nutricionales*. 13.<sup>a</sup> ed. Barcelona, Du Pont Ibérica, 1997.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. Nueva York, Elsevier, 1988.
- Elsenhans B, Forth W, Schümann K. *Metal-metal interactions*. Gütersloh, Bertelsmann Foundation Publishers, 1993.
- Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB. *Handbook on the toxicology of metais*. 2.<sup>a</sup> ed. Amsterdam, Elsevier, 1986.
- Haddad LM, Winchester JF(eds.). *Clinical management of poisoning and drugoverdose*. 2.<sup>a</sup> ed. Philadelphia, Saunders Company, 1990.
- Grandjean P. *Trace elements in human health and disease*. Environmental Health 26. Copenhagen, World Health Organization, 1987.
- Haguenoer JM, Furon D. *Toxicologie et hygiène industrielles*. Tomo II: *Les derives minéraux*. París, Lavoisier. Technique et Documentation, 1982.
- Hayes JA. Metal toxicity. En: Marques JK (ed.). *A guide to general toxicology*. 2.<sup>a</sup> ed. Basel, Karger, 1989.

- Hayes WJ, Laws ER. *Handbook of pesticide toxicology*. San Diego, Academic Press, Volume, 1-3, 1991.
- IARC. *Evaluation of carcinogenic risks to humans*. Lion, 1993.
- Kosnett MJ. *Unanswered questions on metal chelation*. *Clinical Toxicology*, 1992, 30: 529-547.
- López-Artíguez M, Repetto M. Estado actual de la toxicología del cadmio. En: Repetto M (ed.). *Toxicología avanzada*. Madrid, Díaz de Santos, 1995, 393-423.
- López-Artíguez M, Grilo A, Martínez D *et al*. Mercury and methylmercury in population risks groups on the atlantic coast of Southern Spain. *Arch Environ Contam Toxicol* 1994; 27: 415-419.
- López-Artíguez M, Soria ML, Carnean A *et al*. Cadmium in the diet of the local population of Sevilla (Spain). *Bull Environ Contam Toxicol* 1993; 50: 417-424.
- Luckey TD, Venugopal B. *Metal toxicity in mammals. Physiologic and chemical basis for metal toxicity*. New York, Plenum Press, 1911.
- Marruecos L, Nogué S, Nolla J. *Toxicología clínica*. Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, 1993.
- Menéndez M. *Toxicología de los metales*. En: II Simposium de higiene industrial. Madrid, Fund Mapire, 1979, 63-118.
- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P *et al*. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. A study of 46 elements in urine, blood and serum of healthy Italian subjects. *Sci Total Environ* 1990; 95: 89-105.
- Monteagudo FS, Cassidy MJ, Folb PI. Recent developments in aluminium toxicology. *Med Toxicol* 1989; 4: 1-16.
- Nordberg GF. *Effects and dose-response relationship of toxic metals*. Amsterdam, Ed. Elsevier, 1976.
- Prasad A. *Essential and toxic trace elements in human health and disease. Current topics in nutrition and disease*. Vol 18. Nueva York, Alan Liss Inc, 1988.
- Repetto G, Sanz P, Repetto M. In vitro effects of mercuric chloride and methylmercury chloride on neuroblastoma cells. *Toxic In Vitro* 1993; 7: 353-357.
- Repetto G, Sanz P. Neutral reuptake, cellular growth and lysosomal function: In vitro effects of 24 metals. *ATLA* 1993; 21: 501-507.
- Repetto G, Sanz P, Repetto M. In vitro effects of thallium on mouse neuroblastoma cells. *Toxicol In Vitro* 1994; 8: 609-611.
- Repetto G, Sanz P, Repetto M. Comparative in vitro effects of sodium arsenite and sodium arsenate on neuroblastoma cells. *Toxicology* 1994; 92: 143-153.
- Repetto M. *Toxicología fundamental*. 3.<sup>a</sup> ed. Madrid, Díaz de Santos, 1997.
- Sánchez-Uría JE. La especiación metálica en muestras medioambientales. *Química e Industria* 1994; 41 (2): 111-120.
- Seiler HG, Sigel H, Sigel A. *Handbook on toxicity of inorganic compounds*. New York, Dekker Inc, 1988, 1069.
- Soria ML, Repetto G, Repetto M. Revisión general de la toxicología de los metales. En: Repetto M (ed.). *Toxicología avanzada*. Madrid, Díaz de Santos, 1995, 293-358.
- Soria ML, Repetto M. Estado actual de la toxicología del mercurio. En: Repetto M (ed.). *Toxicología avanzada*, Madrid, Díaz de Santos, 1995, 359-392.



- Soria ML, Sanz P, Martínez D *et al.* Total mercury and methylmercury in hair, maternal and umbilical blood, and placenta from women in the Seville área. *Bull Environ Contam Toxicol*, 1992; 48: 494-501.
- Spencer PS, Schaumburg HH. *Experimental and clinical neurotoxicology*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1980.
- Stokinger HE. *The métais*. En: Clayton GD, Clayton FE (eds.). *Patty's industrial hygiene and toxicology*. Volume 2A. *Toxicology*. 3.<sup>a</sup>ed. New York, Wiley J & Son, 1981, 1493-2060.
- Venugopal B, Luckey TD. *Chemical toxicity of metal in mammals. Metal Toxicity in Mammals. Chemical toxicity of métais and metalloids*. New York, Plenum Press, 1978.
- Vercruysse A. *Hazardous métais in human toxicology*. Amsterdam, Elsevier, 1984.



# ***Accidentes con materias peligrosas: normas de actuación***

ARRIÓLA A, MORENO E

Existen varios miles de productos químicos conocidos por el hombre, de los cuales un alto porcentaje son considerados peligrosos. Por otra parte, muchos de ellos son conocidos por diferentes nombres, lo que hace complicada la búsqueda de información sobre ellos cuando ésta debe realizarse en situaciones de emergencia.

Las estadísticas reflejan que el mayor número de incidentes con materias peligrosas se producen dentro del campo del fuel, gasolinas, gasoil, etc. Sin embargo, la información disponible sobre incidentes con otros productos químicos no siempre es coincidente. Una de las encuestas más fiables es la realizada en 1985 por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de Estados Unidos sobre los materiales peligrosos. Este estudio se realizó sobre 6.928 incidentes en todo Estados Unidos, en los que estaban involucrados productos químicos diferentes del fuel, estableciéndose los resultados que se presentan en la Tabla 19.1.

Quizá el dato más útil de este estudio fue la obtención de la relación de los productos con más frecuencia envueltos en los 6.928 incidentes: el 48,6% de

**Tabla 19.1.** Localización de siniestros con materias peligrosas diferentes del fuel

74,8% Incidentes en planta	20,7% Almacenamiento
	19,4% Válvulas y tuberías
	14,1 % Proceso 17,9%
	Desconocido 27,8% Otro
25,2% Incidentes en tránsito	54,5% Carretera
	14,1% Ferrocarril
	3,8% Agua
	3,1% Pipeline
	24,5% Otro

los incidentes implicaba sólo a 10 productos químicos (Tabla 19.2). De los 6.928 incidentes, 468 produjeron lesiones al hombre o la muerte. Los mismos 10 productos químicos anteriores fueron responsables del 35,7% de los incidentes con muertos y heridos, aunque no con la misma proporción con la que ocurrían (Tabla 19.3).

La problemática del transporte y almacenaje de productos químicos peligrosos, relacionados con la seguridad y prevención de sus accidentes preocupa a todos los países desarrollados. Así, y en lo que se refiere al transporte de productos químicos peligrosos, en Europa rige la reglamentación ADR, que recoge la normativa que deben cumplir todos los vehículos que transportan estos productos y que incluye, entre otros temas, los requisitos a los que deben atenerse las cisternas y contenedores, los tipos de paneles y etiquetas de peligro y la documentación que debe acompañar al transporte. En el Estado español el transporte de estos productos se rige por la reglamentación TPC, que es muy similar al ADR, aunque más estricta en sus exigencias.

Las instalaciones fijas de almacenamiento de estos productos se deben adaptar a las normas que, sobre esta materia, dictan los órganos competentes de las distintas Administraciones y que recogen las condiciones de seguridad con las que deben estar dotados estos almacenamientos, así como las características mecánicas de los depósitos y las pruebas a las que deben ser sometidos.

Con esta pequeña introducción queremos señalar que el intentar contemplar, inicialmente, el amplio abanico de posibilidades que se pueden dar en una emergencia es un esfuerzo, además de arduo, inútil; ya no sólo por las propias características específicas de los productos químicos peligrosos involucrados, sino también por el amplio espectro de situaciones modificadoras que hacen de cada emergencia una situación única y, podríamos decir, irrepetible.

**Tabla 19.2.** Productos químicos implicados con más frecuencia

---

23% PCB, bifenilos policlorados
6,5% Ácido sulfúrico
3,7% Amoniaco
3,5% Cloro
3,1 % Ácido clorhídrico
2,6% Hidróxido sódico
1,7% Metanol
1,7% Tolueno
1,4% Ácido nítrico
1,4% Cloruro de metilo

---

**Tabla 19.3.** Accidentes con materiales peligrosos con repercusión sobre personas

---

9,6% Cloro
6,8% Amoniaco
5,6% Ácido clorhídrico
4,7% Ácido sulfúrico
2,8% PCB, policlorobifenilos
2,4% Tolueno
1,9% Hidróxido sódico
1,5% Ácido nítrico
0,4% Metanol
0,1 % Cloruro de metilo

---

La búsqueda de elementos comunes en cuanto a los productos implicados, las situaciones, riesgos asociados, etc., permite su clasificación, comprensión y análisis. Esto permite una planificación de la respuesta, atendiendo a la mayor probabilidad de que una situación se produzca. Sin embargo, en toda emergencia existen una serie de normas de actuación comunes que son las que permitirán una respuesta eficaz, planificada o no.

## **CLASIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS QUÍMICOS PELIGROSOS E IDENTIFICACIÓN DE LOS MISMOS**

Las materias peligrosas han sido clasificadas, atendiendo a sus características como generadoras de riesgo-accidente, por varios organismos internacionales y nacionales.

Consideramos, por su interés práctico, las clasificaciones siguientes:

- Clasificación según Naciones Unidas (ONU).
- Clasificación según el Acuerdo Europeo sobre Transporte Internacional de Mercancías Peligrosas por carretera (en lo sucesivo ADR), que es la misma clasificación que la del Reglamento Nacional de Transporte de Mercancías Peligrosas por carretera (en lo sucesivo TPC).
- Clasificación según el Reglamento Internacional sobre Transporte de Mercancías Peligrosas por ferrocarril (en lo sucesivo RID), que es la misma clasificación que la del Reglamento Nacional de Transporte de Mercancías Peligrosas por ferrocarril (en lo sucesivo TPF).

— Clasificación según el anexo IV del Real Decreto 886/88 sobre Prevención de Accidentes Mayores en determinadas actividades industriales.

## Clasificación

La clasificación más destacable, dentro de las distintas clasificaciones usuales de los productos peligrosos, es la preparada por el grupo de expertos de la ONU, que ha servido de base a la mayoría de los reglamentos de la Unión Europea a pesar de su carácter no obligatorio, sino de recomendación.

La clasificación que la ONU hace de los productos peligrosos es, de forma sucinta, la siguiente:

CLASE 1. *Sustancias y objetos explosivos.*

CLASE 2. *Gases comprimidos, licuados o disueltos a presión.*

En este grupo se incluyen los GLP (propano, butano), los gases tóxicos licuados a presión (cloro, amoníaco anhidro), gases diluidos a presión (amoníaco) y gases licuados a temperaturas muy bajas (oxígeno líquido).

CLASE 3. *Líquidos inflamables.*

Como ejemplos se pueden citar la gasolina, gasoil y keroseno entre otros muchos.

CLASE 4. *Sólidos inflamables, sustancias que presentan riesgo de combustión espontánea y elementos que en contacto con el agua desprenden gases inflamables.*

Como ejemplos del primer grupo se pueden citar la madera, serrín, azufre, etc. En el segundo grupo podemos encontrar sustancias como el fósforo blanco, los hidruros de litio y sodio, etc. Entre los que integran el tercer grupo podemos aludir a productos como sodio, potasio y carburo de calcio.

CLASE 5. *Sustancias comburentes y peróxidos orgánicos.*

Entre los primeros se pueden citar los percloratos, cloratos, peróxido de hidrógeno, etc., y entre los segundos el peróxido de butilo terciario, la ciclohexanona y muchos otros peróxidos orgánicos.

CLASE 6. *Sustancias tóxicas y sustancias infecciosas.*

Sustancias venenosas (tóxicas): son sustancias que pueden causar la muerte o lesiones graves o pueden producir efectos perjudiciales para la salud del ser humano si se ingieren, inhalan o entran en contacto con la piel. Sustancias infecciosas: sustancias que contienen microorganismos patógenos, que pueden causar enfermedades en los animales y/o en el hombre.

CLASE 7. *Sustancias radiactivas.*

Son todas aquellas cuya actividad específica es superior a 0,002 microcurios por gramo.

### CLASE 8. *Sustancias corrosivas.*

Son sustancias que, por su acción química, causan lesiones graves a los tejidos vivos con los que entran en contacto o que, si se produce un escape, pueden causar daños de consideración a otras mercancías o a los medios de transporte, o incluso destruirlos, pudiendo asimismo provocar otros riesgos.

Como ejemplos de estas sustancias se pueden enumerar los siguientes: ácidos sulfúrico, nítrico y clorhídrico; las disoluciones de hidróxido sódico y potásico, hipoclorito sódico, etc.

### CLASE 9. *Sustancias peligrosas varias.*

Son sustancias que, durante el transporte, presentan un riesgo distinto al de las demás clases.

## Identificación

En Europa la identificación más frecuente de las sustancias incluidas en las clases anteriores, así como la de los peligros inherentes a ellas, se hace mediante paneles y etiquetas de peligro.

Los paneles de peligro son rectángulos de color naranja divididos en dos franjas mediante una línea horizontal. En la parte superior viene indicado el código de peligro mediante dos o tres cifras, indicando la primera de ellas el peligro principal, y la segunda y tercera los peligros subsidiarios. En la parte inferior del panel aparece un número de cuatro cifras correspondiente al número ONU específico para cada producto (Figura 19.1).

Las etiquetas de peligro son rombos que indican gráficamente el peligro inherente al tipo de materia transportado y pueden ser de varios colores (Figura 19.2).

Tanto los paneles como las etiquetas deben ir en la parte posterior y en los laterales de las cisternas y siempre en lugares bien visibles.

Otros códigos de identificación son el código HAZCHEM y el NFPA o del diamante (Figuras 19.3 y 19.4).

## FORMAS DE TRANSPORTE Y ALMACENAJE DE LOS PRODUCTOS QUÍMICOS PELIGROSOS

Los productos químicos peligrosos se transportan tanto por carretera como por ferrocarril. Por Real Decreto 387/1996, de 1 de marzo, se aprobó la Directriz Básica de Planificación de Protección Civil ante el riesgo de accidentes en los transportes de mercancías peligrosas por carretera y ferrocarril.



### CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN DE MATERIA

N.º ONU Número de cuatro cifras asignado oficialmente en el TPC (España) y el ADR (Europa) a cada producto. En la ficha están relacionados correlativamente.

### CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO

LA PRIMERA CIFRA INDICA EL PELIGRO PRINCIPAL

- 2 Gas.
- 3 Líquido inflamable.
- 4 Sólido inflamable.
- 5 Materia comburente o peróxido orgánico.
- 6 Materia tóxica.
- 8 Materia corrosiva.

LA SEGUNDA Y TERCERA CIFRAS INDICAN LOS PELIGROS SUBSIDIARIOS

- 0 Carece de significación.
- 1 Explosión.
- 2 Emanación de gas.
- 3 Inflamable.
- 5 Propiedades comburentes.
- 6 Toxicidad.
- 8 Corrosividad.
- 9 Peligro de reacción violenta resultante de la descomposición espontánea o de polimeración.

CIFRAS REPETIDAS INDICAN UNA INTENSIFICACIÓN DEL PELIGRO EXCEPTO: 22.: GAS REFRIGERADO

LA LETRA X INDICA LA PROHIBICIÓN ABSOLUTA DE ECHAR AGUA SOBRE EL PRODUCTO

**Figura 19.1.** Paneles de peligro.

Los continentes más usuales de los productos químicos peligrosos son los siguientes:

- En el transporte: cisternas, contenedores, botellas, bidones.
- En el almacenaje: depósitos horizontales, depósitos verticales, esferas, bidones, botellas.





**Figura 19.2.** Etiquétasele peligro.

Tal como ya se ha indicado, los recipientes usados en el transporte de productos peligrosos están regulados por el reglamento TPC (carretera) y TPF (ferrocarril), y los destinados a almacenajes están sujetos a las normas que a tal efecto dictan las Delegaciones de Industria.

## RIESGOS INHERENTES AL TRANSPORTE Y ALMACENAJE DE PRODUCTOS QUÍMICOS PELIGROSOS

### Transporte

En el transporte de productos peligrosos se han establecido cinco categorías de accidente en función del daño causado al medio de transporte.

Estas categorías son las siguientes:



# CÓDIGO HAZCHEM

CODIGO HAZCHEM	ETIQUETA DE PELIGRO
CODIGO DE MATERIAS	
ASESORAMIENTO TECNICO	HAZING

## CODIFICACIÓN DE MEDIOS A UTILIZAR Y PRECAUCIONES A ADOPTAR

### PRIMER DÍGITO

- 1 CHORRO SÓLIDO
- 2 NIEBLA
- 3 ESPUMA
- 4 AGENTES SECOS

### NOTAS GUÍA

#### NIEBLA

En ausencia de equipo de niebla, se puede utilizar agua pulverizada.

#### AGENTES SECOS

Prohibido poner agua en contacto con el producto desgranado, por muy alto riesgo.

#### V

Posibilidad de reacción violenta y/o explosión.

#### TOTAL

Traje de protección total del cuerpo con AR.

#### AR

Aparato respiratorio y guantes protectores.

#### DILUIR

Lavar minuciosamente con agua abundante y secar bien.

P	V	TOTAL	DILUIR
R			
S	V	AR	
S		AR SOLO CON FUEGO	
T		AR	CONTENER
T		AR SOLO CON FUEGO	
W	V	TOTAL	
X			
Y	V	AR	CONTENER
Y		AR SOLO CON FUEGO	
Z		AR	
Z		AR SOLO CON FUEGO	

E	Considerar EVACUACIÓN
---	-----------------------

### CONTENER

Prevenir, en todos los casos, que las fugas del producto fluyan hacia desagües (alcantarillas, etc.) y cursos de agua (ríos, pantanos, playas, etc.)

### EVACUACIÓN

Esto es lo más importante, con absoluta prioridad. En caso de duda: EVACUACIÓN INMEDIATA de toda la zona de influencia, comunicándolo a S.O.S. DEIAK.

### PANEL DE IDENTIFICACIÓN

4WE	ETIQUETA DE PELIGRO
1831	
SPECIALIST ADVICE	HAZING
NORTHWOOD 26923	

Figura 19.3.



# CÓDIGO NFPA



## CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN DEL DIAMANTE

- N.º Cuadro izquierdo azul SALUD
- N.º Cuadro derecho amarillo REACTIVIDAD
- N.º Cuadro superior rojo INFLAMABILIDAD
- N.º Cuadro inferior blanco INFORMACIÓN ESP.

## CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO

### CÓDIGO DE RIESGO CONTRA LA SALUD

- 0 Como material corriente.
- 1 Ligeramente peligroso.
- 2 Peligroso. Utilizar aparato para respirar.
- 3 Extremadamente peligroso. Usar vestimentas totalmente protectoras.
- 4 Demasiado peligroso que penetre vapor o líquido.

### CÓDIGO DE RIESGO DE INFLAMABILIDAD

- 0 Materiales que no arden.
- 1 Deben precalentarse para arder.
- 2 Entra en ignición al calentarse moderadamente.
- 3 Entra en ignición a temperaturas normales.
- 4 Extremadamente inflamable.

### CÓDIGO RIESGO DE REACTIVIDAD

- 0 Estable normalmente.
- 1 Inestable si se calienta. Tome precauciones normales.
- 2 Posibilidad de cambio químico violento. Utilice mangueras a distancia.
- 3 Puede detonar por fuerte golpe o calor. Utilice monitores detrás de las barreras resistentes a explosión.
- 4 Puede detonar. Evacue la zona si los materiales están expuestos al fuego.

### CÓDIGO RIESGO INFORMACIÓN ESPECIAL

- 0 W no se utiliza con reactividad 0.
- 1 Los materiales pueden reaccionar al contacto con el agua.
- 2 Los materiales reaccionan de forma violenta al contacto con el agua.
- 3 Los materiales explotan al contacto con el agua.
- 4 W no se utiliza con el riesgo de reactividad 4.



EVITE LA UTILIZACIÓN DE AGUA



RADIATIVO



OXIDANTE

Figura 19.4.

- Tipo 1: Avería o accidente. El vehículo no puede continuar la marcha. El continente y el contenido están en perfecto estado.
- Tipo 2: Como consecuencia de un accidente el continente ha sufrido desperfectos, pero no existe fuga o derrame del contenido.
- Tipo 3: Como consecuencia de un accidente el continente ha sufrido desperfectos y existe fuga o derrame del contenido.
- Tipo 4: Como consecuencia de un accidente existen daños o incendio en el continente y fuga encendida en el contenido.
- Tipo 5: Como consecuencia de un accidente el continente y su contenido han hecho explosión.

Los riesgos inherentes a estas categorías de accidente (especialmente a las TPC-3, TPC-4 y TPC-5) dependerán de los productos transportados y de la peligrosidad de los mismos.

Así, p. ej., siempre será menos peligroso un TPC-3 en una cisterna que porte gasoil que en una que transporte cloro licuado, ya que este elemento en contacto con la atmósfera se vaporiza rápidamente formando una nube de gas altamente tóxico que puede afectar a áreas muy importantes, dependiendo del tamaño de la fuga y de las condiciones atmosféricas.

A continuación se pormenorizan someramente los riesgos inherentes a cada una de las nueve clases en las que se han clasificado los productos peligrosos.

### ***Riesgos inherentes a la clase 1: sustancias y objetos explosivos***

Clasificados en orden creciente de importancia, estos riesgos son:

1. Parada por avería.
2. Caída de la carga fuera del vehículo.
3. Vuelco o choque del vehículo.
4. Incendio.
5. Explosión de la carga.

Algunos de estos riesgos pueden ser tan importantes que las medidas de seguridad tienden más a evitar su ocurrencia que a paliar sus efectos. Por ello estos productos se transportan en camiones o furgonetas con caja cerrada y reforzada, y en el caso de cubrir grandes distancias o en climas cálidos van refrigerados.

***Riesgos inherentes a la clase 2: gases comprimidos, licuados o disueltos a presión***

La gran cantidad de productos que agrupa esta clase hace que los riesgos inherentes a ellos sean muy diversos; por tanto, nos vamos a limitar a señalar los más significativos que son, principalmente, los GLP, los gases tóxicos licuados y los gases diluidos a presión.

En lo que se refiere a los GLP (propano, butano), un aporte externo de calor, como puede ser un incendio en la cabina del camión, incrementaría extraordinariamente la presión interna del recipiente, pudiendo provocar el estallido del mismo. Un caso aparte, por su peligrosidad, es la BLEVE (acrónimo de la expresión inglesa «Boiling Liquid Expanding Vapor Explosión»): estallido producido por calentamiento externo de un recipiente que contiene un líquido a presión, al perder bruscamente resistencia mecánica y estanqueidad el material de la pared. El estallido es particularmente violento, pues al estar el líquido interior muy sobrecalentado, se produce su ebullición a partir de la nucleación homogénea instantánea de una gran parte del mismo, pudiendo ser sus consecuencias imprevisibles.

En los casos de gases tóxicos licuados a presión, aunque no estén libres de los accidentes anteriores en determinadas condiciones, la mayor peligrosidad está en la fuga al exterior de estos productos por rotura de la cisterna porque, tal como se ha indicado con anterioridad, al interactuar con la atmósfera se produce una rápida evaporación con la consiguiente formación de una nube tóxica.

Los gases diluidos a presión presentan los mismos peligros que los licuados, pero con consecuencias menores.

***Riesgos inherentes a las clases 3 y 4: líquidos inflamables y sólidos inflamables, sustancias que presentan riesgo de combustión espontánea y sustancias que en contacto con el agua desprenden gases inflamables***

El riesgo principal de los productos pertenecientes a estas dos clases es el de la inflamabilidad, aunque alguno de ellos pueda presentar otros tipos de riesgos como toxicidad, corrosividad, etc.

En estas clases, y aun siendo todos ellos productos inflamables, la peligrosidad varía mucho desde el bajo riesgo de los sólidos hasta el grave de los espontáneamente inflamables y de los líquidos, que pueden ser:

- Muy inflamables (óxido de propileno, acrilonitrilo, etc.).
- De inflamabilidad media (gasolina, benceno, alcohol etílico, etc.).
- Poco inflamables (gasóleo, keroseno, estireno, etc.).

Además de todo lo anterior están los productos que desprenden gases inflamables al contacto con el agua y que deberán ser objeto de un cuidado y prevención especiales, sobre todo en caso de incendio.

### ***Riesgos inherentes a la clase 5: sustancias comburentes y peróxidos orgánicos***

De las características de estas materias comburentes, y a veces también combustibles, imana que lo más peligroso de ellas sea que se vean envueltas en un incendio, aunque no ardiesen en un principio, ya que pueden incrementar extraordinariamente los fuegos o producir explosiones.

### ***Riesgos inherentes a la clase 6: sustancias tóxicas y sustancias infecciosas***

Los productos pertenecientes a esta clase, en caso de extravasación (por fuego, derrame, etc.), pueden entrar en contacto con el cuerpo humano y dar lugar a lesiones que varían desde ligeras irritaciones, en los casos más leves, hasta cuadros letales.

Si hay contaminación de aguas potables, la situación puede adquirir gravísimas consecuencias.

El principal problema puede derivarse de la inhalación de vapores o gases que conlleva un difícil control de la situación. En caso de que este accidente se produzca en zonas urbanas el riesgo es todavía mayor, pudiendo requerir evacuaciones, salvamentos y otras actuaciones cuya envergadura dependerá del grado de toxicidad del producto, cantidad vertida, condiciones climatológicas y población expuesta.

### ***Riesgos inherentes a la clase 7: sustancias radiactivas***

La radiactividad, al no ser detectable por los sentidos humanos, precisa utilizar aparatos para indentificarla y medirla. Por esto se comprende que las normas de seguridad en este tipo de transporte se basen sobre todo en prevenir el accidente. Para ello hay que contener adecuadamente el material y dotar a sus recipientes de un sistema de blindaje tal que, por una parte, haga de pantalla de estas radiaciones y, por otra, sea lo suficientemente grueso y resistente para absorber cualquier tipo de impacto, aunque sean choques frontales entre vehículos que los porten o explosiones de los mismos.

### ***Riesgos inherentes a la clase 8: sustancias corrosivas***

La diferencia entre los productos pertenecientes a esta clase y los que pertenecen a otras, es que éstos solamente producen daño por contacto físico con ellos. Hay que tener en cuenta que su vertido puede tener consecuencias muy graves.

### ***Productos con riesgos múltiples***

Muchas sustancias, pese a que únicamente deben estar incluidas en una clase, pueden tener riesgos múltiples. Así, por ejemplo, el benceno puede causar intoxicación cuando se inhalan sus vapores, llevando inherente, al mismo tiempo, riesgo de incendio del líquido y de explosión del vapor. Otro ejemplo, entre los muchos que se podrían dar, es el fenol, producto tóxico y corrosivo (siendo mayor su toxicidad que su corrosividad, por lo que está englobado en la clase 6).

### **Almacenaje**

Tanto la clasificación de los productos peligrosos reseñada anteriormente para el transporte como la descripción de los riesgos inherentes a los productos introducidos en cada clase, son válidas para las instalaciones fijas de almacenamiento, aunque lógicamente aquí no se usen las categorías de accidente que se indican para el transporte.

Sin embargo, en las instalaciones fijas, y en función de los riesgos relacionados con ellas, hay que tener en cuenta una serie de matices, de los que señalamos los siguientes:

- Menor probabilidad de accidente al no estar sujetas a los problemas del tráfico rodado (choques, vuelcos, etc.).
- Mayor eficacia en la respuesta, al poder dotar a estas instalaciones de elementos de seguridad más efectivos que los usados en el transporte, como pueden ser anillos de refrigeración, redes de hidrantes, monitores fijos, etc.
- Posibilidad, en muchos casos, como puede ser en los derrames, de limitar las consecuencias con la construcción de cubetas bajo los depósitos que recojan el líquido derramado.
- Posibilidad de una actuación rápida y eficaz ante el accidente por el conocimiento que sobre el producto peligroso y sus riesgos deben tener las personas responsables de la instalación.

## **ACTUACIÓN EN CASO DE ACCIDENTE**

### **Las situaciones de emergencia**

De todos los accidentes se deriva una situación de emergencia, es decir, la ruptura de la normalidad habitual como consecuencia de los daños y pérdidas que el accidente produce.

En esta situación es preciso, tan pronto como sea posible:

- Iniciar las actuaciones de respuesta necesarias para reducir los daños y las pérdidas, luchando contra el accidente para limitarlo en extensión e intensidad si aún se está desarrollando.
- Rescatar, auxiliar y recuperar a las víctimas.
- Rehabilitar los servicios afectados si el accidente ha cesado o, incluso, si se está desarrollando todavía.

Esta respuesta al accidente implica el empleo de medios materiales y humanos. Medios materiales que es preciso conocer para actuar con eficacia, así como dominar los criterios y tácticas de uso de los mismos. Este conocimiento permitirá emplearlos en condiciones de seguridad a quienes los utilizan, al tiempo que se obtiene el máximo rendimiento de ellos. Por otra parte, intervendrán medios humanos, cuyas funciones deben estar perfectamente definidas y coordinadas, de modo que el objetivo común se logre con el mínimo esfuerzo y la máxima eficacia. La descordinación de los equipos intervinientes suele ser, lamentablemente, la tónica habitual en las situaciones de emergencia, al existir una falta de preparación y adaptación para trabajar en equipo, así como por el solapamiento de funciones y competencias que corresponden a diversas entidades.

Por último, estas actuaciones deben responder a un concreto programa de actuaciones, tan detallado y flexible como sea posible, elaborado con antelación y adecuado a los riesgos presentes en el ámbito al que se aplica, y que se denomina *plan de actuación*. Un plan de actuación es un conjunto de tácticas y protocolos previstos para activarse en caso de actualización de un riesgo.

## **Conceptos básicos del plan de actuación**

Las actuaciones frente a un accidente con materias peligrosas deben aco-  
darse a las decisiones previamente adoptadas, como consecuencia de la va-  
loración de factores que concurren en el mismo. De ahí la importancia del co-  
nocimiento de estos factores, la variedad de decisiones de actuación posibles y,  
en consecuencia, la imposibilidad de establecer, en unas consignas concretas,  
pautas de comportamiento particulares.

### ***Factores del accidente***

En general, son cuatro los factores que deben analizarse:



### *1) Datos del incidente*

- Fase del incidente: si existe fuga, derrame, incendio o explosión. Matizar si el contenedor está en peligro, tiene una pérdida pero no hay fuego ni otra reacción, se ha producido ignición u otra reacción, el incidente está estabilizado, etc. Especificar también el estado de los heridos que pueda haber.
- Se debe definir cuanto antes la naturaleza y peligro de las sustancias involucradas, así como su tipología y peligro. Si se desconocen tales datos deben admitirse todas las consecuencias posibles. Los indicativos de las distintas materias peligrosas deben ser conocidos por quien realiza la identificación de las mismas.
- Tipo, condiciones y comportamiento del contenedor o contenedores. Debe considerarse que el calor puede debilitar el metal, el choque o impacto puede agrietar o romper la estructura del contenedor, la corrosión o la combustión espontánea del producto puede debilitar o destruir el contenedor. Asimismo, el contenedor puede llevar el producto a granel o en envases. Los fallos pueden producirse por pérdida, fisura o rotura en juntas, válvulas, etc.

### *2) Factores condicionantes de la situación*

- Entorno: especificar si es zona poblada o no, características del terreno, carretera de acceso, punto kilométrico de la carretera o autopista, y sentido de la circulación en ella, corrientes o conducciones de agua que pueden verse afectadas y, en general, usos del territorio afectado.
- Datos climatológicos: viento, lluvia, nieve, hielo, etc.
- Tiempos: hora del día, día de la semana (aglomeración, reducción de tráfico, personas, turnos de trabajo, etc.) y tiempo transcurrido desde la ocurrencia del accidente.

### *3) Pérdidas potenciales*

Su evaluación es factor determinante de las decisiones de actuación.

Comprende:

- Pérdidas de vidas: personal civil, completamente ajeno al accidente, y personal de los servicios que actúan en la emergencia.
- Pérdidas de bienes o patrimonios: del medio ambiente y entorno, propiedades públicas o privadas y equipos o infraestructuras.

#### 4) Recursos disponibles

El análisis y catálogo de recursos debe comprender:

- Los de primera intervención: personal cualificado (número y cualificación) y equipo específico (de extinción, de salvamento, de protección personal, de control de tráfico, de comunicaciones, etc.).
- Los de apoyo: personal técnico local, médicos para urgencias, servicios públicos y privados especializados.

### **Criterios de actuación en caso de accidentes con materias peligrosas**

Conocidos los factores que determinan la situación de emergencia, es preciso establecer las pautas de actuación a través de las decisiones que deben tomarse con el conocimiento de dichos factores y del comportamiento que debe esperarse de las materias peligrosas involucradas en el accidente.

#### **Comportamiento de las materias peligrosas una vez liberadas**

Según su estado físico puede producirse la dispersión de las siguientes formas:

Estado físico	Forma de dispersión
Gas	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Fugas bajo presión.</li><li>2. Formación de nubes de vapor.</li><li>3. Desplazamiento por el suelo</li><li>4. Traslado por el viento.</li></ol>
Líquidos	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Fluyendo por el suelo.</li><li>2. Vaporizándose y actuando como gas.</li><li>3. Filtrándose en el suelo.</li></ol>
Sólidos	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Dispersándose.</li><li>2. Formando nubes de polvo.</li><li>3. Adhiriéndose a la superficie.</li></ol>

#### **Objetivos del plan de actuación**

Los criterios de actuación en caso de accidente con materiales peligrosos responderán a los objetivos que sucesivamente deben alcanzarse y entre los que figuran:

1. Prevenir nuevos daños (prever el fallo del continente).

2. Efectuar el rescate y tratamiento de los posibles heridos.
3. Contener inicialmente los efectos del accidente y llegar a su control y neutralización.
4. Identificar a las posibles víctimas.
5. Minimizar los daños a la propiedad y al medio ambiente.
6. Atender a los damnificados.
7. Asegurar la rehabilitación del área afectada.
8. Obtener y preservar los elementos para una ulterior determinación de las causas y circunstancias del accidente.
9. Proporcionar información autorizada a los medios de comunicación.
10. Adoptar cuantas otras medidas tiendan a atenuar los efectos del accidente.

## **Actuaciones en las emergencias**

De acuerdo con la tipología de la emergencia producida por el accidente con materiales peligrosos, las actuaciones que se deben realizar serán diferentes, aunque siempre se desarrollarán según tres fases:

Fase 1. Alarma y movilización.

Fase 2. Aproximación, evaluación e información.

Fase 3. Intervención.

### ***Fase 1. Alarma y movilización***

La efectividad de las acciones que pueden realizarse en un incidente dependerá siempre del grado de evolución del mismo y ésta, a su vez, de la prontitud de respuesta de los medios y recursos de intervención movilizados con el fin de contenerlo y neutralizarlo; es decir, de una rápida transmisión de la alarma, que debe estar lo más documentada posible, con el fin de que la movilización de medios y recursos sea la apropiada en cada caso.

Para que esto se realice dentro de un marco operativo, se ha promovido la creación de un teléfono único de recepción de llamadas de emergencia (112) y la existencia de los Centros de Coordinación de Emergencias, con capacidad suficiente para la evaluación y clasificación de accidentes, movilización de recursos y coordinación de los mismos.

### ***¿Quién da la alarma?***

En general, salvo en los accidentes que se producen en plantas con producción continua y personal cualificado durante las 24 h, la comunicación de un accidente se produce por un particular o un vigilante no cualificado, por lo que

requerirá la comprobación del hecho y un primer reconocimiento de la situación por parte de los profesionales que se encuentren más próximos al lugar, a la vez que se alertan otros recursos de intervención. La información necesaria en esta primera fase será:

- Tipo de accidente (instalaciones afectadas), estado y situación de los continentes y contenidos (fuga en fase líquida o gas, nube tóxica, incendio, etc.).
- Personas afectadas.
- Materiales implicados.
- Condiciones ambientales.
- Entorno del accidente.

### *¿Cómo se transmite la alarma?*

En la actualidad, la sistemática de la transmisión de la alarma es bastante heterogénea; el desarrollo de la legislación vigente, a través de la creación de los Centros de Coordinación de Emergencias y el teléfono único (112), vendrá a homogeneizar esta situación.

En los Centros de Coordinación de Emergencias existentes, la transmisión de la alarma se realiza mediante la aplicación de procedimientos tácticos diseñados al efecto, en los que se contemplan los servicios intervinientes y las tareas a desarrollar por éstos de acuerdo con las condiciones del accidente. Un ejemplo de transmisión de la alarma y movilización de servicios, de acuerdo a un procedimiento táctico, puede ser el reflejado en la Figura 19.5.

### **Fase 2. Aproximación, evaluación e información**

Esta fase es la de toma de contacto de los primeros recursos de intervención con el accidente. Éstos, tomando las máximas medidas de seguridad, evaluarán la situación para comprobar la fiabilidad de los datos iniciales o completar los que falten desde una óptica profesional. Realizarán un reconocimiento del lugar del accidente y comprobarán los materiales peligrosos implicados, paneles naranja y etiquetas de peligro si es un transporte, con el fin de utilizar después la *ficha de seguridad* adecuada.

De acuerdo con los datos de la *ficha de seguridad* y los distintos factores modificadores, se establecerá el dispositivo de seguridad apropiado que permita una intervención rápida y eficaz.

Todos los datos que se obtengan serán suministrados al Centro de Coordinación de Emergencias, que a su vez los trasladará a los servicios especializados y, a ser posible, simultáneamente: bomberos, salud pública, sanitarios, protección civil y autoridades pertinentes.

Servicios	Condiciones	Funciones
Centro Coordinador	Siempre	Movilizar-Coordinar
Empresa	Con aviso externo	Confirmar información -Planta: Plan de emergencia interior -Transporte: Tareas especializadas
Bomberos	Siempre	Intervención-Prevención
Protección Civil	Siempre	Dirección Puesto Mando Avanzado
Policías	Siempre	Movilizar servicios policiales propios para funciones de investigación/control/apoyo
Ayuntamiento - Policía local	Siempre	Plan de actuación municipal
Ambulancias	Siempre	Prevención/Evacuación
Servicios sanitarios de urgencias	Siempre	Dirección sanitaria
Salud pública	Siempre	Evaluación/Intervención
Medio ambiente	Siempre	Evaluación/Intervención
Feve/Renfe	Afecta vías ferrocarril	Modificar tráfico-apoyo
Gabinete prensa	Afecta vías	Información población
Autopistas	Afecta autopista	Regulación tráfico
Medios comunicación	Afección población	Difusión información
Consortio aguas/dir. obras hidráulicas	Afecta cursos agua	Neutralización/Información usuarios corte suministro
CNCS	Vertido mar	Prevención/Intervención
Dtor. Plan emergencia	Accidente mayor	Activación Plan/Dirección
Consejo asesor	Activación plan emergencia	Mesa de crisis
Representante Estado	Interés estatal	Dirección Plan
Gabinete prensa	Siempre	Información medios comunicación
Helicóptero		Evaluación/Apoyo
P. Móvil		Maquinaria/Traslados
Servicio meteorológico		Evolución condiciones meteorológicas

Figura 19.5.

Todas las decisiones y acciones deben estar bajo el *principio de seguridad*: seguridad de todos los actuantes y seguridad de las personas y bienes personales y sociales. La aplicación de este principio básico es la que, a través de diferentes pautas de actuación, presidirá una respuesta eficaz al incidente. El objetivo de la presencia de los equipos de respuesta en un incidente es la resolución del problema, no debiendo entrar a formar parte del mismo.

Las primeras labores que se realizarán al llegar al lugar del incidente serán las de *reconocimiento, identificación y clasificación* de la materia peligrosa implicada. Aquí se debe repetir la norma básica ya expuesta anteriormente: *máxima seguridad*. En un primer momento, frente al impulso inicial de actuar con la máxima celeridad, se debe imponer el cuidadoso reconocimiento, identificación y clasificación de la materia peligrosa implicada.

Para ello es muy importante cómo se realice el acercamiento al lugar del incidente; sobre esto existen unas reglas básicas:

- *Perímetro de seguridad*. Mantener el perímetro de seguridad fijado, y si éste no ha sido fijado, determinarlo y disponer su control por personal de seguridad.
- *Acercamiento al incidente*. Siempre debe realizarse en la dirección del viento y a ser posible desde una zona elevada, que debe ser calculada y deliberada.
- *Verificación de la información*. En la mayoría de los casos, esta verificación puede realizarse a distancia, con la utilización de prismáticos u otros elementos, hasta que no se haya identificado el riesgo existente y no se hayan dispuesto las acciones a realizar.

### **Fase 3. Intervención**

La aplicación de los recursos movilizados para contener y neutralizar el incidente (SEIS, bomberos, policía, personal sanitario, etc.) vendrá condicionada por los distintos factores del accidente. Esta actuación ha de seguir unas pautas ordenadas y sistemáticas para el análisis y solución de una intervención.

#### *Valoración de los factores del accidente*

La valoración es el primer escalón en toda intervención. Para evaluar correctamente la actuación deben analizarse los siguientes factores:

- Accidente en sí.
- Condiciones meteorológicas.
- Daños posibles.
- Recursos.

### *Acciones y decisiones*

Antes de tomar cualquier decisión se debe analizar la amplia gama de acciones que pueden ejecutarse para poder conseguir el control del siniestro con la máxima eficacia y el mínimo riesgo. Las medidas a tomar serán correctivas y preventivas, de acuerdo con los criterios y objetivos de actuación fijados en el plan de actuación. La principal acción preventiva será el *aseguramiento de la zona*.

Una vez más hemos de señalar que los casos en que se encuentren implicados materiales peligrosos son claramente diferentes a cualquier otro incidente, de donde surgen dos precauciones básicas que en el resto de los accidentes no llegan a plantearse:

- *Precaución al proporcionar tratamiento médico a las víctimas de incidente con materiales peligrosos.* En un accidente normal, en que no estén implicados materiales peligrosos, la asistencia médica dirigirá todos sus esfuerzos al tratamiento, rescate y evacuación de las víctimas. Estas asistencias, en el caso de accidentes con materiales peligrosos, deben ser informadas, al acceder al lugar del incidente, de la posible presencia de estos materiales y del riesgo existente. Han de considerarse, continuamente, tanto los riesgos presentes como los que pueden activarse durante la asistencia; en base a esto, los servicios sanitarios deben actuar siempre bajo la protección de los especialistas en contención y neutralización (generalmente bomberos) y en contacto permanente con su responsable en el puesto de mando avanzado, quien debe mantenerles informados sobre la evolución del accidente en la zona, además de realizar el control de tiempos. El acceso a la zona restringida se realizará si las condiciones de seguridad y la preparación del equipo sanitario lo permite. Para ello los servicios sanitarios deben entrar en dicha zona con la protección personal necesaria (trajes de protección, equipos respiratorios, casco, botas, guantes, etc.), debiendo estar entrenados en su uso y ser conocedores de las características de los mismos. Ha de considerarse que el riesgo existe para ambos: la víctima y la ayuda asistencial. Por otra parte, habrán de tener especial cuidado en el contacto con la víctima ya que puede estar contaminada tanto externa como internamente. La problemática derivada de la contaminación debe controlarse minuciosamente, procurando una descontaminación externa efectiva de equipos y personas, evitando el traslado de la contaminación a otras áreas externas a la zona de trabajo (ambulancias, hospitales, etc.).
- *Identificación de típicas fuentes de ignición.* Como fuentes de ignición se pueden incluir todas las llamas, cigarrillos, elementos de corte y soldadura, superficies calientes, calor de fricción, ignición espontánea, in-

cluyendo reacciones químicas exotérmicas o presencia de materiales pirofóricos, calor radiante y chispas eléctricas, estáticas o mecánicas. No deben olvidarse las fuentes de iluminación. Algunas de estas fuentes de ignición pueden ser controladas o eliminadas por el personal presente; otras no.

Además de estas precauciones básicas, el objetivo del aseguramiento de la zona pasará por el aislamiento del lugar del incidente, control de acceso a la zona y evacuación de las personas implicadas.

- *Aislamiento del lugar del incidente.* Mientras no se calculen los efectos del accidente se fijará un perímetro de seguridad en torno al lugar del incidente de, al menos, 600 metros. Esta *zona de acceso limitado*, zona en la que existe un peligro real o potencial para el público o el ambiente, deberá ser conocida por todos aquellos que vivan en la misma. El acceso estará permitido exclusivamente a aquellos miembros de los colectivos directamente implicados en el rescate, control y medidas de estabilización preliminares y siempre que acudan con la protección debida.

En algunos casos, esta zona comprendería a su vez otra: *zona restringida* o zona de excepcional peligro, incluyendo extremo riesgo para la seguridad humana. Sólo el personal autorizado por el director encargado del incidente debiera entrar en esta zona.

Además, lo ideal es que entre ambas zonas se estableciera una *zona de descontaminación* y de control de las personas que han accedido a la zona restringida (Figura 19.6).

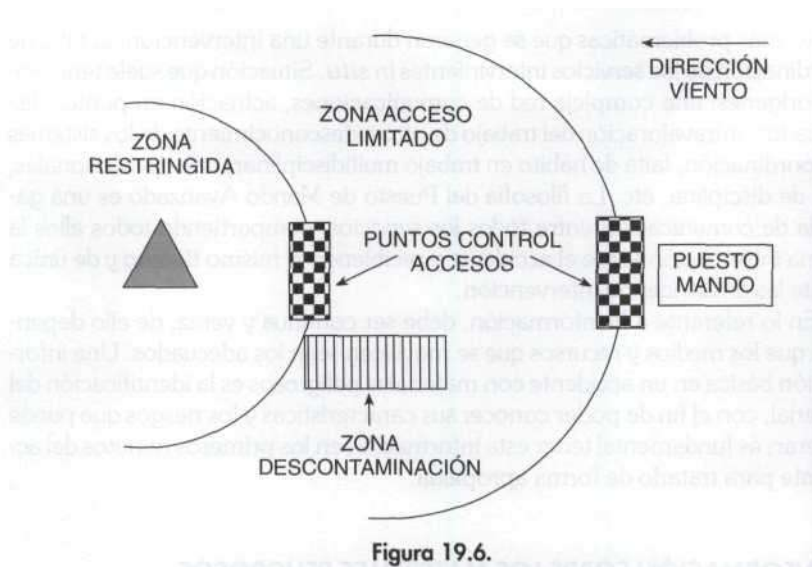
- *Control de acceso al lugar del incidente.* El control establecido de forma precoz es vital en un incidente. El propósito es proteger a las personas de las consecuencias de la exposición innecesaria.
- *Evacuación de personas afectadas por el incidente.* La evacuación puede ser una de las medidas adoptadas por el responsable en la resolución del incidente, fijando el radio de la zona implicada en la evacuación e indicando la ruta apropiada para la realización de la misma.

### **Evaluación continua**

Una vez que las acciones se han iniciado, el responsable de los equipos de intervención deberá detectar la más ligera variación del siniestro, esto es, si el problema aumenta, disminuye o se estabiliza. Una valoración positiva indica que las medidas de control son efectivas y que el accidente se está controlando; las medidas deben continuar con pequeñas variaciones.

Una valoración negativa indica que el responsable debe realizar una nueva evaluación y cambiar los objetivos y tácticas hasta que la situación se estabilice.





### Elementos básicos del plan de actuación: la coordinación y la información

Como se ha podido ver hasta ahora, en un accidente con materiales peligrosos los factores modificadores son variados y los recursos y medios a emplear pueden ser muy numerosos. Esto puede originar disfunciones a la hora de aplicar las tácticas de actuación debido a la distinta naturaleza de los recursos y a las dificultades de intercambio de información y consignas entre ellos. Para subsanar estas disfunciones es fundamental contar con un Centro de Coordinación de Emergencias, dotado con un Sistema Operativo Integral, que maneje tanto información en tiempo real sobre recursos y accidentes, como bases de datos gráficas y alfanuméricas que puedan describir el escenario, los materiales implicados y las consecuencias del accidente con las referencias más amplias posibles.

Asimismo, un elemento clave en un sistema moderno de respuesta a la emergencia es el Puesto de Mando Avanzado, en el que se encuentran representados todos los servicios intervinientes y dirigido por un Coordinador de la emergencia con dedicación expresa a estos menesteres (lo que evita la situación de duplicidad que se pudiera dar al dirigir a un servicio actuante al tiempo que se coordina el resto), siendo a través de éste como se establecen, preferentemente, las comunicaciones entre el lugar del accidente y el Centro de Coordinación. Este Puesto de Mando Avanzado viene a responder a una de las situa-

ciones más problemáticas que se generan durante una intervención: la falta de coordinación de los servicios intervinientes *in situ*. Situación que suele tener varios orígenes: una compleja red de comunicaciones, actuación en puntos distanciados, infravaloración del trabajo de otros, desconocimiento de los sistemas de coordinación, falta de hábito en trabajo multidisciplinar, celos profesionales, falta de disciplina, etc. La filosofía del Puesto de Mando Avanzado es una garantía de comunicación entre todos los servicios, compartiendo todos ellos la misma información sobre el accidente y recibiendo al mismo tiempo y de única fuente las directrices de intervención.

En lo referente a la información, debe ser continua y *veraz*, de ello dependerá que los medios y recursos que se movilicen sean los adecuados. Una información básica en un accidente con materiales peligrosos es la identificación del material, con el fin de poder conocer sus características y los riesgos que puede generar; es fundamental tener esta información en los primeros minutos del accidente para tratarlo de forma apropiada.

## LA INFORMACIÓN SOBRE LOS MATERIALES PELIGROSOS

Actualmente existen diversos sistemas de información que van desde las fichas de primera intervención hasta bases de datos informatizadas con referencias bibliográficas exhaustivas. Las fichas de primera intervención manejan información resumida sobre los materiales peligrosos, recogiendo generalmente las siguientes características:

- Nombre del producto.
- Número ONU.
- Peligro para la vida.
- Peligro de fuego.
- Peligro de inestabilidad química.
- Peligro de reacción con el agua.
- Evacuación de la zona.
- Toxicidad.
- Explosión.
- Normas de actuación: sin derrame, con derrame, derrame o escape e incendio de la carga.
- Peligro de reacción con el aire.
- Reacciones violentas.
- Equipo adecuado.
- Agente extintor.
- Necesidad de contener o diluir.

También se cuenta con otras fichas más extensas, cuyo manejo requiere personas más expertas en materiales peligrosos, algunas de las cuales se encuentran informatizadas. Un ejemplo de base de datos informatizados sobre productos peligrosos es el ECDIN (Environmental Chemicals Data and Information Network), que es un banco de datos actual, creado dentro del marco del Programa de Investigación Ambiental del Joint Research Center de la Comisión de las Comunidades Europeas en el Ispra Establishment. ECDIN contiene la identificación de más de 120.000 compuestos, incluyendo todos los compuestos en EINECS (Inventario Europeo de Sustancias Químicas Existentes). En ella se incluyen los siguientes campos temáticos con una gran variedad de ficheros:

- Identificación.
- Propiedades físico-químicas.
- Usos.
- IRPTC legal.
- Clasificación, empaquetado y etiquetaje de sustancias peligrosas (Directiva 67/548 ECC).
- Salud laboral y seguridad (OHS).
- Toxicidad experimental.
- Toxicidad acuática.
- Carcinogenicidad.
- Mutagenicidad.
- Concentración en medio ambiente.
- Concentraciones en medios humanos y animales.
- Bioacumulación acuática y biodegradación.
- Medios analíticos.
- Valores de detección por olor y sabor.
- Protección Civil.

## COMENTARIO

Aunque, afortunadamente, la ocurrencia de accidentes graves en los que estén involucrados determinados productos químicos es muy pequeña, se debe tener siempre en cuenta que éstos pueden traer, en ocasiones, consecuencias catastróficas, tanto para las personas como para los bienes materiales. Por eso, es necesario que tanto las Administraciones públicas como las empresas privadas tomen conciencia de ello y, dentro de unos límites razonables, no escatimen esfuerzos para reducir en lo posible los daños humanos y materiales que puedan producir estas situaciones accidentales.

Esto se podrá conseguir —por parte de los organismos competentes— revisando, poniendo al día y mejorando, si es posible, las reglamentaciones y estudios existentes; y en caso de no haberlos, confeccionándolos de acuerdo con la problemática real. En cuanto a las empresas privadas que pueden originar estos riesgos, deben conocer y aplicar estos reglamentos y mejorar en lo posible las condiciones de seguridad en el transporte, almacenamiento y manipulación de estos productos, mentalizándose de que el ahorro en seguridad es una de las peores inversiones que pueden realizar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Instrucciones de intervención para el caso de accidentes de transporte de mercancías peligrosas por carretera. Madrid, Ministerio de Interior. Dirección General de Protección Civil. Ministerio de Transportes, Turismo y Comunicaciones. Dirección General de Transportes Terrestres, 1996.
- NIOSH/OSHA. *Pocket guide to chemical hazards*, 1984.
- Curso de intervención ante materiales peligrosos. Dirección de Bomberos y Protección Civil de Mexicali. México.
- Materiales peligrosos. Texas A&M University System.
- Cashman JR. *Hazardous materials emergencies. Response and control*. Technomic, 1988.
- Hazardous materials response handbook. NFPA 471. NFPA 472. NFPA 1989.
- ECDIN-Environmental chemicals data and information network. Commission of the European Communities. Joint Research Centre. 1990.
- Ficha de seguridad para el transporte de materias peligrosas. Vitoria, Dirección de Protección Civil. Departamento de Interior. Gobierno Vasco.
- Fichas de intervención para el transporte de materias peligrosas. Madrid, Renfe.
- NFPA 49. Hazardous chemicals data. NFPA 1975.
- NFPA 491-M. Manual of hazardous chemical reactions. NFPA. 1986.
- NFPA 472-1989. Standard for professional competence of responders to hazardous materials incidents.
- NFPA 1981-1987. Standard on open-circuit self-contained breathing apparatus for fire fighters.
- Fire protection guide on hazardous materials. NFPA. 1984.

Para dotar de mayor poder a las armas convencionales se han desarrollado otras que, bajo las siglas NBQ, agrupan armas de carácter nuclear, biológico o químico.

El empleo de sustancias químicas es conocido desde antiguo (guerra del Peloponeso), siendo a partir del desencadenamiento de la Primera Guerra Mundial (1914-1917) cuando la industria química comienza a trabajar en esta línea para poder provocar en los seres vivos desde la incapacidad parcial o total hasta la muerte.

En general, a estos productos bélicos se les denomina «gases», aunque en su mayor parte son líquidos e, incluso, sólidos, dispersados en forma de aerosol o vapor. Frecuentemente, el agente activo va disuelto en disolventes orgánicos tipo acetona, benceno, cloroformo, etc.

El comportamiento de los agresivos químicos en el terreno o en el aire depende, en gran medida, de sus propiedades físicas. Las más importantes son: punto de fusión, presión de vapor y punto de ebullición. Estas propiedades influyen fundamentalmente en su persistencia y volatilidad.

La guerra química fue condenada por la aprobación del Protocolo de Ginebra el 17 de junio de 1925, prohibiéndose «el empleo en la guerra de gases asfixiantes, tóxicos o similares, y de todos los líquidos, materiales o dispositivos análogos».

Durante la Segunda Guerra Mundial no se utilizaron gases químicos en combate. Los antecedentes más recientes recaen en las guerras de Vietnam y Afganistán, la contienda irano-iraquí y la guerra del Golfo.

En la Guerra del Golfo se ha descrito un síndrome relacionado con los efectos combinados de pesticidas, fármacos como el bromuro de piridostigmina, baja exposición a armas químicas y/o aflatoxinas como causante de daños neurológicos. El síndrome de la Guerra del Golfo afectó a más de 99.000 soldados estadounidenses y aliados.

Igualmente, se ha descrito la exposición a bajos niveles y por tiempo limitado (con efectos a largo plazo desconocidos) de un gas nervioso, que podría ser sarín, tras explotar las cargas de demolición —el 10 de marzo de 1991— un almacén de armas químicas situado en Khamisiyah, en el sureste de Iraq.

La explosión liberó el 18% del gas almacenado a la atmósfera, creando una pluma que se extendió en los siguientes días por un área de 600 km hacia el suroeste. Las tropas bajo la pluma quedaron expuestas a niveles inferiores a  $1 \text{ mg min m}^{-3}$ , presentando rinorrea, opresión torácica y disminución de la agudeza visual (niveles de  $100 \text{ mg min m}^{-3}$  causan la muerte).

Los atentados terroristas de la secta «La Verdad Suprema» en el metro de Tokio —con más de 1.050 afectados y 12 muertos— y en la ciudad de Matsumoto donde se liberaron 1,2 l de gas sarín —con más de 600 afectados y 7 muertos— llaman la atención sobre el hecho de que no resulta nada complicado, ni costoso, dotarse de los medios necesarios para fabricar y manipular estos agresivos químicos, estando, potencialmente, al alcance de cualquier alumno aventajado de química.

Desde el punto de vista militar, los compuestos químicos de acción bélica se clasifican en:

- *Agentes tóxicos*. Originan la muerte o graves patologías.
- *Agentes neutralizantes*. Provocan incapacidad de forma inmediata con efectos lacrimógenos, estomudógenos, vomitivos o irritantes.
- *Agentes incapacitantes*. Producen alteraciones transitorias que disminuyen considerablemente la capacidad de combate. Hay que tener en cuenta que una dosis elevada de un incapacitante puede provocar la muerte.
- *Armas indirectas*. Disuasorias o de confusión.

## AGENTES TÓXICOS O LETALES

### Asfixiantes o sofocantes

Se trata de gases o líquidos muy volátiles. Como norma general, el uso de máscaras de gas es suficiente medida de protección individual contra estos agresivos.

### Cloro

El cloro gaseoso a altas concentraciones se comporta como un corrosivo para membranas mucosas, tanto por inhalación como por ingestión; en otro caso se considera como un potente irritante.

En contacto con el agua tisular da lugar a la liberación de oxígeno naciente u oxígeno activo (potente oxidante, que produce la lesión tisular). Los ácidos

(clorhídrico e hipocloroso) formados durante esta reacción son irritantes secundarios.

La sintomatología puede presentarse rápidamente o verse demorada varias horas, cursando con irritación ocular y nasal, opresión y dificultad respiratoria con sensación de sofocación, tos, sensación de quemadura en pecho, edema pulmonar, e incluso parada respiratoria.

Como medidas de tratamiento deben seguirse los siguientes pasos:

- a) Retirar al paciente de la atmósfera contaminada.
- b) Lavar las áreas expuestas con abundante agua jabonosa.
- c) Lavar los ojos con agua o suero fisiológico durante 15-20 minutos.
- d) Los pacientes asintomáticos o libres de síntomas en una hora deben mantener una buena hidratación y humedad ambiental, así como reposo (relativo) durante las primeras 24-48 horas. Sintomático.
- e) En caso de pacientes sintomáticos: oxígeno húmedo al 100%, asociado a broncodilatadores en la misma mascarilla o vía parenteral, en función de la gravedad de los síntomas. Aumentar hidratación y humedad ambiental (con bicarbonato sódico al 5%) con criterio profiláctico y terapéutico.

### **Cloropicrina**

La cloropicrina se hidroliza en las mucosas, produciendo:

— Ácido clorhídrico: corrosivo.

— Ácido nitroso: metahemoglobinizante y tóxico cardiocirculatorio.

Tiene una persistencia variable de 1 hora-1 semana. Además de sofocante es un poderoso lacrimógeno (por lo que también se clasifica como neutralizante).

Es un potente irritante ocular, cutáneo y de mucosas. Tiene acción narcótica moderada (derivado clorado). Produce un cuadro de lagrimeo y dolor ocular, rinorrea, tos, sofocación, vómitos, cefalea y edema pulmonar agudo que puede presentarse en cuestión de minutos o más tardíamente.

Como tratamiento precisa lavado prolongado de ojos con agua, corticoides o anestésicos tópicos si persiste la irritación; no ocluir con apósitos.

Retirar la ropa contaminada y realizar lavado con agua jabonosa de la superficie cutánea contaminada, cuidando la auto-exposición del personal asistencial. Si persiste el prurito una hora después del lavado se administran anti-histamínicos.

En caso de inhalación precisa mantener reposo absoluto, codeína, oxigenoterapia al 100% y broncodilatadores; antibióticos de amplio espectro. El la-

ringoespasma requiere intubación y ventilación o cricotiroidectomía. Control y tratamiento del edema agudo de pulmón.

Como secuelas puede desarrollarse una bronquiolitis obliterante difusa.

### **Cloruro de áanógeno (CK)**

Su mecanismo de acción se debe a la interferencia en la oxigenación celular; es un irritante pulmonar. Produce irritación en ojos y garganta, con lagrimeo y tos, sensación de opresión torácica, seguida por disnea y cianosis; edema agudo de pulmón que puede desarrollarse rápidamente. Náuseas. Hipotensión, taquicardia, bloqueo A-V. La muerte, debida a claudicación respiratoria, se produce en cuestión de minutos.

Debe seguirse un tratamiento similar a la intoxicación por cianhídrico.

### **Fosgeno (CC)**

A temperatura ordinaria es un gas, fácilmente licuable. El olor, similar a maíz verde o heno recién segado, se percibe a 1 ppm.

Es un irritante pulmonar, donde se produce la hidrólisis del producto dando lugar a dióxido de carbono y ácido clorhídrico en el alveolo, con la subsiguiente lesión alveolar difusa.

Produce irritación conjuntival, acompañada de lagrimeo y rinorrea; puede llegar a producir opacificación corneal.

El fosgeno también induce vasoconstricción de las vénulas pulmonares, causando parálisis refleja que exacerba la lesión alveolar, dando lugar a trasudación de sangre en los espacios aéreos, edema pulmonar e hipovolemia. La tos es inmediata y se vuelve dolorosa, con producción de un esputo blanco o herrumbroso, seguida por opresión torácica, disnea, cianosis y desencadenamiento de edema agudo de pulmón. Se lesiona el epitelio bronquiolar dando lugar a enfisema y atelectasias.

Náuseas y vómitos. Hipotensión, taquicardia y cuadro de *shock*. Neurológicamente cursa con cuadro vertiginoso, cefalea, somnolencia, confusión y ataxia, llegando al coma arrefléxico precedido o seguido por convulsiones. Se producen alteraciones nefrotóxicas.

Después de la inhalación la sintomatología puede aparecer en cualquier momento o durante las primeras 24 horas postexposición.

Los efectos producidos por el fosgeno son de carácter acumulativo. El tiempo de persistencia a 15 °C es de 10-30 minutos. El mayor peligro del fosgeno se produce cuando se mezcla con agentes estornudógenos y lacrimógenos que obligan al afectado a quitarse la máscara de gas.

Como tratamiento, tras retirar al sujeto del ambiente contaminado, deben usarse rápidamente corticoides, vía iv e inhalados, broncodilatadores (salbuta-



mol, aminofilina) y oxígeno; ventilación mecánica en casos graves; reposo y cobertura antibiótica profiláctica de amplio espectro.

La hexametilentetramina utilizada profilácticamente (antes de la exposición) podría tener cierta aplicación en la intoxicación por fosgeno; en caso contrario no mejora el pronóstico y se mantiene la letalidad postexposición. La dosis a utilizar es de 20 ml al 20% por vía endovenosa.

Su gran facilidad para reaccionar con las bases facilita la descontaminación.

## **Asfixiantes por vía hemática o hemotóxicos**

### ***Ácido cianhídrico (AC)***

Es un agresivo no persistente (10 minutos-1 hora); en muy bajas concentraciones puede provocar la muerte en 2-3 días de permanencia en un ambiente contaminado.

El cianuro es un tóxico anoxemiante que inhibe la respiración celular (inhibe el fermento respiratorio de Warburg o citocromooxidasa, al formar un complejo cianhídrico con el hierro trivalente orgánico presente en la enzima, que es una hemina), dando lugar a depresión del SNC, respiratoria y miocárdica, con hipoxia hipoxémica y citotóxica y privación consiguiente de oxígeno en las células, a pesar de seguir llegando abundante sangre oxigenada a la intimidad de los tejidos. El fermento respiratorio, aun siendo capaz de captar y activar el oxígeno, ya no lo es de cederlo al citocromo reducido: se arterializa la sangre venosa.

A concentraciones elevadas aparecen los primeros síntomas, irreversibles, a los 20-30 segundos (campos de exterminio nazis (Cyclone B) durante la II Guerra Mundial, cámaras de gas como forma de ejecución en ciertos estados norteamericanos).

Como datos clínicos caben destacar los siguientes:

- La cianosis no es frecuente.
- Existe un característico olor a almendras amargas tanto en la respiración como en el contenido gástrico, olor que puede pasar, genéticamente, desapercibido para un número considerable de sujetos.
- Sensación de quemadura en boca y garganta, disnea, cefalea, náuseas, vómitos, vértigo, agitación, convulsiones, apnea y coma.
- Taquipnea e hiperpnea, seguida por depresión respiratoria.
- Edema pulmonar.
- Hipertensión y taquicardia, seguidas por hipotensión y bradicardia; arritmias cardíacas y elevación o descenso del segmento ST.
- Acidosis láctica.

- Disminución de la diferencia arteriovenosa de la saturación de oxígeno; se arterializa la sangre venosa.
- La depresión del SNC explica las muertes fulminantes que se producen por la brutal inhibición de las células bulbares.

El tratamiento inicial consiste en evacuar al paciente del ambiente contaminado, teniendo la precaución de no quedar expuesto el personal auxiliar al tóxico (por realizar maniobras de resucitación —boca o boca—, movilizar las prendas de ropa del paciente, inhalar vómitos, contenido gástrico o la piel del intoxicado), motivo por el cual es obligatorio usar guantes y máscara como medida de autoprotección.

De forma inmediata hay que procurar una oxigenación suficiente: oxígeno al 100%, intubación endotraqueal o cricotiroidectomía si es preciso. Oxígeno hiperbárico.

Instaurar de forma inmediata el tratamiento con el Cyanide Antidote Kit (más detalles en capítulo de *Farmacología toxicológica*) o, bien, pasar en 15 min 5 g de hidroxocobalamina endovenosa.

Lavar, de forma prolongada, la piel expuesta con agua y jabón ya que es factible la absorción a través de la piel íntegra.

Monitorizar y controlar:

- Acidosis metabólica: administrar 1 mEq/kg de peso de bicarbonato sódico.
- Metahemoglobinemia secundaria al tratamiento con nitritos; el empleo de azul de metileno incrementa la disponibilidad del  $\text{CN}^-$  por lo que está contraindicado.
- Convulsiones: diazepam, fenitoína o fenobarbital.
- Arritmias.
- Hipotensión: posición de Trendelenburg, dopamina (2-5  $\mu\text{g/kg/min}$ ) o norepinefrina.
- Evolución al edema agudo de pulmón: mantener  $\text{pO}_2 > 50$  mm Hg, PEEP o CPAP.

Se puede asociar el EDTA-dicobáltico (Kelocyanor®) que se considera de gran efectividad, aunque no desprovisto de mayores efectos secundarios (ver capítulo de *Farmacología toxicológica*), en caso de no mejorar la situación clínica del paciente. Se usan dosis de 600 mg que puede repetirse 15 min después, en caso necesario, a mitad de dosis.

### **Arsenamina o arsina (SA)**

Es un agresivo no persistente que no requiere descontaminación. La sintomatología aparece 1-8 horas postexposición, siendo típicamente inespecífica:

malestar general, debilidad, cefalea, confusión, aliento aliáceo, náuseas, vómitos y dolor abdominal. La hemoglobinuria suele ser la primera manifestación de la anemia hemolítica que caracteriza la intoxicación por arsina, siendo la tríada formada por hematuria, dolor abdominal e ictericia la que advierte sobre la consideración de este diagnóstico. Calambres musculares, hipotensión, elevación de la onda T; oligoanuria.

El tratamiento va a depender de la gravedad de la anemia hemolítica; con frecuencia esta intoxicación precisa transfusiones de sangre. Mantener la función renal (dieta de protección renal, diuresis alcalina, hemodiálisis y otras medidas) ya que es el principal indicador de la recuperación del intoxicado.

El uso de dimercaprol (BAL) no es beneficioso en la profilaxis y tratamiento de la hemólisis, pero ofrece cierto grado de protección contra las complicaciones a largo plazo.

### ***Clorocianógeno (CK)***

Es un agresivo no persistente (10 minutos-2 horas). Sus efectos son, en todo, similares a los del ácido cianhídrico, pero además produce lesiones en el aparato respiratorio al igual que el fosgeno.

#### *Observaciones (relacionadas con asfixiantes):*

Durante la guerra del Golfo Pérsico se produjeron casos *paradójicos* de intoxicación, durante el invierno, por monóxido de carbono al seguir las instrucciones sobre prevención de un posible ataque y exposición por misiles químicos. La población civil se confinó en habitaciones herméticamente cerradas, donde el uso de fuegos o el mal funcionamiento de las estufas generó las condiciones idóneas para la intoxicación por CO. Este hecho debe tenerse en cuenta, en circunstancias similares, cuando se precise el uso de sistemas de calefacción no convencionales.

### ***Vesicantes***

La penetración en piel es insidiosa e indolora ya que no produce efectos en el momento del contacto, sino varias horas después. Los principales agentes de este grupo son:

### ***Iperita (HD)***

También denominada Iprita, gas Cruz Amarilla, gas mostaza o mostaza destilada. Su olor a ajo o mostaza motivó su denominación. Son análogos la azotiprita y el sinalost.

Fue usada por primera vez sobre Iprés, la noche del 12 al 13 de julio de 1917, por el ejército alemán, posteriormente por los italianos en Etiopía (1936), por los japoneses en la guerra con los chinos de 1937-1944 y por los yemeníes en 1967.

La iperita fue el primer agresivo líquido empleado, destruyendo con ello la idea de que estos agentes deberían ser gases. Se trata de un líquido oleoso, estable a temperatura ordinaria, que produce vapores muy densos y estables, pudiendo permanecer adherido al terreno durante 2-8 semanas en caso de tiempo soleado, sin viento y nieve abundante a  $-10^{\circ}\text{C}$ , y durante 2-7 días en caso de tiempo soleado y brisa con temperaturas de  $16^{\circ}\text{C}$ .

Tras su exposición no suelen observarse efectos inmediatos, teniendo un periodo de latencia de 30 minutos-3 horas, caracterizándose por conjuntivitis severa y queratitis, fotofobia y edema intensos, con ceguera temporal; irritación trigeminal con estornudos; necrosis de la mucosa nasal con abundante secreción y epistaxis; epigastralgia precoz, náuseas y vómitos; lesiones cutáneas, e insuficiencia respiratoria flogótica que puede conducir a la muerte. La tos se presenta rápidamente y es el último síntoma en desaparecer; tiene un carácter paroxístico y es especialmente intensa por la noche.

Sobre piel destaca un eritema intenso, pruriginoso y edematoso, acompañado por sensación de quemadura. A las 20-36 horas se objetivan vesículas o flictenas a tensión, de contenido seroso y color pajizo, rodeadas de eritema de consistencia dura, asentando especialmente sobre zonas ricas en folículos pilosos y glándulas sebáceas (axila, ingles, genitales), piel fina y húmeda (periné), y zonas de roce (cuello, codos y rodillas). Estas vesículas pueden estallar en 2-3 días, dejando superficies ulceradas que son auténticas quemaduras de 2° grado y que tardan en curar 4-6 semanas. El líquido de las flictenas no tiene acción vesicante.

Tras la ingestión de alimentos contaminados se presentan síntomas dentro de los primeros 15 minutos: náuseas, seguidas de vómitos, diarreas y abdominalgia.

En niños y adolescentes el tiempo de presentación de las manifestaciones se ve acortado, siendo, además, mayor la gravedad de las lesiones. La afectación sobre genitales es menor en niños, mientras que las lesiones oftálmicas, pulmonares y gastrointestinales son más frecuentes en niños que en adultos.

Como secuelas pueden objetivarse bronquitis crónica, bronconeumonía y abscesos pulmonares secundarios a la denudación mucosa, disminución del riego sanguíneo y leucopenia. Queratitis. Cáncer de faringe, laringe, tráquea y pulmón. Impotencia y disminución de la libido.

### **Mostazas nitrogenadas**

A partir de la iperita se sintetizaron unos 40 compuestos nitrogenados, utilizando la hexametilentetramina como estabilizador.

Clínicamente, como agentes vesicantes, producen lesiones vesículo-ampollas sobre un fondo eritematoso muy pruriginoso, llegando a la necrosis. Estas lesiones asientan preferentemente sobre cara (78%), genitales (42%), tronco (14%) y axilas (14%).

Sobre ojos se produce, tras un periodo de latencia de 20 minutos, irritación y lagrimeo, siendo más intensos a las 8-10 horas. Inicialmente no hay dolor, presentándose este, posteriormente, de forma intensa junto a lesiones vesiculosas perioculares, blefaroespasmos y fotofobia.

En caso de inhalación existe un periodo de latencia de 4-6 horas, tras el que se presentan irritación de vías respiratorias altas y bajas, tos seca, afonía y disnea. La muerte puede demorarse varios días y ser subsecuente a edema pulmonar, neumonía o cuadro asfíctico (súbito o progresivo) debido al desprendimiento necrótico de la mucosa afectada que obstruye los bronquios, como describe Eisenmenger (en la autopsia se encuentra una intensa inflamación pseudomembranosa de tráquea y troncos bronquiales).

La toxicidad sistémica, en función de las características cuali-cuantitativas progresivas de la exposición, deriva en anorexia, vómitos, dolor epigástrico y abdominal, melenas, anemia, convulsiones, *shock*, bloqueo auriculoventricular e insuficiencia cardíaca.

### **Arsenicales**

La sustitución de átomos de cloro en el cloruro de arsina por moléculas de acetileno clorado da lugar a unos compuestos, de los que el más importante es la lewisita (2-clorovinil-dicloro-arsina), de acción similar a la de la iperita, pero mucho más tóxicos por la participación del arsénico sobre la permeabilidad capilar.

La lewisita es un líquido viscoso, de fuerte olor a frutas o a geranios, que se hidroliza a pH alcalino y se inactiva con hipoclorito. Su tiempo de persistencia es de 1-8 días (clasificándose como persistente), disminuyendo éste en ambientes húmedos.

Su mecanismo de acción, además del bloqueo de grupos SH de proteínas o enzimas, se basa en el aumento de piruvato en sangre y déficit de tiamina.

Se comportan como sustancias vesicantes, irritantes pulmonares en segundo término y tóxicos sistémicos en un último estadio. Actúan sobre piel y mucosas (oculares, respiratorias, digestivas, etc.).

Tras un periodo de absorción y latencia asintomático, que puede durar días, y durante el cual sufren procesos de biotransformación con liberación de com-

puestos activos, dan lugar a la formación de vesículas exudativas, dolorosas, con formación de escaras de lenta curación.

Producen una rápida conjuntivitis con sensación de arenilla y quemazón, intensa inyección conjuntival y edema palpebral, acompañado de blefaroespasmos, dolor, fotofobia y lagrimeo. Puede dar lugar a iritis y úlceras corneales.

Ocasionan rápida irritación tanto en las vías respiratorias altas como bajas, cursando con edema de laringe, ronquera, afonía y tos; neumonía, fiebre, edema de pulmón y derrame pleural. Pueden producir la muerte por asfixia.

Las mostazas y mostazas nitrogenadas, tras un periodo de latencia de minutos a horas, producen eritema y quemadura dérmica; varias horas después de la exposición aparecen grandes vesículas rodeadas de eritema y acompañadas por prurito. Días después se produce la necrosis epidérmica. Por otra parte, tanto la lewisita como los vesicantes arsenicales van a dar lugar a lesiones eritematosas y quemadura rápida, dentro de los primeros 30 minutos, seguidas de vesiculación el primer o segundo día. Tanto el dolor como la necrosis son más intensas y profundas que con las mostazas.

Sobre aparato digestivo se produce dolor, náuseas, vómitos, diarrea e insuficiencia hepática.

A nivel del SNC se objetiva malestar, postración y depresión.

Los síntomas graves se traducen por un cuadro de *shock*, asociándose depresión de médula ósea, anemia hemolítica, hemoconcentración e insuficiencia renal.

Dependiendo de la vía de entrada de los agentes vesicantes deben seguirse los siguientes tratamientos:

#### *Vía ocular:*

Lavar abundantemente con agua, seguido por lavado con suero salino o bicarbonato sódico al 2%. Antibióticos con hidrocortisona y atropina en pomada o colirio; analgésicos vía parenteral (la fotofobia puede persistir durante semanas).

#### *Vía cutánea:*

Quitar las ropas contaminadas (las ropas de los afectados pueden desprender vapores al entrar en lugares calientes, afectando al personal asistencial) y colocarlas en contenedores herméticos para evitar una contaminación secundaria.

La descontaminación de la piel es más completa con un disolvente orgánico que con agua (agua oxigenada o hipoclorito sódico); seguido por un doble lavado/enjuague con un jabón líquido. Igualmente efectiva, salvo en caso de heridas o lesiones cutáneas, es la descontaminación seca utilizando cualquier tipo de polvo adsorbente, como podría ser la tierra de Fuller o el carbón activado.

Recubrir durante 24 h/2 h las zonas expuestas con compresas o toallas empapadas en la solución oxidante de «Darkin» (cloramina-T al 2%) o en permanganato potásico al 2%; en caso de no disponer de esta solución, sobre las vesículas se utilizarán compresas de alcohol por su efecto desnaturalizante. Las lesiones cutáneas pueden cubrirse con sulfadiazina argéntica al 1%/12 h.

Hay que tener en cuenta que los trajes y botas de caucho no son totalmente efectivos, pues absorben el producto y éste acaba por penetrar en la piel.

*Vía respiratoria:*

Oxígeno húmedo al 100%. Mantener ventilación con PEEP o CPAP.

*Vía digestiva:*

Se contraindica inducir la emesis y/o realizar lavado gástrico debido al potencial riesgo de hemorragia o perforación en un tubo digestivo que puede estar friable por irritación o por quemaduras más o menos extensas.

Administrar 1 g/kg de peso de carbón activado/4 h (3 veces), seguido de purgante salino.

Sedantes, en caso necesario.

Hay que tener en cuenta también una serie de factores, como:

Controlar posible desarrollo de hemólisis, insuficiencia hepática y/o renal.

Mantener diuresis elevada; alcalinizar orina.

Fluidos vía iv (glucosa, manitol, electrolitos).

Dieta enteral líquida, especialmente rica en leche. Protectores de la mucosa gástrica o anti-H<sub>2</sub>.

Contra el gas mostaza se indican también (vía iv):

— N-acetilcisteína: 150 mg/kg de peso/4 h.

— Hemoperfusión en caso de metahemoglobinemia no controlada con las medidas anteriores.

— Tiosulfato sódico: 30 g/24 h.

— Tienamicina: 2 g/12 h.

— L-carnitina: 3 g/24 h.

La lewisita tiene un antídoto específico: BAL, en vehículo oleoso im para quelación sistémica; pomada de BAL para ojos y piel. El BAL (dimercaprol) se considera como el antídoto universal de los agentes vesicantes, capaz de neutralizar sus efectos siempre y cuando la acción tóxica no se haya producido.

Sobre la piel se aplica una fina capa de BAL que se deja actuar durante cinco minutos, lavando posteriormente en arrastre (el ungüento o pomada produce sensación de quemazón o picor que se mantiene durante 1 hora). Concomitantemente, y para prevenir la absorción dérmica y toxicidad sistémica, se administran 2-4 mg/kg de peso de BAL (vía im), dosis que puede repetirse cada 4-12 h.

## Neurotóxicos

Los agentes neurotóxicos son ésteres orgánicos del ácido fosfórico (similares en su estructura química a los insecticidas organofosforados agrícolas), siendo potentes inhibidores de las beta-hidrolasas, especialmente de la acetilcolinesterasa, regulador clave de la neurotransmisión, dando lugar a síntomas muscarínicos y nicotínicos.

Los insecticidas organofosforados y los agentes neurotóxicos se diferencian tanto en la cinética como en la unión a tejidos.

El neurotóxico más antiguo fue sintetizado en Alemania y llamado tabún (GA) (monodimetil-dimetilaminociano fosfato); es un líquido oleoso que se descompone con desprendimiento de ácido cianhídrico; a 15 °C puede persistir en el terreno hasta 4 días. Posteriormente se sintetizaron el sarín (GB) (orto 1-2-2 trimetil-propil metilfosfuro fluorhidrato) y el somán (GD) (monopinacol-metil-fluorofosfato), con unos tiempos de persistencia en el medio en que se usan desde 15 minutos hasta 4 horas (15 °C). Las presiones de vapor de estos tres agentes implican un importante riesgo en caso de ser inhalados, máxime a altas temperaturas o cuando se aerosolizan por explosión o, bien, por rociamiento. También presentan riesgo, aunque menor, en caso de exposición cutánea, sobre todo cuando se prolonga el contacto por la ropa contaminada.

El cuarto agente neurotóxico, sintetizado por los norteamericanos, el *agente VX* (metiltiofosforotiolato de etilo y de S-dimetilanoetilo), es un líquido aceitoso que puede permanecer en el ambiente expuesto hasta 3 semanas. Debido a esta persistencia en el terreno se le considera como un agente neurotóxico no biodegradable, a diferencia de los agentes G (tabún, somán, sarín) que son biodegradables o no persistentes. El agente VX no conlleva riesgo importante en caso de inhalación, pero se absorbe muy bien a través de la piel.

La toxicidad de estos compuestos es creciente, de manera que mientras para el sarín la dosis letal es de 1 mg, para el VX es de 0,1 mg.

El cuadro clínico que se produce en caso de exposición a estos agentes se debe a la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE), dando lugar a una crisis colinérgica. Así, el aumento de actividad muscarínica origina hipersecreción nasal, ocular, bronquial e intestinal, sialorrea y babeo; diaforesis y palidez cutánea; miosis persistente en caso de contacto directo (no ocurre tras exposición percutánea); broncoespasmo; bradicardia (taquicardia, en caso de predominar efectos nicotínicos) e hipermotilidad intestinal.

Los efectos nicotínicos cursan con midriasis, fibrilación y fasciculaciones musculares subyacentes a la superficie de contacto, llegando a contracciones más bruscas y violentas; calambres, debilidad muscular (incluidos músculos respiratorios) y parálisis. A nivel central, bien por inhibición enzimática de la AChE o por acción sobre los complejos canal iónico-receptor central, se originan ce-



falea, mareo, insomnio, confusión, ataxia, pérdida de conciencia, crisis convulsivas, coma con arreflexia, y depresión del centro respiratorio.

El cuadro se completa con náuseas, vómitos, dolor abdominal tipo cólico, pirosis, tenesmo e incontinencia fecal y urinaria.

La presencia de ataxia, psicosis, convulsiones, coma, cianosis, bradicardia y parálisis muscular se asocian con mal pronóstico. En caso de producirse la muerte ésta se debe, generalmente, a insuficiencia respiratoria.

En función de la vía de entrada y grado de exposición puede existir —o no— un tiempo de latencia para que se desarrolle el cuadro tóxico. Tiempo de latencia que es inferior a un minuto en caso de exposición (en animales de experimentación) a dosis letales por vías respiratoria o intravenosa, llevando a la muerte al animal, en menos de cinco minutos, por parada respiratoria. En caso de exposición cutánea el tiempo de latencia es prolongado (30 min), y más aún si es por ropa impregnada o mojada, hecho que debe tenerse en cuenta para evitar posibles autoexposiciones del personal asistencial. La transpiración y la vasodilatación debidas al calor favorecen la entrada del tóxico.

Tras la experiencia adquirida en el atentado terrorista de los seguidores del culto de Oam en Matsumoto (Japón), el 27 de junio de 1994, se desprende que los equipos de rescate deben llevar ropas apropiadas, guantes de goma (duros) y máscara con cartucho de carbón activado para minimizar la exposición al gas neurotóxico —sarín— durante al menos 24 h tras la liberación del gas. Estas medidas, como es lógico, son extensivas al resto de la población —militar o civil— que esté próxima a la zona contaminada hasta no conseguir su evacuación. En este atentado también se comprobó que algunas víctimas presentaron los primeros síntomas 20 h después del incidente, al quedar expuestos a bajos niveles que tuvieron efectos acumulativos.

El tratamiento, que debe iniciarse precozmente, incluso antes de aparecer los primeros síntomas, se basa en:

1. Eliminar inmediatamente la ropa contaminada (cerrar herméticamente).
2. Descontaminar la superficie cutánea expuesta lavando con agua de forma profusa, seguido por bi-lavado/enjuague con un jabón líquido. Igualmente efectiva, salvo en caso de heridas o lesiones cutáneas, es la descontaminación seca utilizando cualquier tipo de polvo adsorbente como tierra de Fuller o carbón activado.
3. Oxigenoterapia, con ventilación asistida si se precisa. Aspirar secreciones pulmonares.
4. Administración antidótica de atropina (revierte los efectos muscarínicos y muchos de los efectos colinérgicos centrales, no los nicotínicos).

La atropinización debe conseguir el control adecuado de las secreciones pulmonares y la eficacia de la función pulmonar, siendo parámetros menos precisos de la eficacia de la atropina la valoración de la frecuencia cardíaca y el tamaño pupilar (p. ej., la miosis por exposición ocular directa responde mal a la atropinización parenteral). Medida esencial, por tanto, va a ser el control de la vía aérea (aspiración, oxigenoterapia, ventilación asistida).

La dosis terapéutica de atropina que produce efectos antimuscarínicos en sujetos no intoxicados es de 0,4 mg/4 horas. La dosis de atropina a utilizar depende de la gravedad; debe comenzarse con 2-6 mg (0,015-0,05 mg/kg de peso, en niños), vía im o iv, y repetir (cada 2-10-30 minutos) hasta obtener el efecto deseado. En caso de pacientes hipóxicos no debe utilizarse la vía iv. No se han establecido las necesidades mínimas y totales de atropina en caso de graves intoxicaciones por agentes neurotóxicos. Dosis sumativas de hasta 10-20 mg en las primeras tres horas parecen ser suficientes; pueden necesitarse 10-15 mg de atropina durante los primeros 5-30 minutos.

Hay que tener en cuenta la toxicocinética propia de estos productos y valorar que dosis masivas de atropina no suponen un indicador exacto de las necesidades para antagonizar a estos neurotóxicos. En climas cálidos o con alta temperatura ambiental pueden verse aumentados los efectos secundarios de la atropina.

5. Concomitantemente con la atropina se precisa iniciar tratamiento con un grupo de compuestos orgánicos: las oximas (pralidoxima, obidoxima). Las oximas son sustancias capaces de formar complejos con los agentes neurotóxicos unidos a la AchE, ocasionando su separación de la enzima, reactivando a la misma y propiciando la hidrólisis de la acetilcolina acumulada. Tienen especial afinidad para actuar sobre la AchE fosforilada de la unión neuromuscular y mínimo efecto sobre los receptores autonómicos muscarínicos.

Las oximas deben administrarse, igualmente, de forma precoz dentro de las primeras 24 horas para evitar el efecto de la reacción de consolidación (interacción entre el agente neurotóxico y la AchE), momento a partir del cual sería ineficaz la acción de las oximas.

Cada agente neurotóxico tiene un tiempo específico para llegar a la reacción de consolidación; tiempo que es de 5 horas para el complejo sarín-AchE, y de 2 minutos para llegar a la consolidación del 50% del complejo somán-AchE, tiempo mínimo para reconocer los síntomas y realizar un tratamiento efectivo *in situ* antes de llegar a una consolidación completa que puede resultar fatal.

La dosis inicial de cloruro de pralidoxima (2-PAM, Protopam) es de 1-2 g (25-50 mg/kg de peso en niños), vehiculado en 100 ml de suero salino, a pasar en 15-30 min. Pueden administrarse dosis adicionales, en caso de ser necesario (si no revierte la debilidad muscular), a la hora de la dosis inicial y cada

6-12 h. En caso de no poder acceder a la administración iv se utilizará la vía im.

Pueden obtenerse mejores resultados manteniendo una infusión continua de 500 mg/h que con un bolus. La dosis máxima/24 h recomendada en un adulto es de 12 g.

El dicloruro de obidoxima es menos tóxico y más eficaz que la pralidoxima, teniendo idénticas vías de administración y una posología de 250 mg, que puede repetirse cada dos horas. Se puede mantener, igualmente, una infusión continua con 35 mg/h.

6. Como anticonvulsivante se utiliza el diazepam, 10 mg vía iv (o im), pero siempre tras haber administrado antes atropina. Debe utilizarse también en todas las situaciones en que se precisen más de tres dosis de atropina.

7. Hemoperfusión sobre columnas de carbón activado o de resinas neutras.

8. Plasmaféresis.

9. En enfrentamientos bélicos con sospecha de uso de agentes neurotóxicos se habla del tratamiento profiláctico con piridostigmina (inhibidor reversible de la AchE, con mínima acción sobre el SNC), 30 mg/8 h vía oral, comenzando antes de la exposición. El ejército español recomienda en sus manuales la toma de 60 mg/4 h; sin embargo, hay que tener en cuenta que la dosis máxima diaria no debe superar bajo ningún concepto los 240 mg/4 h. Su acción, al proteger una parte de la AchE del efecto del neurotóxico (por carbamilación del 20-40% de la AchE), disminuye bastante la letalidad potencial de los neurotóxicos cuando se usa el antídoto específico (potencia la acción de la atropina; no protege por sí misma).

En el 50% de los soldados tratados con piridostigmina, y como efectos secundarios, se han descrito meteorismo, calambres abdominales, heces blandas o pastosas y urgencia miccional que no son incapacitantes. Tan sólo en el 0,1% de los casos se precisó suspender el tratamiento, por lo que virtualmente pueden tomarlo todos los soldados que pudieran verse expuestos a un posible ataque. Su uso está contraindicado en pacientes asmáticos.

10. La liposolubilidad de estos compuestos obliga a mantener una dieta sin grasas un mínimo de 24-48 horas.

## AGENTES NEUTRALIZANTES

Provocan la incapacidad del sujeto afectado de una forma inmediata; se utilizan en forma de vapor o aerosol. La exposición prolongada a concentraciones elevadas puede provocar un edema pulmonar capaz de ocasionar la muerte.

El efecto de estos agentes es casi siempre acumulativo; así, al alcanzar cierta concentración, se producen los síntomas incluso con la máscara puesta. Se dividen en:

### **Lacrimógenos**

Son agentes irritantes locales, con acción sobre la mucosa ocular y respiratoria fundamentalmente.

Son productos de este grupo la cloroacetofenona, bromoacetofenona, cloropirina y clorobencilideno malonitrilo que se exponen más detenidamente en el capítulo *Algunas sustancias químicas industriales importantes*.

Producen fotofobia, lagrimeo, dolor, blefarospasmo, irritación nasal con rinorrea y tos. Además producen vómitos y cefalea. Con toda esta sintomatología la incapacitación es total.

### **Estornudatorios. Vomitivos**

Químicamente son derivados de la arsina (difenilcianoarsina [DC], difenil-cloroarsina [DA]).

Son irritantes del tracto respiratorio superior, senos paranasales y ojos. Descadenan el estornudo violento y rinorrea intensa, con tos fuerte incontrolable, opresión y dolor torácico y disnea, seguido por náuseas, sialorrea, vómitos, temblores, vértigo, cefalea y debilidad. Se produce prurito cutáneo (especialmente facial), a veces dermatitis.

Si la exposición es elevada o prolongada pueden ser letales; si no es así, la recuperación se produce en cuestión de horas de forma espontánea. Independientemente de los síntomas, precisa colocarse una máscara de gas y mantenerla ajustada en su posición eficaz.

## **AGENTES INCAPACITANTES**

### **Agentes físicos**

Todos los agresivos químicos letales pueden ser usados en dosis mínimas como incapacitantes. Incluso ciertas toxinas (la estafilocócica, p. ej.) tienen un gran campo de acción entre los incapacitantes físicos. La recuperación de los afectados puede producirse en 24-48 horas.

## **Incapacitantes psíquicos**

Se han ensayado anfetaminas, opiáceos, LSD y derivados del cannabis como productos *benignos* que perturban el comportamiento del individuo, privándole de la capacidad de tomar iniciativas y decisiones lógicas. Pueden utilizarse en forma de aerosol o, bien, proporcionando los productos mediante infiltración entre las tropas.

## **ARMAS INDIRECTAS: DE DISUASIÓN Y CONFUSIÓN**

### **Fumígenos**

Su objetivo es la formación de cortinas o nubes persistentes, por formación de humos o nieblas, que impidan la visibilidad y que se dispersan en el aire por evaporación y posterior condensación o, bien, por fragmentación mecánica.

El fumígeno más conocido es el fósforo; al arder forma óxidos que con la humedad originan ácido fosfórico, que queda en el aire como una cortina de aerosol.

El tetracloruro de silicio es un líquido incoloro que, al hidrolizarse en presencia de humedad, desprende vapores de ácido clorhídrico y un denso aerosol de ácido silícico. La velocidad de hidrólisis y la densidad de los aerosoles se incrementa con la adición de amoníaco, que originará un aerosol de cloruro amónico particulado.

Las bombas de humo pueden contener zinc, aluminio, óxido de zinc, hexacloroetano, carbonato magnésico, clorato sódico y carburo de silicio. En locales cerrados y con nubes de alta concentración no se puede permanecer ni siquiera con máscara, ya que las partículas de humo taponarán rápidamente el filtro.

La explosión de una bomba fumígena puede llegar a ser letal si ocurre en un recinto cerrado. Al explosionar se forman microcristales en forma de maclas estrelladas que, al dispersarse, forman un denso aerosol. Si se inhala en cantidad suficiente los microcristales pueden lesionar las paredes alveolares y originar edema pulmonar.

### **Incendiaros**

Se trata de mezclas químicas con una gran afinidad por el oxígeno con el que reaccionan liberando gran cantidad de calor. La reacción puede ser espon-

tánea o precisar un aporte energético externo. Según su composición el agente incendiario puede estar dotado de combustible y comburente, ardiendo en este caso en ausencia de aire y siendo imposible su extinción por sofocación. Pero en otros casos estos agentes sólo están dotados del combustible, utilizando como comburente el oxígeno atmosférico (el foco de fuego puede apagarse con arena, p. ej.).

— *Comburentes*. Oxidantes (nitratos, cloratos, percloratos, permanganatos, etc.).

— *Materias combustibles*. Pueden ser:

- Inorgánicas: carbón, fósforo, magnesio, aluminio.
- Orgánicas: madera, lana, almidón y azúcar, o hidrocarburos de bajo peso molecular y bajo punto de ebullición, denominados iniciadores y aceleradores del incendio; asimismo, hidrocarburos de alto peso molecular y alto punto de ebullición, cuya densidad y untuosidad favorece la capacidad incendiaria y las lesiones térmicas.

Los conocidos cócteles Molotov son artefactos de fabricación casera que contienen gasolina, gasoil, azúcar, jabón y una mecha que sobresale por la boca de la botella.

El napalm es un jabón de aluminio, obtenido de ácidos naftalénicos y de ácidos del aceite de coco, con el que se preparan geles de gasolina para municiones incendiarias.

## Agentes fitotóxicos

Son compuestos de utilidad como plaguicidas (agente naranja, agente azul), concretamente herbicidas defoliantes, que se emplean para destruir la vegetación y así impedir que el enemigo se camufle o esconda. Fueron ampliamente utilizados en las guerras de Corea y Vietnam.

## BIBLIOGRAFÍA

- ACGIG. 1994-1995 Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. *Am Conference Gout Ind Hyg, Inc.* Cincinnati, 1994.
- Adir Y, Bitterman H, Kol Setal. Hyperbaric oxygen treatment for carbón monoxide intoxication acquired in the sealed room during the Persian Gulf war. *Isr J Med Sci* 1991; 27(11-12): 669-672.
- Das R, Blanc PD. Chlorine gas exposure and the lung: a review. *Toxicol Ind Health* 1993; 9 (3): 439-455.

- Dawson RM. Review of oximes available for treatment of nerve agent poisoning. *J Appl Toxicol* 1994; 14 (5): 317-331.
- Domínguez Carmona M. *Aspectos sanitarios de la guerra química*. Anales de la Real Academia de Medicina, 1986; tomo C III; 257-314.
- Dunn MA, Sidel F. Progress in medical defense against nerve agents. *JAMA* 1989; 262: 649-652.
- Eisenmenger W, Drasch G, Von Clarmann M *et al*. Clinical and morphological findings on mustard gas [bis(2-chloroethyl) sulfide] poisoning. *J Forensic Sci* 1991; 36 (6): 1688-1698.
- Everett ED, Overholt EL. Phosgene poisoning. *JAMA* 1968; 205: 243-245.
- Flora SJ, Dube SN, Arora U *et al*. Therapeutic potential of meso 2,3-dimercaptosuccinic acid or 2,3-dimercaptopropane 1-sulfonate in chronic arsenic intoxications in rats. *Biomaterials* 1995; 8 (2): 111-116.
- Fouyn T, Lison D, Wouters M. Management of chemical warfare injuries. *Lancet* 1991; 337: 1121-1122.
- Fowler BA, Weissberg JB. Arsine poisoning. *N Eng J Med* 1974; 291: 1171-1174.
- Gilman AG, Rail TW, Nies AS *et al*. (eds.). *The pharmacological basis of therapeutics*. 8.<sup>a</sup> ed. New York, Pergamon Press, 1990.
- Goldfrank LR, Bresnitz EA, Kirstein R. Organophosphates. En: Goldfrank LR (ed.). *Toxicologic emergencies*. New York, Appleton-Century-Crafts, 1982.
- Golsousidis H, Kokkas V. Use of 19.59 mg of atropine during 24 days of treatment, after a case of unusually severe parathion poisoning. *Hum Toxicol* 1985; 4: 339-340.
- Gunderson CH, Lehmann CR, Sidell FR *et al*. Nerve agents: a review. *Neurology* 1992; 42 (5): 946-950.
- Haddad LM. Organophosphates and other insecticides. En: Haddad LM, Winchester JF (eds.). *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 2.<sup>a</sup> ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1990; 1076-1087.
- Hall AH, Rumack BH. Clinical toxicology of cyanide. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 1067-1074.
- Harrison TR. *Principles of internal medicine*. 9.<sup>a</sup> ed. New York, McGraw-Hill PublishingCo., 1980.
- Heyndrickx A, Heyndrickx B. Tratamiento de las lesiones producidas por gases de guerra. *Lancet* (ed. española) 1991; 241 (4): 81-82.
- Howland MA. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. Norwald, Appleton-Century-Crafts, 1986.
- Ivankovich AD, Braverman B, Kanuru P *et al*. Cyanide antidotes and methods of their administration in dogs: a comparative study. *Anesthesiology* 1980; 52: 210-216.
- Keeler JR, Hurst CG, Dunn MA. Pyridostigmine used as a nerve agent pretreatment under wartime conditions. *JAMA* 1991; 266 (5): 693-695.
- Knudson GB. Operation Desert Shield; medical aspects of weapons of mass destruction. *MilitMed* 1991; 156(6): 267-271.
- Kobrick JL, Johnson RF. Effects of nerve agent antidote and heat exposure on soldier performance in the BDU and MOPP-IV ensembles. *Milit Med* 1990; 155 (4): 159-162.

- Martínez Núñez JJ. Accidentes por radiaciones ionizantes y agentes bélicos. En: Gines-tal Gómez RJ (eds.). *Libro de texto de cuidados intensivos*. ELA Aran, 1991; 1379-1382.
- Mellor SG, Rice P, Cooper GJ. Vesicant burns. *Br J Plast Surg* 1991; 44 (6): 434-437.
- Momeni AZ, Aminjavaheri M. Skin manifestations of mustard gas in a group of 14 chil-dren and teenagers: a clinical study. *Int J Dermatol* 1994; 33 (3): 184-187.
- Monhart V, Fusek J, Brendiar M *et al.* Use of hemoperfusion in experimental intoxica-tion with nerve agents. *ArtifOrgans* 1994; JS(10): 770-772.
- Nakajima T, Shinobu S, Morita H *et al.* Sarin poisoning of a rescue team in the Matsu-moto sarin incident in Japan. *Occ Environm Med* 1997; 54: 697-701.
- Okudera H, Morita H, Iwashita T *et al.* Unexpected nerve gas exposure in the city of Ma-tsumoto: report of rescue activity in the first sarin gas terrorism. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 527-528.
- Pour Jafari H, Moushtaghi AA. Alterations of libido in gased Iranian men. *Vet Hum To-xico/1992*; 34 (6): 547.
- Rickett DL, Glenn FJ, Houston WE. Medical defense against nerve agent: new direc-tions. *Milit Med* 1987; 152: 35.
- Ruhl CM, Park SJ, Danisa O *et al.* A serious skin sulfur mustard burn from an artillery shell. *J Emerg Med* 1994; 12(2): 159-166.
- Saincher A, Swirsky N, Tenenbein M. Cyanide overdose: survival with fatal blood con-centration without antidotal therapy. *J Emerg Med* 1994; 12: (4): 555-557.
- Sidell FR, Borak J. Chemical warfare agents: II. Nerve agents. *Ann Emerg Med* 1992; 21 (7): 865-871.
- Vobel SN, Sultán TR, Ten Eyck CK. Cyanide poisoning. *Clin Toxicol* 1981; 18: 367-383.
- WoodallJ. Protectand survive. *Lancet* 1997; 349: 1332-1333.



Los antidotos son preparados farmacológicos utilizados para contrarrestar los efectos nocivos de un determinado xenobiótico. En su mecanismo de acción modifican la cinética de una sustancia tóxica, su absorción o eliminación, reduciendo sus efectos sobre los receptores y, gracias a diferentes formas de actuación, mejoran el pronóstico funcional y vital de un intoxicado.

En este capítulo de *Farmacología toxicológica* se presentan no sólo una serie de antidotos sino, también, diferentes fármacos de uso habitual en el tratamiento de un paciente expuesto a un tóxico y que conceptualmente están próximos a la categoría de «antídoto».

De todos es conocido que la eficacia clínica de un antidoto varía de forma considerable, encontrando por un lado aquellos que tienen un efecto espectacular y rápido, como es el caso de naxolona y flumazenil, que antagonizan de forma selectiva y competitiva los efectos de los opiáceos y de las benzodiacepinas. Por otra parte, contamos con antidotos que sólo son efectivos para controlar o revertir ciertos efectos tóxicos y con los que, a pesar de su administración, puede producirse la muerte del paciente. Por este motivo, habrá que considerarlos como meros coadyuvantes del tratamiento general que en cada caso se requiera.

## **N-ACETILCISTEÍNA (NAC, Flumucil®)**

### **Indicaciones**

1. Antídoto en caso de sobredosis por paracetamol (ingestas de paracetamol >120 mg/kg).
2. Intoxicación por hidrocarburos alifáticos, tipo tetracloruro de carbono.

### **Efectos secundarios**

Náuseas, vómitos, fiebre, somnolencia. Reacción alérgica broncoespástica. Reacción anafiláctica. Rash cutáneo o urticaria.

La posible sobredosificación entraña riesgo de encefalopatía hepática.

## Tratamiento

Para obtener el máximo rendimiento debe administrarse de forma precoz (primeras quince horas) ya que a *posteriori* sólo se consigue un efecto beneficioso sobre la evolución (pronóstico) de la insuficiencia hepática constituida.

### 1. *Por vía oral:*

Dosis de carga: 140 mg/kg.

Seguir con 70 mg/kg/4 h hasta completar 17 tomas adicionales.

Debe consumirse tras su preparación (antes de 1 h), diluyéndolo con agua, zumo de frutas o refresco bicarbonatado. En caso de vómitos repetir la dosis después de una hora.

No administrar concomitantemente con carbón activo. En caso de haberlo administrado precisa realizarse vaciamiento gástrico o aumentar la dosis de carga de 140 a 240 mg/kg.

### 2. *Por vía iv.*

Se recomiendan 300 mg/kg (1,5 ml/kg de *Fluimucil antidoto*® 20%) administrados en un intervalo de 20 h y 15 min, según el siguiente esquema:

- Dosis inicial de carga: 150 mg/kg (equivalente a 0,75 ml/kg) disuelto en no más de 200 ml de suero glucosado al 5 %, administrado durante 15 min. En caso de objetivar efectos secundarios durante la perfusión se disminuirá la velocidad de infusión, pasando la dosis de carga en 60 min. Los efectos secundarios pueden controlarse con clorfeniramina.
- Segunda infusión: 50 mg/kg (0,25 ml/kg) diluidos en 500 ml de suero glucosado al 5 % administrado de forma lenta durante 4 h.
- Seguir con 100 mg/kg (0,50 ml/kg) diluidos en 1.000 ml de suero glucosado al 5 % administrado durante las siguientes 16 h.

En niños el volumen de solución glucosada debe ser aportado en base a la edad y peso para evitar el peligro de una congestión vascular y pulmonar.

Una vez finalizada la pauta completa de tratamiento —oral o iv— debe prolongarse el tratamiento con NAC, a dosis de 150 mg/kg/día, hasta no objetivar una mejoría significativa y/o mientras persistan alteraciones hepáticas o renales.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia <sup>1</sup>: B.

Cada vial de Fluimucil antidoto® contiene 2 g de acetilcisteína en 10 ml de solución acuosa a pH 6,5. Las presentaciones orales de Fluimucil® permiten disponer de 200 mg de acetilcisteína por sobre (adultos) o 600 mg en comprimidos efervescentes.

Instaurar el tratamiento tan pronto como se conozca la sobredosis de paracetamol, sin esperar a los resultados de laboratorio. Realizar, si es posible, el seguimiento del tratamiento según los niveles plasmáticos de paracetamol. Estos niveles deben obtenerse a partir de cuatro horas desde la ingesta, siendo los valores obtenidos entre las cuatro y dieciséis horas los que reflejan con más claridad la potencial hepatotoxicidad. Los niveles que se encuentran antes de 4 h o después de 24 h no son demostrativos de la toxicidad hepática ni de la necesidad de instaurar tratamiento con NAC.

Ajustándose a un nomograma preestablecido, en función del tiempo post-ingesta, se consideran hepatotóxicas (requieren tratamiento completo con NAC) las siguientes concentraciones plasmáticas de paracetamol:

- >150 µg/ml a las 4 h.
- >110 µg/ml a las 6 h.
- >70 µg/ml a las 8 h.
- >55 µg/ml a las 10 h.
- >40 µg/ml a las 12 h.
- >30 µg/ml a las 14 h.
- >20 µg/ml a las 15 h.
- >8 µg/ml a las 20 h.
- >3,5 µg/ml a las 24 h.

Concentraciones menores deben valorarse como tóxicas en pacientes alcohólicos, con hipoproteínemia o en los que existan fenómenos de inducción enzimática (p. ej., tratamientos con fenobarbital).

Este nomograma sólo es válido en caso de ingestas únicas agudas y no debe seguirse en caso de ingestas crónicas, repetidas o prolongadas en corto espacio de tiempo.

En caso de encefalopatía secundaria a insuficiencia hepática debe valorarse la conveniencia de suspender el tratamiento con NAC para evitar el aporte extra de compuestos nitrogenados.

---

<sup>1</sup> La disponibilidad en caso de urgencia se valora en función del tiempo en que debe disponerse del producto una vez producida la intoxicación, como:

A: producto disponible de forma inmediata (antes de 30 min).

B: producto disponible antes de 2 h.

C: producto disponible antes de 6 h.

## **ÁCIDO FOLÍNICO (Factor citrovorum, Folinato calcico, Leucovorina, Lederfolin )**

### **Indicaciones**

Intoxicación por antifólicos: metotrexato, pirimetamina, trimetoprima, metanol, etc.

### **Efectos secundarios**

Reacciones de hipersensibilidad, fiebre, sibilancias, urticaria o prurito.

### **Tratamiento**

Dosis: 6-12 mg/6 h, im; totalizando 4 dosis en la intoxicación leve.

Intoxicación grave: 75 mg, iv, en las primeras 12 h; 12 mg/6 h, im, totalizando 4 dosis.

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible.

## **ÁCIDO TIOCTICO (Thioctacid®)**

### **Indicaciones**

Intoxicación por *Amonita Phalloides*, setas del género «Galerina» y algunas lepiotas que contienen toxinas ciclopeptídicas.

### **Efectos secundarios**

Hiperglucemia.

## Tratamiento

50-150 mg en solución de dextrosa al 5%/6-24 h durante 7 días.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

Debe protegerse la solución de la luz.

## ADRENALINA (Epinefrina)

### Indicaciones

Reacciones anafilácticas (*shock*), depresión miocárdica y resucitación cardiaca. Hipoglucemia por *shock* insulínico. Broncoespasmo. Hipotensión arterial.

### Efectos secundarios

Vasoconstricción periférica, hipertensión arterial, hemorragia cerebral, edema pulmonar, taquicardia, bradicardia refleja, arritmias, dolor angoroide, palpitaciones; ansiedad, temblor, escalofríos, insomnio, agitación, confusión, irritabilidad y cefalea.

### Tratamiento

- Vía iv: La vía iv se reserva para resucitación cardiorrespiratoria, parada cardiaca y colapso.

Adultos: 0,5-1 mg (0,5-1 ml) de solución acuosa al 1/1000; en función de la respuesta obtenida puede repetirse la dosis cada cinco minutos.

Niños: 0,01 mg/kg (puede repetirse la dosis cada cinco minutos).

Neonatos: 0,01-0,03 mg/kg (si es preciso se repite la dosis a los cinco minutos).

- Vía se e im: Estas vías se utilizan en las indicaciones de reacción anafiláctica y broncoespasmo, p. ej.

Adultos: 0,5-1 mg.

Niños.- hasta 1 año: 0,05 mg.

- 1 año: 0,1 mg.
- 2 años: 0,1-0,2 mg.
- 3-4 años: 0,15-0,3 mg.
- 5 años: 0,2-0,4 mg.
- 6-12 años: 0,25-0,5 mg.

Estas dosis, en función de la tensión arterial y pulso, pueden repetirse cada 10 min hasta la mejoría del cuadro.

- Vía intratubotraqueal: Es una vía opcional de administración que precisa diluir la sustancia al 1/10.000.

Adultos: 3-5 ml.

Niños: 0,1 ml/kg.

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## **ALBÚMINA SOLUCIÓN**

### **Indicaciones**

Ingestas de tensoactivos aniónicos y/o catiónicos, lejías domésticas, amoníaco, metales pesados, etc.

### **Tratamiento**

- Viales de 5,5 g de albúmina liofilizada (disolver en 1 l de agua).
  - Dos claras de huevo, bien batidas, en un vaso de agua o leche (agua o leche albuminosa).
- Se administra, de forma precoz, a pequeños tragos.

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## ANTICUERPOS ANTIDIGITAL (Digitalis Antidote®)

### Indicaciones

Tratamiento de la intoxicación grave por glucósidos digitálicos (digoxina, digitoxina) que curse con hiperkaliemia refractaria al tratamiento, bloqueo de segundo o tercer grado y/o arritmias graves y persistentes (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, intensa bradicardia sinusal), refractarias al tratamiento convencional; asistolia o *shock* cardiogénico.

Ingestas de digoxina superiores a 10 mg en adultos o 4 mg en niños.

Niveles séricos de digoxina 6-8 h postingesta > 10 ng/ml.

Se indica también como tratamiento de primer escalón en casos de pacientes adultos con factores pronósticos pobres, p. ej.: ancianos varones, potasio sérico >5 mmol/l, miocardiopatía, bradicardia que no responde a la atropina.

### Farmacodinámica

Actúan por: inducir una redistribución extracelular del tóxico, secuestro del tóxico en el espacio extracelular y eliminación renal del complejo anticuerpo-tóxico con bajo peso molecular.

Los fragmentos Fab ligan moléculas de digoxina o digitoxina (primero la sérica y después la tisular) en un complejo Ag-Ac que se elimina vía renal en 10-20 h (la vida media de eliminación para digoxina es de 39 h y para digitoxina es de 160 h). Hay que tener en cuenta que 80 mg de fragmentos Fab específicos antidigitoxina fijan 1 ng/ml de digoxina o 10 ng/ml de digitoxina; corrigiendo el cuadro clínico tóxico en 15-30 min.

El tratamiento inmunoterápico tiene dos ventajas. Primero, un potente efecto farmacodinámico debido a la rápida reversión de las arritmias, hiperkaliemia y depresión miocárdica inducidas por los digitálicos, por reactivación de las ATPasas de membrana. Segundo, un efecto farmacocinético debido a la excreción renal acelerada de los complejos Fab-digitálico.

### Efectos secundarios

Reacción de hipersensibilidad que incluye: rash con prurito, tumefacción y rubeosis facial, urticaria y trombocitopenia. Deprivación de efectos digitálicos con:

- Bajo gasto cardíaco, hasta insuficiencia cardíaca congestiva por deprivación inotrópica.
- Aumento de frecuencia ventricular.

— Hipokaliemia por reactivación de la ATPasa.

## Tratamiento

Si se desconoce la cantidad de digitálico o la concentración sérica de digoxina, pueden administrarse 800 mg de Fab antidigoxina.

Una dosis de 40 mg de Fab antidigoxina liga 0,6 mg de digoxina, pudiendo dosificarse según parámetros conocidos en relación a alguna de las siguientes fórmulas:

1. Basada en la dosis ingerida (I) expresado en mg:

— Para digoxina en forma galénica de comprimidos, solución oral o inyectable intramuscular:

$$\text{Dosis (mg)} = (I \times 0,8/0,6) \times 40$$

— Para digitoxina en forma de comprimidos, cápsulas de digoxina o inyectable intravenoso de digoxina o de digitoxina:

$$\text{Dosis (mg)} = (I/0,6) \times 40$$

2. Según concentración sérica (S) en ng/ml:

— Para digoxina:  $\text{Dosis (mg)} = ([S \times P]/100) \times 40$ .

— Para digitoxina:  $\text{Dosis (mg)} = ([S \times P]/1.000) \times 40$ .

P = peso corporal en kilos.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

Se administra por infusión iv a través de un filtro de membrana de 0,22μ durante 30 min, diluyéndolo en suero salino isotónico.

Monitorizar temperatura, ECG, niveles séricos de digoxina o digitoxina y de potasio.

Los niveles séricos totales de digitálicos aumentan tras el tratamiento antidigitálico, motivo por el que estos niveles deben valorarse con precaución.

La arritmia desaparece dentro de las primeras tres horas de iniciar la perfusión del antídoto.

Las alteraciones gastrointestinales secundarias a la intoxicación por digital, incluyendo la colitis isquémica, mejoran tras el tratamiento con Fab.

Sujetos con insuficiencia renal o en diálisis responden de forma similar al tratamiento con Fab que los pacientes con función renal normal.

Test de sensibilización:



1. Intradérmico: Diluir una ampolla de *Digitalis Antidote* en 20 ml de solución isotónica de cloruro sódico, agitando suavemente. Tomar 0,1 ml de esta solución y mezclar con 0,4 ml de suero salino estéril, inyectando 0,1 ml de esta solución en la parte interior del antebrazo (vía intracutánea); valorar en 20 min la reacción local, donde puede observarse una roncha urticarial rodeada por una zona eritematosa.
2. Conjuntival: una gota de la solución final anterior se aplica en saco conjuntival. Se valora la presentación de prurito, epífora, edema palpebral e inyección conjuntival en 15 min.

La redigitalización debe postponerse hasta 1 semana en pacientes con insuficiencia renal y durante algunos días en pacientes normorémicos.

## ANTITOXINA BOTULÍNICA

### Indicaciones

Intoxicación botulínica.

### Tratamiento

1. Intoxicación botulínica:  
50.000 U.I. de antitoxina A.  
50.000 U.I. de antitoxina B.  
5.000 U.I. de antitoxina E.

Se administra por vía im o iv. Se puede repetir la mitad de la dosis cada 6 h. La vía iv requiere dilución del fármaco al 1:10 con solución glucosada al 5-10% o solución isotónica de cloruro sódico.

2. Sospecha de intoxicación, sin síntomas clínicos (vía im):  
10.000 U.I. de antitoxina A.  
10.000 U.I. de antitoxina B.  
1.000 U.I. de antitoxina E.

### Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## **APOMORFINA**

### **Indicaciones**

Emético por acción central al estimular el núcleo bulbar del vómito (zona «gatillo»), con efecto farmacológico en 2-6 minutos (evitar su uso en niños).

### **Efectos secundarios**

Náuseas, sialorrea y diaforesis. Sensación disneica con taquipnea. Somnolencia. Hipotensión.

### **Tratamiento**

Adultos: 0,1 mg/kg de peso, vía se.

Niños: 0,07-0,1 mg/kg peso, vía se.

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

No se recomienda repetir la dosis por tratarse de un opiáceo que da lugar a depresión a nivel central que se antagonizaría con naloxona. Evitar su uso en niños.

## **ATROPINA**

### **Indicaciones**

Intoxicación por insecticidas organofosforados y carbámicos, neurotóxicos bélicos inhibidores de la acetilcolinesterasa y sustancias con efectos muscarínicos (síndrome muscarínico por setas, fisostigmina, neostigmina, pilocarpina, etc.), donde la administración debe seguir criterios eminentemente clínicos.

### **Efectos secundarios**

Agitación, somnolencia, confusión en pacientes geriátricos o debilitados. En lactantes y síndrome de Down o lesión cerebral aumenta la respuesta.

Midriasis, visión borrosa y amaurosis transitoria. Ansiedad, delirios, desorientación, alucinaciones, sedación y somnolencia. Taquicardia. Estridor, disnea, sequedad de mucosas, fiebre atropínica (en niños, a las 2 horas de la administración iv), taquicardia, rubeosis cutánea, regurgitación por disminución de la presión del esfínter esofágico, retención urinaria.

## Tratamiento

*Adultos:* 1-2 mg, iv que pueden repetirse cada 10 min, hasta que aparezcan signos de atropinización (midriasis, taquicardia, rubor cutáneo, etc.).

*Niños:* 0,015-0,05 mg/kg cada 10-15 min, vía iv o im lentamente, hasta que aparezcan signos de atropinización. En casos donde se prevea la necesidad de mantener una atropinización prolongada se puede recurrir a una infusión continua. En este caso se usa una dosis sin diluir de 0,02-0,08 mg/kg/hora, dosis que puede haber seguido a un bolus inicial en caso de precisar una atropinización rápida.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

- Bloquea las manifestaciones de parasimpaticomimesis periférica; al pasar la barrera hematoencefálica tiene, también, acción central. No revierte los efectos nicotínicos.
- Antes de administrar atropina debe conseguirse una buena oxigenación y ventilación (la hipoxia puede facilitar la aparición de fibrilación ventricular).
- Mantener (sub)atropinización durante 48-72 h.
- La atropina se inyecta lentamente por vía iv; en caso de ser impracticable la vía venosa se recurre a su administración por vía im, se, endotraqueal o intraósea.
- Dosis menores de 0,1 mg pueden originar bradicardia paradójica en niños.
- Los efectos de la atropina se neutralizan con fisostigmina.

## **AZUL DE METILENO (Cloruro de metiltionino)**

### **Indicaciones**

Reduce la metahemoglobina a hemoglobina en intoxicaciones por sustancias metahemoglobinizantes (nitritos, anilinas, acetanilida, sulfanilamida, etc.) en:

- a) Pacientes sintomáticos con metahemoglobinemia > 30%.
- b) Pacientes sintomáticos con niveles inferiores al 30%, pero que presentan anemia, enfermedad pulmonar o procesos que reducen la perfusión cerebral o coronaria.
- c) Casos en que no pueden determinarse los niveles de metahemoglobina, pero los signos y síntomas clínicos son llamativos. En estos casos, el tratamiento debe asociarse a oxígeno, oxígeno hiperbárico y transfusión de sangre.

### **Efectos secundarios**

Náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y torácico, diaforesis, confusión y metahemoglobinemia. La inyección subcutánea accidental da lugar a la formación de abscesos y necrosis. En pacientes con déficit de G-6PDH puede producirse hemolisis.

### **Tratamiento**

No debe basarse en la presencia exclusiva de cianosis, sino en la evidencia de hipoxia.

Dosis: 0,1-0,2 ml/kg en solución al 1% (1-2 mg/kg), administrado vía iv en 5 min y pasando a continuación 15-30 ml de solución salina. Puede repetirse una hora después si persiste la hipoxia, hasta una dosis máxima de 7 mg/kg.

Los casos de metahemoglobinemia crónica se tratan con dosis orales de 100-300 mg/día.

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

- Si fracasa la terapia con azul de metileno, descartar-
  - déficit de G-6PDH
  - déficit de NADPH metahemoglobina reductasa

- existencia de sulfohemoglobinemia
- exceso de dosificación de azul de metileno (con formación paradójica de metahemoglobina)
- constante formación de metahemoglobina (p. ej., en intoxicación por anilinas) o continua absorción gastrointestinal.

## **BENTONITA**

### **Indicaciones**

Neutralizante adsorbente en intoxicaciones por herbicidas bupiridílicos (100 g de bentonita fijan 6 g de paraquat).

### **Efectos secundarios**

Estreñimiento. Fecalomas. Hipercalcemia.

### **Tratamiento**

Se utiliza como suspensión acuosa al 7%. Puede ser utilizado como líquido de lavado gástrico con posterior aspiración o bien como adsorbente, siempre dentro de las primeras 6 h.

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

Por su efecto astringente hay que asociar siempre un purgante salino.

## **BICARBONATO SÓDICO**

### **Indicaciones**

1. Acidosis metabólica.
2. Intoxicaciones por barbitúricos y salicilatos con objeto de aumentar la eliminación renal a través de diuresis forzada alcalina.
3. Cardiotoxicidad de los antidepresivos tricíclicos o quinidínica.

4. Se puede valorar su uso en intoxicación por amantadina, fenotiazina, propoxifeno, cocaína y carbamazepina. También puede ser útil en la intoxicación por antiarrítmicos de las clases Ia y Ic.

### Efectos secundarios

Edema pulmonar. Edema cerebral. Alteraciones del equilibrio ácido-base y electrolíticas. Dolor o calambres musculares. Edema en extremidades inferiores. Arritmias.

### Tratamiento

1. Vía *oral*: Dosis de choque: 4 g; después 1-2 g/4 h (hasta 15 g/día).
2. Vía *iv*: Adultos: 100-150 mEq/l de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  diluido en solución glucosada al 5 % que se pasará en 3-4,5 h.  
Niños: 1-2 mEq/kg diluido en 15 ml/kg de suero glucosado al 5 % y a pasar en 3-4 h.  
Para mantener la alcalinidad urinaria pueden requerirse dosis adicionales de 1-2 mEq/kg de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  asociado a 20-40 mEq/l de cloruro potásico.  
La cardiotoxicidad quinidínica o por antidepresivos tricíclicos precisa: 1-2 mEq/kg en bolus, que puede repetirse hasta conseguir un  $\text{pH} = 7,45-7,55$ .

### Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.  
Los preparados de bicarbonato sódico 8,4% representan dosis de 1 mEq/ml.  
Plantear cuidadosamente su uso terapéutico tras haber obtenido el pH arterial y  $\text{CO}_2$  plasmático para administración parenteral. Seguir el tratamiento con control del pH urinario (en 1 h debe ser de 7,5-8) y del equilibrio hidroelectrolítico.  
Mantener una diuresis de 3 ml/min (adultos).

## **BIPERIDENO (Akinetón®)**

### **Indicaciones**

Agente antimuscarínico con potente acción antinicotínica, indicado en cuadros de extrapiramidalismos secundarios a la administración de diversos grupos de fármacos (excepto discinesia tardía).

### **Efectos secundarios**

Similares a los antiparkinsonianos anticolinérgicos: sequedad de boca, náuseas, estreñimiento, midriasis, trastornos de la acomodación, visión borrosa, retención de orina y disuria.

### **Tratamiento**

Adultos:

Oral: 2 mg/8-24 h.

Vía im o iv lenta: dosis inicial de 2 mg iv y como dosis de mantenimiento 2 mg/30 min, hasta un máximo de 8 mg/día.

Niños: 0,04 mg/kg-

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## **CARBÓN ACTIVADO**

### **Indicaciones**

Tratamiento general de las intoxicaciones:

Antídoto adsorbente. Previene la absorción de tóxicos cuando se administra durante la primera hora postingesta. Se indica en la mayoría de las intoxicaciones por fármacos, plantas y productos químicos. No adsorbe el cianuro y es relativamente ineficaz en la adsorción de etanol, propanol, sulfato ferroso, algunos pesticidas (malatión, DDT, n-metilcarbamato), derivados del petróleo, metales pesados y algunos disolventes orgánicos (etilenglicol y metanol).

Aumenta la eliminación fecal de algunos medicamentos cuando se administra en dosis repetidas (p. ej., digitálicos, barbitúricos, salicilatos y teofilina).

Adsorbente en hemoperfusión ante tóxicos como barbitúricos, teofilina o glutetimida.

Adsorbente local de tóxicos con vía de entrada cutánea y en ausencia de soluciones de continuidad.

## Efectos secundarios

Vómitos por intolerancia, neumonitis por aspiración (si vómitos), constipación intestinal (precisa asociar un laxante), heces teñidas de negro, obstrucción GI. Hipermagnesemia en caso de asociar dosis repetidas de catárticos magnesados.

## Tratamiento

Dosis de carga: 1-2 g/kg peso, vía oral o por sonda nasogástrica u orogástrica.

Ciertos tóxicos, como medicamentos con formulación de liberación retardada o que presentan circulación enterohepática o entero-entérica, o con vidas medias prolongadas (carbamazepina, p. ej.), requieren dosis repetidas cada 2-4-8-12 h; en estos casos se administran 0,25-0,5 g/kg de peso. En niños también puede mantenerse una infusión nasogástrica continua de 0,25-0,5 g/kg/hora, con objeto de evitar las náuseas y vómitos secundarios a la toma de carbón.

El carbón activado puede administrarse diluido en 250 ml de agua, leche o con helados, aunque en este último caso disminuye parcialmente su eficacia.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

- Asociar un catártico salino con la primera toma (en niños 2 dosis en 24 h, como máximo; en adultos, se suspenderá el uso del catártico al observar el carbón en heces) para potenciar la eliminación del complejo tóxico-carbón y evitar el estreñimiento secundario.
- Tanto el catártico como el sorbitol pueden administrarse mezclados con el carbón, en un mismo tiempo o de forma independiente.
- Puede usarse, como técnica que mejora la eficacia del lavado gástrico, añadiendo 10 g de carbón activado por cada litro de agua o suero fisiológico utilizado en el lavado.



- Unos minutos antes de iniciar el lavado gástrico pueden administrarse 0,25-0,5 g/kg de peso de carbón activado y proceder a su aspiración posterior con objeto de mejorar la eficacia de la técnica evacuadora, finalizando la misma con un lavado rutinario.

## **CLORPROMAZINA (Largactil ®)**

### **Indicaciones**

Estados psicóticos con agitación intensa.

### **Efectos secundarios**

Somnolencia y sedación. Sequedad de boca, visión borrosa. Síntomas extrapiramidales.

### **Tratamiento**

Adultos:

Oral: 10-25 mg/6-12 h. En procesos psicóticos graves puede ser necesario administrar hasta 100-200 mg/12 h.

Vía im: 25-100 mg/6-8 h. Ancianos: 15-50 mg/6-8 h.

Niños:

Oral: 0,5 mg/kg/4-6 h.

Vía im: 0,5 mg/kg/6-8 h.

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## **CLORURO AMÓNICO**

### **Indicaciones**

Forzar una diuresis acida permite aumentar la eliminación renal de bases débiles (anfetaminas, estricnina, quinidina, fenciclidina, etc.); sin embargo, hay

que valorar el riesgo-beneficio que conlleva su uso ante posibles cuadros de rabdomiólisis o mioglobulinuria que contraindicarían su uso.

- La rápida absorción y aparición de clínica tras la ingesta de estrocinina hace que su utilidad eliminadora sea escasa.
- La quinidina se metaboliza con gran rapidez, lo que limita la utilidad de forzar una diuresis ácida.
- En caso de depresión respiratoria, *status* epiléptico o coma profundo inducido por fenciclidina debe inducirse una diuresis ácida.
- La utilidad de forzar una diuresis ácida en la intoxicación por anfetaminas y derivados no está clara, quedando además contraindicada por la aparición de rabdomiólisis con mioglobulinuria que llevaría a una insuficiencia renal.

## Efectos secundarios

Encefalopatía hepática (sobre todo vía iv y administrado rápido), acidosis hiperclorémica, hipokaliemia por efectos irritantes sobre mucosa digestiva (náuseas, vómitos).

## Tratamiento

75 mg/kg/24 h, dividido en 4-6 tomas orales o intravenosas en solución al 2% para conseguir un pH urinario de 5-6 (controlar pH urinario y arterial cada dos horas).

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: B.  
Como alternativa al cloruro amónico puede emplearse ácido ascórbico (1 g por vía oral o iv, pudiendo repetirse la dosis hasta tres veces en 24 h). Se trata de una técnica en desuso que debe limitarse en su empleo.

## COLINESTERASA SÉRICA (Serum Cholinesterase P Behring®)

### Indicaciones

1. Tratamiento de apoyo en intoxicaciones por esteres orgánicos del ácido fosfórico y/o neurotóxicos bélicos.

2. Apnea prolongada tras la administración de succinilcolina (suxametonio) en pacientes con defectos genéticos o adquiridos de la actividad de la colinesterasa sérica.
3. Sobredosis absoluta o relativa de succinilcolina.

## Tratamiento

La pauta de tratamiento en la intoxicación por insecticidas organofosforados y/o neurotóxicos bélicos es variable y depende de la cantidad circulante de esteres en sangre; en todo caso se usan dosis que permitan conseguir un marcado aumento en la actividad sérica de la colinesterasa, que debe mantenerse hasta alcanzar niveles de funcionalidad adecuados.

En casos de apnea inducida por sobredosis de succinilcolina se administran, de forma lenta, 1-2 viales por vía iv; en caso necesario pueden administrarse hasta 4 viales.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: C.

Cada vial de Serum Cholinesterase® contiene colinesterasa sérica derivada del plasma humano, con una actividad equivalente a 500 ml de plasma humano fresco, con pequeñas cantidades de  $\alpha$  y  $\beta$ -globulinas.

## CORTICOSTEROIDES

### Indicaciones

1. Prevención del edema agudo de pulmón tras la inhalación de sustancias irritantes pulmonares (cloro, cloraminas, etc.) o por broncoaspiración química (cáusticos, tensoactivos, destilados del petróleo, carbón activado, etc.).
2. Edema de glotis, bronquial, cerebral.
3. Ingesta de álcalis cáusticos.
4. Picaduras y mordeduras de insectos, reptiles, arácnidos.
5. *Shock* anafiláctico tras la infusión de suero.

## Efectos secundarios

Dosis intravenosas elevadas pueden causar fibrilación auricular, asistolia y muerte súbita. Reacciones anafilácticas por administración iv rápida de dosis elevadas.

En tratamientos prolongados durante más de tres semanas se presentan efectos adversos a distintos niveles.

## Tratamiento

6-metilprednisolona (Urbasón®):

Oral/adulto: 12-80 mg/día como dosis inicial; mantener con 4-16 mg/día.

Oral/niño: 0,8-1,5 mg/kg de peso; dosis máxima: 80 mg/día.

Parenteral/adulto: 20-80 mg/día; repetir en casos graves cada 30 min vía im o iv.

En la prevención del edema agudo de pulmón se recomienda una dosis única y precoz de 1 g vía iv lenta.

En caso de ingesta de álcalis cáusticos los corticoides tienen utilidad sólo si se emplean dentro de las primeras seis horas.

Parenteral/niño: 8-16 mg una o más veces.

Dexametasona (Decadrán®):

Adulto: 10 mg iv como dosis inicial, seguido por 4 mg/6 h.

Niño: 0,4 mg/kg iv como dosis inicial, seguido por 0,1 mg/kg/4-6 h.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## CYANIDE ANTIDOTE KIT®

Especialidad comercializada por Industrial Pharmaceutical Service Ltd. (Inglaterra) y que sustituye al Cyanide Antidote Package®.

## Composición

3 ampollas de 20 ml de Kelocyanor.

3 ampollas de 50 ml de suero glucosado al 50%.

12 ampolletas de 0,2 ml de nitrito de amilo.

Material para su administración

## Tratamiento

Se inhalará 30 segundos una ampolla de nitrito de amilo cada minuto; cada tres minutos debe abrirse una nueva ampolla para asegurar la estabilidad del compuesto. Al mismo tiempo se pasan 300-600 mg de Kelocyanor por vía iv lenta, dosis que puede repetirse a los cinco minutos si se considera necesario.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

Para mayor información ver edetato dicobáltico.

## CYANIDE ANTIDOTE PACKAGE®

### Composición

Preparado compuesto por:

Nitrito de amilo: 0,3 ml.

Nitrito sódico: 300 mg.

Tiosulfato sódico: 12,5 g.

### Indicaciones

Tratamiento antidótico de la intoxicación cianhídrica sintomática (de mediana a severa entidad), útil mientras exista latido cardiaco.

### Farmacodinámica

Tanto el nitrito de amilo como el sódico son sustancias metahemoglobinizantes que, compitiendo con la citocromooxidasa, al unirse a los cianuros forman cianometahemoglobina (compuesto atóxico). El tiosulfato se liga con radicales cianurados, formando tiocinatos que se eliminan por riñón.

## Tratamiento

### 1. *Adultos:*

Manteniendo la oxigenoterapia, de forma coordinada, romper una ampolla de nitrito de amilo e inhalar 30 segundos cada minuto. Debe abrirse una nueva ampolla cada 3 min.

Interrumpir el uso de nitrito de amilo tras comenzar a inyectar lentamente (pasar en 5 min), vía iv, una ampolla de nitrito sódico (10 ml en solución al 3%). Esta inyección precisa controlar estrechamente la tensión arterial y en caso de evidenciar hipotensión debe disminuirse la velocidad de administración (pasar en 20 min).

Inmediatamente, y por la misma vía, administrar tiosulfato sódico: 12,5 g (50 ml en solución al 25%).

Si la sintomatología persiste puede repetirse la administración de nitritos y tiosulfato, a mitad de dosis, a los 30 min de la primera administración. Incluso si el paciente evoluciona bien, puede darse esta nueva dosis a las 2 h como medida profiláctica.

### 2. Niños.-

Adecuar la dosis según superficie corporal o peso:

Nitrito sódico: 6-8 ml/m<sup>2</sup> (0,15-0,33 ml/kg peso; máximo 10 ml).

Tiosulfato sódico: 7 g/m<sup>2</sup> (1,65 ml/kg de una solución al 25%), sin exceder nunca los 12,5 g.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

- Monitorizar tensión arterial (peligro de hipotensión por los nitritos).
- La dosis en niños debe ajustarse según peso y nivel de hemoglobina (la sobredosificación por nitritos puede llevar a niveles fatales de meta-hemoglobinemia). Monitorizar la saturación de oxígeno y el nivel de meta-hemoglobina (debe mantenerse por debajo del 30-40%). Debe evitarse el desarrollo de cianosis metahemoglobinémica secundaria a la administración de nitritos ya que el tratamiento con azul de metileno favorece la disponibilidad del cianuro y agrava el estado clínico del paciente.
- Este kit antidótico dejó de comercializarse en octubre de 1996 por parte de laboratorios Lilly Indiana.

## DEFEROXAMINA (Desferin®)

### Indicaciones

1. Quelante en intoxicación aguda por hierro. Forma complejos estables y solubles en agua con los iones trivalentes de hierro (y aluminio) con una constante de formación del orden de  $10^{31}$ ; complejos que también forma, aunque en menor medida, con los iones divalentes (constante de formación  $\leq 10^{14}$ ). El tratamiento quelante se indica si:

- a) Ingestas  $>10$  mg/kg de hierro elemental; 6 g de sulfato ferroso por un niño.
- b) Sideremia  $>500$   $\mu\text{g/dl}$ .
- c) Existen síntomas de intoxicación (náuseas, vómitos, diarrea, letargia, coma, *shock*).
- d) Existen alteraciones analíticas, especialmente  $> 15.000$  leucocitos/ $\text{mm}^3$ , glucemia  $> 150$  mg/dl,  $\text{CO}_3\text{H}^-$  sérico  $< 15$  mmol/l.
- e) Existe coloración rosada de la orina tras realizar test con deferoxamina, indicando eliminación de ferrioxamina (hierro quelado).

2. Intoxicación aguda por aluminio asociada a diálisis crónica, perfusión de albúmina contaminada por aluminio, inyección intravenosa de gel de aluminio, confirmadas por la determinación de concentraciones séricas y urinarias elevadas. alguna de estas intoxicaciones puede ser asintomática.

3. Potencialmente podría indicarse en la intoxicación por paraquat, bleomicina, tetracloruro de carbono y plutonio.

### Efectos secundarios

Sofocos, taquicardia, hipotensión, *shock*. Reacciones alérgicas. Alteraciones auditivas y visuales. Síndrome pulmonar (sobre todo tras rápida inyección iv) que cursa con taquipnea, hipoxemia, fiebre e infiltrados pulmonares. Dolor e induración en el lugar de inyección.

### Tratamiento

No se recomienda el lavado gástrico con solución de deferoxamina.

1. Vía im: es la vía de elección, salvo en pacientes con colapso cardiovascular en los que, sin embargo, se adoptará la administración im en cuanto sea posible. Inyección profunda de 50-100 mg/kg peso (máximo 2 g), repetible a las 4-8 h y sin sobrepasar 6 g/24 h.

2. Vía iv: 1 g seguido de dos dosis de 500 mg/4 h en el paciente en *shock*, siguiéndose de dosis de 500 mg/4-12 h según necesidades y tolerancia. La velocidad de perfusión iv no debe exceder los 15 mg/kg/h y requiere monitorizar la tensión arterial.

El tratamiento debe mantenerse 24 h tras la normalización del color de la orina y/o hasta que la sideremia sea inferior a la cantidad potencial de transporte de hierro por la transferrina.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

Teóricamente, 100 mg de deferoxamina son capaces de unirse a 85 mg de hierro férrico.

El complejo  $\text{Fe}^{3+}$ -deferoxamina es dializable (no en cambio el hierro férrico), así como la deferoxamina.

Las grageas o comprimidos de hierro se pueden observar con una radiografía simple de abdomen.

## DIAZEPAM

### Indicaciones

Sedante, hipnótico, relajante muscular. Ansiolítico. Anticonvulsivante. Síndrome de abstinencia. Estados de agitación.

### Efectos secundarios

Fatiga, vértigo, debilidad muscular, somnolencia.

### Tratamiento

Adultos: 5-10 mg, iv, como dosis inicial (máxima velocidad de administración: 5 mg/min), que puede repetirse cada 10-15 min según se considere necesario, hasta un máximo de 30 mg en que debe valorarse la conveniencia de utilizar otro preparado.

Niños de 30 días-5 años: 0,25-0,4 mg/kg, hasta un máximo de 5 mg

Niños >5 años: 0,25-0,4 mg/kg, hasta un máximo de 10 mg.



## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

- En caso de ser inaccesible la vía venosa se recurrirá a la administración rectal (Stesolid®).
- En caso de convulsiones recurrentes o no controlables con diazepam se establecerá pauta con fenitoína o fenobarbital.
- El diazepam im tiene una absorción atípica y errática.

## DIFENHIDRAMINA (Benadryl®)

### Indicaciones

Extrapiramidalismos secundarios a intoxicación por psicofármacos y benzamidas.

Reacciones alérgicas.

### Efectos secundarios

Acción similar a la atropina. Sequedad de boca, vértigos, náuseas y somnolencia.

### Tratamiento

Adultos: 1 mg/kg a administrar en 2 min por vía iv. Dosis máxima: 50 mg. Por boca, y como dosis de mantenimiento, se administran 50 mg/8 h.

Niños: 1 mg/kg, vía iv, a pasar en 2 minutos. Dosis máxima: 5 mg/kg/24h (105 mg/m<sup>2</sup>/24h).

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## DIMERCAPROL (BAL®)

### Indicaciones

1. Intoxicación por arsénico y derivados, excepto la arsina.
2. Intoxicación por mercurio inorgánico.

3. Intoxicaciones por plomo que cursen con encefalopatía aguda y en algunos casos con plumbemia elevada.

4. Intoxicaciones por antimonio, bismuto, cobre, cromo, estaño, níquel, oro, tungsteno, uranio y zinc (aunque no contrastado suficientemente).

### Efectos secundarios

Náuseas, vómitos, sensación de quemazón en labios, boca, garganta y ojos. Hipertensión y taquicardia. Lagrimeo y conjuntivitis; sialorrea, rinorrea, diaforesis. Dolor y espasmo muscular. Dolor abdominal y torácico. Cefalea. Ansiedad. Abscesos en el lugar de la inyección. Fiebre en niños.

### Tratamiento

a) *Intoxicación por mercurio:*

5 mg/kg/4 h, im profunda, durante dos días.

Seguir con: 2,5 mg/kg/6 h, durante dos días.

Seguir con: 2,5 mg/kg/12-24 h, los siguientes seis días.

b) *Otros metales:*

3 mg/kg/4 h, im profunda, durante dos días.

Seguir con: 3 mg/kg/6 h, al tercer día.

Completar hasta una tanda de diez días, administrando 3 mg/kg/12 h.

Se debe alcalinizar la orina durante el tratamiento ya que estabiliza el complejo BAL-metal, protegiendo además el riñón.

### Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

Los efectos secundarios del dimercaprol pueden atenuarse inyectando 30-60 mg de sulfato de efedrina 30 min antes de cada dosis de BAL®, ya que se presentan a los 15-30 min y desaparecen a la hora de la administración.

No tiene utilidad en la intoxicación por hierro.

### DIMETICONA (Aero Red ®)

#### Indicaciones

Antiespumante utilizado en intoxicaciones por tensoactivos o sustancias espumógenas. Ingestas de peróxido de hidrógeno.

**Efectos secundarios**

No se absorbe; es atóxico.

**Tratamiento**

Adultos: 100-200 mg.

Niños: 50-100 mg.

Para líquido de lavado gástrico: añadir 150 mg/l de agua.

**Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

**4-DMAP (DIMETANFENOL, 4-DIMETIL AMINOFENOL)****Indicaciones**

1. Intoxicación por cianuro, nitrilo y sulfhídrico.
2. Hipotensión intraoperatoria con nitroprusiato sódico.
3. Intoxicación por gases derivados de la combustión de plásticos o lanas, así como de otras sustancias orgánicas que contienen nitrógeno.

**Efectos secundarios**

El 4-DMAP oxida el 30% de la hemoglobina total, dando lugar a ferrihemoglobina. En niños puede producirse una metahemoglobinemia prolongada.

**Tratamiento**

Dosis: 3-4 mg/kg asociado a 50-100 mg/kg de tiosulfato sódico.

**Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## **DMSA (ÁCIDO 2,3-DIMERCAPTOSUCCÍNICO, SUCCIMERO)**

### **Indicaciones**

Quelante oral, análogo al dimercaprol, indicado en la intoxicación por metales pesados al formar quelatos hidrosolubles con éstos.

1. Intoxicación infantil por plomo con niveles hemáticos  $>45 \mu\text{g/dl}$ .
2. Intoxicación por plomo en el adulto.
3. Intoxicación por arsénico, mercurio y cadmio.

### **Efectos secundarios**

Olor sulfuroso en la respiración y orina del paciente. Náuseas, vómitos y diarrea (mucosa o sanguinolenta). Prurito. Rinorrea, faringitis, tos. Parestesias. Hipertermia. Hipotensión. Anorexia, disgeusia. Dolor abdominal. Somnolencia y cefalea.

### **Tratamiento**

1. Intoxicación por plomo en niños, con plumbemia  $>45 \mu\text{g/dl}$ :  $10 \text{ mg/kg}$  o  $350 \text{ mg/m}^2/8 \text{ h}$ , durante 5 días y por vía oral, seguido por  $10 \text{ mg/kg}$  o  $350 \text{ mg/m}^2/12 \text{ h}$ , durante 14 días más. Tratamiento total: 19 días. Pueden ser necesarios ciclos repetidos en caso de objetivar niveles semanales de plumbemia elevados; entre ciclo y ciclo debe haber un periodo de blanqueo de dos semanas.

Requiere mantener una buena hidratación y precaución en pacientes con función renal alterada.

También es efectivo en la intoxicación por plomo en adultos, así como para revertir el saturnismo. Antes de su empleo requiere realizar un test de movilización con EDTA calcico disódico.

En caso de haber administrado tratamientos con EDTA calcico disódico con/sin BAL, puede usarse el succimero tras un intervalo de 4 semanas. No se recomienda el uso concomitante de succimero con BAL.

2. Intoxicación por vapores de mercurio:  $30 \text{ mg/kg/día}$  durante 5 días, seguido por  $20 \text{ mg/kg/día}$  durante 16 días. A los 27 días se administra una segunda tanda.

**Observaciones:**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

- El pico plasmático máximo se alcanza a los 60-120 min de la administración. Vida media: 48 h. No moviliza el plomo depositado en compartimento óseo.
- El contenido de las cápsulas de DMSA (100 mg) puede mezclarse con comida.
- Presenta menos efectos secundarios que penicilamina (que es el otro quelante oral).

**DOBUTAMINA (Dobutrex ®)****Indicaciones**

Soporte inotrópico en pacientes con estado de hipoperfusión en los que el gasto cardíaco es insuficiente para cumplir las demandas circulatorias.

**Efectos secundarios**

Hipertensión, hipotensión brusca, taquicardia, extrasístoles ventriculares, dolor angoroso, disnea, náuseas.

**Tratamiento**

Se mezcla un vial (250 mg) con 50 ml de suero salino. Comenzar con 2,5 µg/kg/min, aumentando hasta un máximo de 50 µg/kg/min según se necesite.

**Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

**DOPAMINA****Indicaciones**

*Shock.*

## **Efectos secundarios**

Náuseas, vómitos, taquicardia, latidos ectópicos, dolor precordial, disnea, cefalea y vasoconstricción con hipertensión.

## **Tratamiento**

Mezclar 1-2 viales de dopamina (200-400 mg) con 250 ml de suero salino o glucosado al 5% para obtener 800-1.600 µg/ml. Inyectar de entrada 2-5 µg/kg/min, pasando a 5-10 µg/kg/min e incrementando progresivamente según se necesite.

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## **DTPA (DIETILENAMINOPENTAACETATO CALCICO TRISÓDICO, PENTETATO CALCICO TRISÓDICO, Ditrivent®)**

## **Indicaciones**

Es un agente quelante con propiedades similares al edetato calcico trisódico, indicado en: intoxicación por metales pesados e intoxicación por sustancias radiactivas (plutonio, p. ej.).

## **Tratamiento**

Dosis: 1 g/día, vía iv lenta, durante 3-5 días. En caso de precisar dosis adicionales, se administrarán tras un intervalo de tres días.

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: C.

## **EDETATO DICOBÁLTICO (EDTA DICOBÁLTICO, Kelocyanor®)**

### **Indicaciones**

Quelante en intoxicación por ácido cianhídrico o sales solubles de cianuro, siempre con intoxicación, moderada o severa, ya diagnosticada e incluso cuando hayan fallado otros antidotos menos tóxicos.

### **Efectos secundarios**

Taquicardia, hipotensión o hipertensión arterial, arritmias, vómitos, reacciones anafilácticas, edema facial, dolor retroesternal, sudoración, hemorragia gastrointestinal, convulsiones.

### **Tratamiento**

300 mg, iv, a pasar en un minuto; si la respuesta es inadecuada, repetir inmediatamente. A los cinco minutos puede administrarse una nueva dosis. Cada inyección debe seguirse de un bolus de 50 ml de glucosa iv al 50%, aunque su valor es cuestionable.

Al mismo tiempo, administrar O<sub>2</sub> al 100% e hidroxycobalamina a dosis elevadas.

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## **EDTA CÁLCICO-SÓDICO**

### **Indicaciones**

1. Quelante de elección en intoxicación por plomo. Deberá combinarse su terapia con el uso de dimercaprol en casos de:

- Intoxicación sintomática por plomo sin encefalopatía.
- Encefalopatía aguda por plomo.
- Plumbemia >100 µg/dl.

2. Test de movilización del plomo: diagnóstico de intoxicación por plomo.

3. Aplicaciones discutibles: quelante, en menor grado, de cadmio, cobre, cromo, manganeso, níquel y oro (no comprobada su efectividad).

### **Efectos secundarios**

Escalofríos, cefalea, sed intensa, hipotensión, náuseas y vómitos. Tromboflebitis si se utiliza una vena periférica.

### **Tratamiento**

Adultos: 30-75 mg/kg peso/día, iv, fraccionada en 3-6 dosis y a infundir en 500 ml de suero fisiológico en 90-120 min. Esta dosis se mantiene durante 3-5 días; puede administrarse otro ciclo más de cinco días, dejando un intervalo libre mínimo de dos días (preferiblemente 2 semanas). Cada ciclo no debe sobrepasar un máximo de 500 mg/kg.

Niños: en niños sólo debe emplearse EDTA calcio-sódico, no edetato disódico ya que puede inducir tetania e hipocalcemia letal.

Si se utiliza la vía iv se aplica la misma pauta de adultos.

Por vía im se administran 15-35 mg/kg/día en dos dosis divididas y separadas 8-12 h, en un ciclo de 3-5 días. Se puede repetir otro ciclo tras un intervalo de 4 días (preferiblemente 2 semanas). Cuando se usa la vía im puede adicionarse procaína 0,5%.

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

- La encefalopatía plúmbica con movilización de Pb de los depósitos esqueléticos próxima a 70 mg/dl es tributaria de ciclos repetidos, con dosis máximas de 75 mg/kg/día. En pacientes con encefalopatía o edema cerebral es de elección la vía im.
- La terapia debe continuarse hasta alcanzar una concentración sanguínea de plomo <50 µg/dl.
- Se contraindica en la intoxicación por hierro.



## ETANOL (ETOH)

### Indicaciones

1. Intoxicación por alcohol metílico:
  - Ingesta > 0,4 ml/kg en niños.
  - Ingesta > 30 ml en adultos.
  - Concentraciones plasmáticas > 0,5 g/l.
  - Acidosis metabólica y/o anuria.
2. Intoxicaciones por etilenglicol y derivados:
  - Ingesta > 40 ml en adultos.
  - Aplicación tópica prolongada y sobre grandes superficies quemadas de pomadas cuyo excipiente sean monómeros, dímeros y trímeros de etilenglicol (p. ej., Furacín®). No hay que descartar esta posibilidad (requiere pensar en ella).
  - Acidosis metabólica y/o anuria.

En caso de sospechar/confirmar este tipo de ingestas debe iniciarse el tratamiento de forma inmediata, sin esperar la confirmación analítica del laboratorio toxicológico.

### Efectos secundarios

Tromboflebitis en caso de no utilizar una vena central, ya que se trata de soluciones hiperosmolares. Intoxicación por etanol.

### Tratamiento

1. Vía oral: diluir 1 ml/kg peso de etanol en dos veces su volumen en zumo de frutas. Soluciones del 20-50% se toleran bien.
2. Vía iv: 0,6-0,8 g/kg de peso, seguido por una dosis de mantenimiento de 125-130 mg/kg/h. Deben utilizarse soluciones al 10%.

En caso de tratarse de la ingesta de etilenglicol debe comenzarse la perfusión de etanol dentro de las primeras ocho horas y continuarse durante cinco días aproximadamente.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

- El objetivo del tratamiento es mantener un nivel plasmático de etanol de 100 mg/dl, cantidad que consigue saturar la alcohol-deshidrogenasa aportando la máxima protección. Monitorizar los niveles cada cuatro horas en adultos y de forma horaria en niños.
- Durante el periodo de hemodiálisis se suplementará la carga de etanol con 9 ml/kg/h de perfusión.
- El etanol prolonga la vida media de eliminación del alcohol metílico a 24-30 h. Mantener el tratamiento hasta una concentración sanguínea de metanol  $<0,2$  g/l ( $<1$  g/l en caso de etilenglicol).
- En caso de no disponer de forma inmediata de etanol para administración iv, usar la vía oral como alternativa (whisky 40° equivale a 40 ml% de alcohol; alcohol de 96° = 96 ml % de etanol), diluyendo el alcohol disponible al 20% para evitar una gastritis de contacto.
- Existe una presentación de alcohol absoluto en forma de ampollas de 10 ml con un contenido de 8 g. Añadiendo 118 ml de alcohol absoluto a 1.000 ml de suero glucosado al 15% se obtiene una solución al 10%.
- Evitar la hipoglucemia con soluciones glucosadas iv.
- La perfusión de etanol debe ir vehiculada en suero glucosado al 5 o 10%.

## FENITOÍNA

### Indicaciones

1. Crisis tónico-clónicas generalizadas o parciales con un periodo interictal inferior a 1 hora. *Status* epiléptico.
2. Taquicardia ventricular, taquicardia auricular paroxística y arritmias por intoxicación digitalica.

### Efectos secundarios

Hipotensión. Flebitis. Colapso cardiovascular y/o depresión del SNC. Náuseas y vómitos.

## Tratamiento

### *Adultos:*

Dosis de carga: 15-18 mg/kg, con un ritmo de administración iv inferior a 0,5 mg/kg/min o 50 mg/min.

Dosis de mantenimiento: 100 mg/6-8 h, *per os* o iv, manteniendo unos niveles terapéuticos en suero de 10-20 µg/ml.

Las arritmias se tratan con 100 mg/5 min hasta revertir la arritmia o alcanzar la dosis máxima de 1 g; la velocidad de infusión debe ser inferior a 25-50 mg/min, monitorizando ECG y tensión arterial de forma continuada.

### Niños:

Dosis de carga: 15-20 mg/kg. El ritmo de administración iv no debe superar 0,5-1,5 mg/kg/min.

Dosis de mantenimiento: 1,5 mg/kg/30 min, hasta un máximo de 20 mg/kg/día.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

Antes y después de su administración iv, dada la alcalinidad del producto, debe pasarse a través del mismo catéter una solución salina estéril para evitar una posible flebitis.

La vía im se desaconseja formalmente ya que el pico plasmático no se alcanza hasta las 24 h.

## FENOBARBITAL

### Indicaciones

Crisis de gran mal. Otros estados convulsivos.

### Efectos secundarios

Nistagmus, ataxia, mareo e insomnio. Náuseas, vómitos y estreñimiento.

## Tratamiento

Precisa mantener unos niveles terapéuticos de 15-25 µg/ml.

**Adultos:**

Dosis de carga: 10-20 mg/kg, iv, diluidos en 60 ml de suero salino, pasándolo a una velocidad de 25-50 mg/min.

Dosis de mantenimiento: 120-240 mg/20 min.

**Niños.-**

Dosis de carga: 15-20 mg/kg.

Dosis de mantenimiento: 5-10 mg/kg/20 min.

**Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

**FERROCIANURO FÉRRICO (AZUL DE PRUSIA)****Indicaciones**

1. Antídoto neutralizante, por precipitación, en intoxicaciones por talio:
  - a) Previene la absorción del talio ingerido.
  - b) Bloquea el círculo entero-hepático del talio.
2. Tratamiento eliminador del cesio radiactivo.

**Efectos secundarios**

Estreñimiento. Tiñe las heces de color azul oscuro.

**Tratamiento**

1. Puede utilizarse como solución para el lavado gástrico (una cucharada de azul de Prusia por litro de líquido de lavado), introduciendo después del lavado 250 mg/kg peso del antídoto, suspendido en 250 ml de agua, junto con una dosis de un purgante salino.

2. Administración oral: 250 mg/kg peso/24 h, dividida en tres o cuatro tomas y disuelta en:

— Adultos: 200 ml de manitol al 20%.

— Niños de 3-10 años: 100-200 ml de manitol al 5%.

— Niños menores de 3 años: 100 ml de solución glucosada al 5%.

3. Administración por sonda nasoduodenal: 10 g de azul de Prusia en 100 ml de solución de manitol al 10%/12 h.

Esta pauta debe mantenerse hasta la desaparición del talio de heces y orina (en sujetos no expuestos el nivel urinario de talio se sitúa en 0,002 µg/ml).

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

## FISOSTIGMINA (ESERINA, Anticholium ®)

### Indicaciones

1. Intoxicación por antimuscarínicos (síndrome anticolinérgico) cursando con delirio grave, psicopatía agresiva, convulsiones de repetición, hipertensión, arritmias.
2. Test diagnóstico en caso de sospechar clínicamente una intoxicación por anticolinérgicos (antes de su administración precisa realizar un ECG para descartar la ingesta concomitante de antidepresivos tricíclicos), revirtiendo inmediatamente las arritmias, el coma y las alucinaciones.
3. Intoxicación por antidepresivos cíclicos (pero puede precipitar convulsiones e insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento).

### Efectos secundarios

Bradicardia sinusal, hipotensión, diarreas, sialorrea, náuseas, vómitos, broncorrea, sudoración, cansancio, debilidad (especialmente si la administración iv es rápida) que obligan a suspender el tratamiento. Convulsiones y asistolia en administración rápida (revierte con atropina).

### Tratamiento

Adultos: 0,5-2 mg (0,02 mg/kg) iv, a pasar en 5-10 min, repetido cada 5 min, hasta un total de 2 mg. Si es necesario se pueden repetir dosis de 1-4 mg a intervalos de 20-30 min durante un periodo de 8 h.

En caso de mantener una perfusión continua hay que diluir 5-10 mg en 500 ml de glucosado al 5% que se pasarán en 4 h.

Niños: 0,02-0,05 mg/kg, a pasar en 10 min. Si persisten los efectos anticolinérgicos se administran nuevas dosis con intervalos de 5 min, hasta un máximo de 2 mg.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

- Diluir cada dosis de fisostigmina en 10 ml de suero salino o glucosado al 5%.
- La fisostigmina se metaboliza en 30-60 min por lo que puede ser necesario usar dosis repetidas.
- La administración iv consigue revertir los síntomas en 15 min.
- La atropina neutraliza (antagonista y antídoto) los efectos inducidos por la fisostigmina (especialmente broncoconstricción anoxiante), debiendo administrarse 0,5 mg de atropina por mg de fisostigmina administrada en la última dosis. Siempre debe tenerse a disposición de forma inmediata.

## FLUMAZENIL (Anéxate®)

### Indicaciones

1. Antagonista benzodiacepínico.
2. Antídoto de hipnóticos tipo imidazopiridina (zolpidem) y ciclopirlolona (zopiclona), aunque con resultados variables.
3. Diagnóstico diferencial en cuadros de coma donde se presuma una etiología tóxica.
4. Se han comunicado efectos variables o retardados en pacientes con coma alcohólico.

### Efectos secundarios

Náuseas y vómitos. Convulsiones (sobre todo en epilépticos). Agitación. Arritmias. Hipertensión. Taquicardia. Sensación de calor o frío. Ansiedad. Puede provocar un síndrome de abstinencia en los benzodiacepin-dependientes.

### Tratamiento

- a) Bolus de 0,3 mg, iv, lentamente (15 seg). Si la respuesta no es positiva pueden administrarse, un minuto después, nuevas dosis de 0,1 mg hasta un total de 1 mg (incluso un máximo de 3 mg). Dosis superiores a 3 mg no van a proporcionar efectos adicionales, salvo en aquellas situaciones

en que se empieza a obtener una respuesta positiva con  $\pm 3$  mg y que pueden llegar a precisar 5 mg para obtener una respuesta óptima.

- b) Iniciar y mantener en perfusión continua: 0,1-0,4 mg/h (diluir en glucosado al 5%, Ringer lactato o cloruro sódico 0,9%). La perfusión continua está especialmente indicada en caso de resedación del paciente. En comas profundos administrar dosis de 0,5 mg/min hasta un máximo de 5 mg.
- c) En niños la dosis eficaz inicial es de 5-10  $\mu$ g/kg.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

No debe emplearse flumazenil hasta que no hayan desaparecido los efectos de los bloqueantes neuromusculares.

Se produce el retorno de la conciencia en 5-15 min, pero pueden necesitarse dosis adicionales tras 1-2 h. Si la respuesta se mantiene negativa a los 5 min de la máxima dosificación posible (5 mg), habrá que inferir que la sedación no es benzodiazepínica.

Debe pautarse la mínima cantidad que se estime necesaria ya que puede complicarse el cuadro en caso de pacientes benzodiazepin-dependientes o que tienen mitigado un cuadro psico-físico con la indicación de derivados benzodiazepínicos.

## FUROSEMIDA (FRUSEMIDA, Seguril®)

### Indicaciones

Retención de líquidos y/o cuando se pretende aumentar la eliminación del tóxico por riñón. Edema agudo de pulmón. Hipertensión arterial.

### Efectos secundarios

Hipokaliemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipercalcemia.

### Tratamiento

Oral:

Adultos: 40-80 mg/día. Dosis máxima: 320 mg/día (2 tomas).

Niños: 1-3 mg/kg/día.

Vía iv o im:

Adultos: 20-50 mg.

Niños: 0,5-1,5 mg/kg. Dosis máxima: 20 mg/día.

En caso de oliguria se administran, por vía iv, 250 mg en una hora (no sobrepasando los 4 mg/min); en caso de no obtener respuesta en la siguiente hora se pueden administrar 500 mg en dos horas, y si la respuesta vuelve a ser negativa en la próxima hora se pasará 1 g en 4 h; si tampoco se obtiene respuesta debe procederse a la diálisis.

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

## **GLUCAGÓN**

### **Indicaciones**

1. Intoxicaciones graves por bloqueantes beta-adrenérgicos (pacientes con compromiso hemodinámico y que no hayan respondido, de entrada, a la atropina y al isoproterenol).
2. Intoxicación por calcio-antagonistas que presentan bloqueo cardiaco y depresión miocárdica.
3. Obstrucción esofágica por cuerpo extraño.
4. Hipoglucemia, cuando hay depósitos de glucógeno en hígado.
5. Intoxicaciones por imipramina que cursen con hipotensión y arritmia.

### **Efectos secundarios**

Náuseas, vómitos. Hiperglucemia o hipoglucemia paradójica por depleción de los depósitos hepáticos de glucógeno. Hipokaliemia (por estimulación de la secreción de insulina). Reacción alérgica.

### **Tratamiento**

*Adultos:* 5-10 mg, iv, (50-100 µg/kg) en un minuto; seguido, si es necesario, de una infusión iv de 1-5 mg/h (70 µg/kg/h) para mantener los efectos.

*Niños:* 40 µg/kg/h, iv.



## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

Como diluyente puede tener fenol (2 mg de fenol por cada mg de glucagón). Es preciso utilizar solución salina para diluir el fenol; especialmente si se necesitan más de 2 mg de glucagón.

En caso de no obtener respuesta positiva deben asociarse otros fármacos vasoactivos como dopamina, adrenalina y amrinona. El isoproterenol se usa como fármaco de última elección debido a sus importantes efectos secundarios.

Los efectos cardíacos del glucagón aparecen en 1-5 min, siendo máximos a los 5-15 min y persistiendo 20-30 min. Vida media: 10 min.

## GLUCONATO CALCICO Y OTRAS SALES DE CALCIO

### Indicaciones

1. Antídoto fisiológico en déficits selectivos de calcio, como los causados por: flúor, fluosilicatos y los ácidos fluorhídrico, oxálico y fosfórico.
2. Quemaduras cutáneas y oculares por ácido fluorhídrico.
3. Espasmo muscular secundario a la mordedura de la araña *Latrodectus mactans* (viuda negra).
4. Hiperkaliemia (no relacionada con la intoxicación digitálica), hipermagnesemia e hipocalcemia.
5. Intoxicación por antagonistas del calcio.
6. Tetania secundaria a la intoxicación por etilenglicol u oxalatos.
7. Picadura de himenópteros.

### Efectos secundarios

En inyección iv rápida: bradicardia, disgeusia, parestesias, sofocos, vasodilatación periférica, sensación de quemazón local, hipotensión; necrosis severa y calcificación en el punto de inyección.

Hipercalcemia, cuyos síntomas incluyen: náuseas, vómitos, constipación, cefalea, somnolencia, anorexia, dolor abdominal, sabor metálico, boca seca, etc.

### Tratamiento

a) Pueden utilizarse (por indicaciones precisas) para diluir y/o para realizar el lavado gástrico: leche, agua con sales de calcio o solución de gluconato calcico.

b) Para prevenir la deplección plasmática de calcio se iniciará una perfusión con 5-10 ml de gluconato calcico al 10% (niños: 30 mg/kg)- En caso necesario puede repetirse la administración a los 15-30 min; dosis adicionales requieren monitorización sérica del calcio y del ritmo cardiaco.

c) El lavado o irrigación ocular, en caso de salpicaduras por ácido fluorhídrico, debe realizarse con gotas de gluconato calcico al 1%.

d) La perfusión intraarterial de gluconato calcico (10-20%) se indica en caso de graves quemaduras por ácido fluorhídrico.

e) Tópicamente se aplica gel de gluconato calcico al 2,5-5% sobre la zona afectada por ácido fluorhídrico; la aplicación se mantiene cada 4-6 h mientras persista el dolor.

f) Infiltración de gluconato calcico al 10% en caso de eritema y dolor persistentes que no ceden con lavado prolongado con agua y/o suero fisiológico (la infiltración se contraindica sobre dedos) tras contactar con fluorhídrico.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

1 g de gluconato calcico proporciona 4,65 mEq de calcio por 10 ml.

1 g de cloruro calcico proporciona 13,6 mEq de calcio por 10 ml.

El cloruro calcico no puede inyectarse en los tejidos.

## HALOPERIDOL

### Indicaciones

Alucinaciones y otros estados psicóticos. Hipo. Síndrome de Giles de la Tourette.

### Efectos secundarios

Somnolencia, sedación, sequedad de boca, visión borrosa, retención de orina, estreñimiento, reacciones extrapiramidales (parkinsonismo, acatisia, distonía).

## Tratamiento

### *Adultos:*

Oral: 0,5-2 mg/8-12 h (síntomas moderados).

3-5 mg/8-12 h (síntomas graves).

Vía im: 2-10 mg/4-8 h.

*Niños:* >3 años: 0,5 mg im.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## HEPARINA SÓDICA

### Indicaciones

1. Intoxicación secundaria a ácido tranexámico.
2. Coagulación intravascular diseminada.
3. Hemodiálisis.
4. Mordedura de víbora.

### Efectos secundarios

Epistaxis, hematomas, hematuria y otras manifestaciones de hipocoagulabilidad.

### Tratamiento

Depende de los controles hematológicos, basados en: tiempo de coagulación de sangre completa Lee White, tiempo parcial de tromboplastina activada en sangre completa o tiempo de coagulación activada.

Infusión iv: 20.000-40.000 UI/día en 1.000 ml de suero salino 0,9%; velocidad: 1.000 UI/h.

Niños, dosis de carga: 50 UI/kg, seguido por 12-25 UI/kg/h.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## **HIDROXICOBALAMINA (VITAMINA B<sub>12</sub>)**

### **Indicaciones**

Intoxicación aguda por ácido cianhídrico, cianuros y nitrilos (propionitrilo, acetonitrilo, acrilonitrilo) que, tras absorberse, producen iones cianuro.

### **Efectos secundarios**

Alergia. *Shock* anafiláctico. Tiñe la orina de rosa. Coloración cutáneo-mucosa.

### **Tratamiento**

5 g diluidos en 100 ml de suero salino a pasar en 10 min por vía endovenosa; puede repetirse en caso de respuesta incompleta.

En casos de ingesta y tras realizar el lavado gástrico se administrará hidroxocobalamina *per os*.

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

La hidroxocobalamina da lugar a la formación de cianocobalamina, que es un agente no tóxico.

## **IPECACUANA**

### **Indicaciones**

Emético; sus alcaloides (emetina y cefaliña) tienen acción periférica por irritación de la mucosa gástrica y acción central por estimular la zona medular quimiorreceptora gatillo del vómito.

### **Efectos secundarios**

Náuseas o vómitos durante más de 30 minutos, diarrea. Calambres abdominales o epigastralgia. Disnea, astenia, taquicardia o arritmia. Dolor o rigidez muscular, especialmente en cuello, brazos y piernas. Somnolencia.

## Tratamiento

- Lactantes de 6-8 meses de edad: 5 ml *per os*, seguidos de 1 ml/kg de peso de agua.
- Lactantes de 8 meses-1 año: 10 ml precedidos o seguidos de medio a un vaso de agua (120-240 ml).
- De 1 a 12 años de edad: 15 ml precedidos o seguidos de un vaso de agua (240 ml). La dosis puede repetirse una sola vez más si a los 30 min no se ha producido la emesis.
- Adultos y niños con peso superior a 45 kg: 15-30 ml seguidos, inmediatamente, de 240 ml de agua. Puede repetirse otra dosis a los 20 min si no se consigue la emesis.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

La emesis es más eficaz si se inicia dentro de los primeros 30 minutos post-ingesta.

## ISOPROTERENOL (ISOPRENAUNA, Aleudrina®)

### Indicaciones

Intoxicación por bloqueantes beta-adrenérgicos, cuando exista bradicardia inferior a 50 lpm y tensión sistólica menor de 80 mm Hg refractaria al uso de atropina.

*Shock* séptico e hipovolémico, gasto cardiaco bajo y estados de hipoperfusión, insuficiencia cardiaca congestiva y *shock* cardiogénico.

### Efectos secundarios

Fiebre, ansiedad, temblores, insomnio y confusión. Vasoconstricción, taquicardia, arritmias, dolor anginoso, palpitaciones, hipotensión o hipertensión. Náuseas y vómitos. Edema agudo de pulmón.

## Tratamiento

Adultos: 4 µg/min (0,02-0,05 µg/kg/min), que puede repetirse según clínica. Se diluye 1 mg de isoproterenol en 250 ml de suero glucosado al 5% para

obtener una solución de 4 µg/ml. Pueden ser necesarias dosis muy altas en casos de especial gravedad.

No se ha establecido bien el grado de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

Como fármacos alternativos y con menores efectos secundarios pueden utilizarse milrinona o amrinona.

## **LAXANTE SALINO (CATÁRTICO O PURGANTE SALINO, Salcedol®)**

### **Indicaciones**

Tratamiento eliminador de tóxicos ingeridos (se asocia a la administración de carbón activado para acelerar el tránsito intestinal y evitar el estreñimiento secundario a su administración).

### **Efectos secundarios**

No se han descrito a dosis habituales. Dolor o espasmo intestinal.

### **Tratamiento**

*Adultos:* 15-30 g (una cucharada sopera) de sulfato sódico o magnésico disueltos en 200 ml de agua.

*Niños:* 250 mg/kg de peso disueltos en 15-20 ml de agua.

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

Dosis múltiples de un catártico pueden resultar peligrosas, por lo que no deben indicarse sin valorar el ritmo intestinal que presente el paciente.

## **LIMPIEZA INTESTINAL (SOLUCIÓN ELECTROLÍTICA DE POLIETILENGLICOL [SEPEG], solución evacuante Bohms®)**

### **Indicaciones**

1. Intoxicación por paracetamol.
2. Intoxicación por tóxicos ingeridos que no se adsorben al carbón activo (p. ej., compuestos de hierro, litio y plomo).
3. Intoxicación por ingesta de sustancias con formas de liberación prolongada o retardada.
4. Casos en que se requiere movilizar paquetes de drogas ingeridos (body-packers).
5. Constante presencia del tóxico a nivel GI. a pesar de haber instaurado otras medidas de descontaminación.
6. Cuando se presenta tardíamente en urgencias un paciente con grave intoxicación y la toxicocinética del producto sugiere que puede eliminarse una cantidad aceptable.

### **Efectos secundarios**

Náuseas, vómitos, regurgitación y posible aspiración; calambres y distensión abdominal con sensación de plenitud; diarrea, prurito anal. Acidosis metabólica hiperclorémica.

### **Contraindicaciones**

Obstrucción o perforación GI. íleo, retención gástrica, úlcera péptica aguda, megacolon.

### **Tratamiento**

*Adultos:* se administra la solución electrolítica de polietilenglicol *per os* o por sonda nasogástrica posicionada en estómago o primera porción del duodeno, a una velocidad de 1.500-2.000 ml/h, hasta objetivar (en 2-6 horas) una emisión rectal clara. Volumen máximo = 10 l.

*Niños:* por sonda NG se administra la solución a una velocidad de 500 ml/h; el ritmo de infusión en lactantes será de 50-200 ml/h.

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

El PEG o polietilenglicol con peso molecular de 3.350 es una solución inabsorbible que actúa como un agente osmótico. Pueden administrarse volúmenes elevados sin que se produzcan cambios significativos en el equilibrio hidroelectrolítico. Su acción se hace patente en 30-60 min.

## **MANITOL**

### **Indicaciones**

Diurético osmótico usado en el tratamiento del edema cerebral, rabdomiólisis o mioglobinuria.

### **Efectos secundarios**

Edema pulmonar.

### **Tratamiento**

*Adultos:* dosis inicial: 50 g en administración iv rápida. Se mantiene la diuresis con 1.5 g/kg en solución al 20%, vía iv. Dosis máxima diaria: 100-200 g.

*Niños:* 250 mg/kg vía iv. hasta un máximo de 1-2 g/kg/24 h.

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

## **4-MET1LPIRAZOL (4-MP, Fomepizole®)**

### **Indicaciones**

Es un inhibidor de la alcohol deshidrogenasa; indicado en intoxicación por alcohol metílico e intoxicación por etilenglicol.



## Tratamiento

Dosis: Se diluyen 10-20 mg de 4-MP por kg de peso en 250 ml de suero salino isotónico, pasándose en 45 min por vía endovenosa (también puede darse por boca, aunque tiene sabor desagradable que hay que enmascarar mezclándolo con zumos, p. ej.); esta dosis se administra cada 12 h hasta encontrar sólo trazas de etilenglicol en plasma. El pico plasmático máximo se alcanza a las 0,5-2 h de la administración.

Se consigue eliminar etilenglicol por orina de forma inalterada sin necesidad de forzar diuresis.

En caso de que exista lesión renal se precisará el uso de hemodiálisis; en caso negativo puede ser una técnica innecesaria. Si se programa realizar sesiones hemodializadoras se mantiene una perfusión continua con 1-1,5 mg/kg/h durante las 8-12 h de hemodiálisis.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

## NALOXONA

### Indicaciones

1. Intoxicación por opiáceos, tanto los de actividad agonista, antagonista o mixta: morfina, heroína, codeína, hidromorfina, metadona, dextrometorfan, meperidina, buprenorfina (aunque los efectos de buprenorfina son especialmente resistentes a la reversión por naloxona), etc.

- Depresión respiratoria inducida por opiáceos (narcóticos).
  - Depresión respiratoria post-anestesia inducida por opiáceos (narcóticos). Precisa ajustar la dosis para no interferir con el control del dolor postoperatorio.
  - Diagnóstico de consumo ilícito o dependencia (sospecha) a opiáceos, ya que precipita los síntomas de abstinencia en dependientes (excepto de buprenorfina).
2. Hipotensión secundaria a intoxicación por captopril.
3. Podría ser útil en la intoxicación por ácido valproico.

## Efectos secundarios

Taquipnea. Alteraciones de la memoria. Disfagia. Convulsiones. Sujetos con alteraciones cardíacas previas son particularmente susceptibles a efectos como: hipertensión, edema pulmonar, arritmias o insuficiencia cardíaca al ser tratados con naloxona para revertir los efectos opiáceos.

La reversión súbita de la depresión por opiáceos cursa con náuseas y vómitos, diaforesis, taquicardia, hipertensión y temblor muscular.

En neonatos con dependencia física a opiáceos pueden aparecer en la privación: llanto excesivo, bostezos, estornudos, vómitos, diarrea, fiebre, temblores, reflejos hiperactivos e irritabilidad no habitual.

Precipitación de síntomas de privación en adultos: taquicardia, fiebre, náuseas, vómitos, calambres de estómago, rinorrea o estornudos, cutis anserina, diaforesis, bostezos aumentados, nerviosismo, inquietud, temblores, algias musculares.

## Tratamiento

Adultos: vía iv, im, se o intratubotraqueal: 0,4-2 mg como dosis inicial, pudiendo repetirse en 2-3 min si no se observa reacción o mejoría de la función respiratoria. Una dosis total/máxima de 10 mg con respuesta nula o negativa descarta una intoxicación por opiáceos (excepto en el caso de dextropropoxifeno, difenoxilato o pentazocina).

Si se observa el efecto positivo del antídoto debe mantenerse una infusión iv continua (10 mg en 500 ml de glucosado al 5%) según estado de la conciencia y respiración, hasta un máximo de 5 mg/h.

Niños y neonatos: 5-10 µg/kg (0,005-0,01 mg/kg) vía iv (vía umbilical en neonatos), im o se. La dosis iv puede repetirse en intervalos de 2-3 min hasta obtener el efecto deseado; dosis máxima = 2 mg. En perfusión continua la dosis recomendada es de 0,03 mg/kg/h.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

Los síntomas de supresión pueden aparecer a los pocos minutos, ser máximos a los 30 min y permanecer durante 2 h, aunque variará según el grado de dependencia, droga y dosis de la misma. Este síndrome de abstinencia requiere tratamiento médico con clonidina, neurolépticos o barbitúricos, o bien con sustitutivos (metadona).

Pueden aparecer recidivas del cuadro tóxico en 30-45 min dada la corta acción de la naloxona.

## **NALTREXONA (Celupón®)**

### **Indicaciones**

Tratamiento de deshabituación en sujetos adictos a heroína u otros derivados opiáceos; actúa como antagonista sobre los receptores opiáceos.

### **Efectos secundarios**

Desencadena un síndrome de abstinencia (entre 5 min y 48 h postingesta de naltrexona) en pacientes con consumo reciente de opiáceos. El consumo elevado de opiáceos junto a naltrexona puede resultar letal.

Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, lagrimeo. Insomnio, ansiedad, nerviosismo, espasmos musculares, mialgias, artralgias y cefaleas.

### **Tratamiento**

Previo a la administración de naltrexona debe provocarse un test con naloxona (0,2-0,8 mg, vía iv) en pacientes con un periodo sin consumo de opiáceos de ocho días, para despistar el desencadenamiento de un síndrome de abstinencia.

Pauta de naltrexona:

Dosis inicial (1.º día): 25 mg; en caso de no presentar cuadro de privación en 1 h se completará la dosis con otros 25 mg.

Durante seis días más: 50 mg/día.

Dosis de mantenimiento: 350 mg/semana, que pueden pautarse según diversos esquemas posológicos:

— 50 mg/día.

— 100 mg: lunes y miércoles; 150 mg: viernes.

Dosis superiores a 150 mg/día dan lugar a una mayor incidencia de efectos secundarios.

50 mg de naltrexona pueden bloquear los efectos de 25 mg de heroína durante 24 h. Si el paciente está ya en tratamiento con naltrexona y consume heroína u otro derivado opiáceo no se experimentan los efectos deseados de la droga. Por otro lado, al ocupar la naltrexona con mayor afinidad que la heroína

los receptores opioides, si el paciente que consume heroína toma también nal-treona va a dar lugar al desencadenamiento de un síndrome de abstinencia.

## **NITRITO DE AMILO**

### **Indicaciones**

Intoxicación cianhídrica diagnosticada; se pauta asociado a otros antidotos (coadyuvante).

### **Efectos secundarios**

Cefalea, mareo, taquicardia, hipotensión, astenia, bradicardia paradójica, rubeosis facial e inquietud.

### **Tratamiento**

Inhalar 30 segundos cada minuto hasta disponer de una infusión de nitrito sódico iv; abrir una nueva ampolla cada 3 min.

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## **NITRITO SÓDICO**

### **Indicaciones**

Intoxicación por cianuros (debe administrarse lo más rápidamente posible después del accidente o intento de suicidio).

### **Efectos secundarios**

Cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, discinesias, cianosis, disnea, hipotensión intensa y *shock*.

## Tratamiento

Adultos.- 300 mg iv, administrados durante 5-20 min (para prevenir la hipotensión que obligaría a disminuir la velocidad de administración), diluidos en 10 ml de suero salino.

Niños: 4,5-10 mg/kg, según niveles de hemoglobina para evitar inducir una metahemoglobinemia fatal.

La dosis a administrar cuando se dispone de niveles de hemoglobina debe ajustarse al siguiente esquema:

Hemoglobina	Dosis de carga de nitrito sódico (3%) (ml/kg, iv)
8g	0,22 ml/kg (6,6 mg/kg)
10g	0,27 ml/kg (8,7 mg/kg)
12g	0,33 ml/kg (10 mg/kg)
14g	0,39 ml/kg (11,6 mg/kg)

(Adaptado de Berlín, 1970).

Mientras se prepara el antídoto hay que dar a inhalar nitrito de amilo y tras administrar el nitrito sódico debe administrarse tiosulfato sódico, que es el verdadero desintoxicante.

En caso de obtener una respuesta insuficiente puede administrarse una nueva perfusión a mitad de dosis 30 min más tarde.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

Monitorizar presión arterial y evitar la producción de una metahemoglobinemia excesiva.

## **OBIDOXIMA (Toxogonin®)**

### **Indicaciones**

Reactivador de la colinesterasa ( $t_{1/2} = 72$  minutos) en casos de intoxicación por anticolinesterásicos organofosforados, tales como insecticidas y armas de guerra química.

### **Efectos secundarios**

Dolor en la zona de inyección, insensibilidad, rubeosis facial, taquicardia e hipertensión. Disfunción hepática.

### **Tratamiento**

Siempre se utiliza tras administrar atropina.

Adultos: 3-6 mg/kg peso, vía im o iv lenta, para conseguir unos niveles terapéuticos en sangre de 4 mg/l. Puede repetirse a las 2 y 4 h si es necesario.

Niños: 4-8 mg/kg, sin sobrepasar los 250 mg.

Infusión continua: Dosis de choque de 5 mg/kg/h, seguido por dosis de mantenimiento de 0,5 mg/kg/h.

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

Es menos tóxica y más eficaz que la pralidoxima.

No tiene acción contra las intoxicaciones por insecticidas anticolinesterásicos carbámicos.

## **PARAFINA (ACEITE MINERAL, ACEITE DE PARAFINA, ACEITE DE VASELINA, PETROLATO LÍQUIDO; Hodernal®)**

### **Indicaciones**

Neutralizante de sustancias liposolubles. Laxante lubricante.

## Efectos secundarios

Proctitis. Bloquea la absorción de medicamentos: vitaminas, anticonceptivos orales y antibióticos, p. ej.

## Tratamiento

Dosis: 2-3 ml/kg. Debe ir seguido de un purgante salino para facilitar la expulsión por heces.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

En caso de producirse vómitos tras la administración del aceite mineral existe un hipotético peligro de broncoaspiración y subsiguiente neumonitis lipoidea.

## D-PENICILAMINA (Cupripen®)

### Indicaciones

Quelante de metales pesados (Cu, Zn, Pb, Ni, Co, Cr, Hg, As), aunque de menor efectividad que otros quelantes, por lo que sólo se usa como coadyuvante.

### Efectos secundarios

Fiebre, mialgias, artralgias, rash cutáneo, linfadenopatía, disgeusia o hipogeusia. Hipersensibilidad cruzada con penicilina. Leucopenia, trombocitopenia, anemia. Estomatitis.

### Tratamiento

*Adultos:* 15-40 mg/kg/día (hasta 1-2 g) dividido en 4 tomas, administrándose durante 5 días, vía oral y con el estómago vacío (3 h tras ingesta o 2 h antes de las comidas).

*Lactantes > 6 meses y niños hasta 6 años:* dosis única de 250 mg administrada en zumo de frutas.

Niños *de 6-10 años*: 20-25 mg/kg/día, en 2 tomas.  
En niños mayores se aconseja la misma dosis de adultos.

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: C.

## **PERMANGANATO POTÁSICO**

### **Indicaciones**

1. Neutralizante como líquido para lavado gástrico en ingesta de opiáceos y estricnina, p. ej.
2. Propiedades oxidantes y desinfectantes en uso tópico, p. ej., mordedura de víbora y de animales en general.

### **Efectos secundarios**

Si se deja actuar durante largo tiempo pueden aparecer lesiones de contacto, incluso cáusticas.

### **Tratamiento**

Como líquido para lavado gástrico: solución al 0,02% (1:5.000) en agua. Evacuar siempre el producto.

Uso tópico en solución acuosa: 0,01% (1:10.000).

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## **PIRIDOXINA (VITAMINA B<sub>6</sub>, Benadón®)**

### **Indicaciones**

Intoxicación por isoniazida, hidracina, cicloserina, setas del género *gyromitrax* etilenglicol. Coadyuvante en la intoxicación alcohólica. Puede revertir la toxicidad a nivel central inducida por la teofilina.



## Efectos secundarios

Dosis superiores a 2 g *per os* durante 2 meses pueden originar neuropatía sensitiva.

## Tratamiento

En intoxicación por isoniazida: perfusión iv en 500 ml de suero glucosado, durante 30-60 min, que contenga la misma dosis ingerida de isoniazida (si la cantidad es desconocida administrar 2-5 g intravenosos, hasta que las convulsiones cesen).

En intoxicación por hidracina: 25 mg/kg de peso. Si la dosis inicial es eficaz pueden administrarse dosis suplementarias en caso de recurrencia de los síntomas, hasta una dosis total de 300 mg/kg/día.

En intoxicación por cicloserina: 300 mg/día, vía im o iv.

En intoxicación por *gyromitra*: 25 mg/kg, iv, pudiendo administrar dosis adicionales, cuando la inicial ha sido efectiva, hasta 300 mg/kg/día.

En intoxicación por etilenglicol: 50 mg/6 h, im, durante 2 días.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

La piridoxina puede detener las convulsiones, persistiendo el paciente comatoso; en este caso se administran 2-5 g de piridoxina en dosis única. Las convulsiones suelen desaparecer rápidamente, en 30 min.

## PRALIDOXIMA (2-PAM, Protopam®, Contrathion®)

### Indicaciones

Reactivador de colinesterasas en intoxicaciones por insecticidas organofosforados y/o neurotóxicos bélicos con manifestaciones nicotínicas (debilidad muscular y diafragmática, fasciculaciones, calambres musculares) y/o alteraciones a nivel central (coma, convulsiones). Intoxicación por ambenomium, neostigmina, piridostigmina.

## Efectos secundarios

Dolor en el punto de inyección. Somnolencia, discinesia, diplopia, visión borrosa persistente durante 2 h (al sobrepasarse un ritmo de infusión de 500 mg/min); náuseas, vómitos y diarreas (dosis-dependientes); taquicardia (con perfusión superior a 500 mg/min); cefalea, debilidad y rigidez muscular; laringoespasmo e hiperventilación (por administración iv rápida).

## Tratamiento

Previa atropinización, administrar 1-2 g de pralidoxima (25-50 mg/kg en niños) vía iv, vehiculados en 100 ml de suero salino, a pasar en 15-30 min o, en su lugar, pasar a una velocidad de inyección de 0,5 g/min. Pueden administrarse dosis adicionales, en caso de ser necesario (si persisten la debilidad muscular o diafragmática o, bien, el coma), a la hora de la dosis inicial y cada 6-12 h. La dosis máxima recomendada en adultos es de 12 g/24 h.

En algunos casos puede ser más interesante mantener, en adultos, una infusión continua de 500 mg/h en lugar de la dosis inicial de choque; esta situación se tolera bien durante varios días. La infusión continua en niños, tras haber realizado la dosis de carga, se realiza con dosis de 9-19 mg/kg/h-

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

Se debe administrar dentro de las primeras 24-48 h postexposición, aunque no hay que descartar su uso cuando se presenta el paciente tras 2-6 días de la exposición. Se han descrito casos en que se mantuvo su administración hasta 22 días (basado en la respuesta clínica).

En caso de no ser practicable la vía venosa se administrarán por vía im y según la gravedad del paciente, 1-2 g.

Protopam® es cloruro de pralidoxima; P2S® es mesilato de pralidoxima (disponible en U.K.); Contrathion® es metilsulfato de pralidoxima (disponible en España, Francia e Italia).

## PROCAINAMIDA (Biocoryl ®)

### Indicaciones

Fármaco de segunda elección en el tratamiento de la taquicardia ventricular recurrente, cuando la lidocaína resulta ineficaz o está contraindicada.

## Efectos secundarios

Náuseas y vómitos (en administración oral). Hipotensión.

## Tratamiento

### *Adultos:*

Dosis de carga: 20 mg/min, iv, hasta controlar la arritmia, precipitar hipotensión, ensanchamiento del QRS > 50% o dosis total administrada de 17 mg/kg.

En situaciones urgentes: 17 mg/min, iv.

Dosis de mantenimiento: 1-4 mg/min.

### *Niños:*

Dosis de carga: 2-6 mg/kg, a pasar en 5 min.

Dosis de mantenimiento: 20-80 µg/kg/min; con una dosis máxima a administrar de 2 g/24 h.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## PROMETAZINA (PROAZAMINA, Frinova®)

### Indicaciones

Reacciones alérgicas. Coadyuvante en reacciones anafilácticas. Antiemético, antivertiginoso y sedante-hipnótico.

## Efectos secundarios

Sedación, somnolencia, confusión, sequedad de boca, retención de orina, visión borrosa. Dosis elevadas pueden producir reacciones extrapiramidales.

## Tratamiento

### *Adultos:*

12,5-25 mg/12h *per os*.

25-50 mg/día por vía im o iv lenta (dosis máxima: 100 mg/día).

*Niños:*

0,1-0,3 mg/kg/5 h oral o im.

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

## **PROPRANOLOL (Sumid®)**

### **Indicaciones**

1. Intoxicación por estimulantes beta-adrenérgicos.
2. Taquiarritmias refractarias al tratamiento con fisostigmina.

### **Efectos secundarios**

Náuseas, vómitos y diarreas. Hipoglucemia. Bradicardia, hipotensión. Depresión, alucinaciones, confusión, episodios psicóticos. Broncoespasmo en pacientes sensibles, o exantema.

### **Tratamiento**

*Vía iv:*

Adultos: 1 mg/min en administración lenta y repetible cada 2-5 min; máximo: 5-10 mg.

Niños: 0,01-0,1 mg/kg a pasar en 10 min; dosis máxima: 1 mg por dosis.

En pacientes sensibles se administrará previamente atropina (0,5-1 mg iv) para evitar desencadenar un broncoespasmo.

*Vía oral:*

Adultos: 40 mg/6-8 h.

Niños: 1-4 mg/kg/día (fraccionada cada 6 h).

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

El propranolol es un beta-bloqueante no cardioselectivo (vida media: 3-6 h). Cuando se valore la conveniencia-necesidad de utilizar un beta-bloqueante car-

diosselectivo (p. ej., atenolol), como es el caso de pacientes asmáticos, la atropinización previa modifica la actividad del músculo bronquial soslayando el desencadenamiento de un broncoespasmo.

## **SALBUTAMOL (ALBUTEROL, Ventolín®)**

### **Indicaciones**

Asma bronquial, broncoespasmo, *status* asmático.

### **Efectos secundarios**

Los efectos secundarios derivan de sus efectos simpaticomiméticos: taquicardia, palpitaciones, temblor, nerviosismo, náuseas, vómitos, hiper o hipotensión, insomnio y calambres musculares. Vómitos y cefalea en caso de administración endovenosa rápida.

### **Tratamiento**

Adultos: 0,5 mg (8 µg/kg) cada 4 h, si se considera necesario, por vía se o im. Por vía venosa se administra durante 2-4 min una dosis de 250 µg (4 µg/kg). En algunos casos es conveniente mantener una infusión intravenosa, manteniendo una velocidad de 5 µg/kg/min cada 15 min, hasta un máximo de 20 µg/kg/min.

Niños: 0,5-1 µg/kg/min, aumentando en 1 µg/kg/min cada 15 min, hasta un máximo de 10 µg/kg/min.

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## **SILIBININA (Legalón®)**

### **Indicaciones**

Intoxicaciones por *Amanita Phalloides* y otras setas hepatotóxicas.

**Efectos secundarios**

Hipertermia.

**Tratamiento**

Perfusión intravenosa de 20-50 mg/kg/día en cuatro administraciones; se diluye en 35 ml de suero glucosado al 5% o fisiológico 0,9% en perfusión de 2h.

**Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

**SORBITOL****Indicaciones**

Laxante (a partir de 0,5 g/kg, en niños).

**Efectos secundarios**

Calambres abdominales, diarreas. Vómitos, especialmente al asociarse con carbón activado.

**Tratamiento**

Adultos: 1-2 g/kg/dosis (máximo 150 g/dosis); mínimo 50 g.

Niños > 1 año: 1-1,5 g/kg/dosis, en solución al 35% (máximo 50 g/dosis).

**Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

## SUERO ANTIESCORPIÓN (ANTISCORPION VENOM SERUM)

### Indicaciones:

Picadura de escorpión caracterizada por:

- Sintomatología local llamativa y progresiva.
- Sintomatología general llamativa en picaduras en niños pequeños.
- Especies venenosas como las del norte de África (*Leirus*, *Androctonus*, *Buthus*).

### Efectos secundarios

Urticaria. Reacción alérgica.

No hay casos descritos de enfermedad del suero.

### Tratamiento

Antes de administrarlo requiere despistar una posible reacción alérgica mediante administración de 0,1 ml (esperar 15 min) y 0,25 ml de suero (esperar 15 min) por vía se.

*Vía im:* 1 vial de 10 ml o 2 ampollas de 1 ml, lentamente.

*Vía iv.* se diluye en 500 ml de solución salina isotónica, administrándose lentamente.

### Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: C.

En 48 h pueden llegar a precisarse 2-10 viales de 10 ml o 4-20 ampollas de 1 ml.

## SUERO ANTIVÍBORA (Ipser Europe Pasteur®)

### Indicaciones

Mordedura de víbora venenosa:

- En España:
  - *Vipera aspis* (Pirineos).

— *Vípera latastei* (toda la península, excepto el norte).

— *Vípera seoane* (norte).

• Con:

— Síndrome local típico y progresivo (entre la primera y sexta hora) que se extiende más allá de la raíz del miembro lesionado.

— Sintomatología sistémica con hipotensión persistente o recurrente, no table leucocitosis ( $>20.000/\text{mm}^3$ ), neurotoxicidad y/o signos de coagulopatía.

## Efectos secundarios

Reacción anafiláctica tipo I a las proteínas del suero. Enfermedad del suero (en las tres semanas postadministración; máximo entre 3-14 días).

## Tratamiento

El uso de este suero requiere disponer de inmediato de una Unidad de Cuidados Intensivos y de adrenalina, difenhidramina (Benadryl®) y corticoides parenterales al alcance de la mano.

Las dosis a utilizar en pacientes pediátricos serán iguales, o mayores aún, a las utilizadas en adultos.

Se administra un vial por vía im en la raíz del miembro, aunque tiene más eficacia su administración por vía iv diluido al 1/5 o 1/10 en suero salino. Según el estado del paciente se puede administrar una segunda dosis.

Para evitar un posible *shock* anafiláctico se recomienda seguir la sistemática de Besredka para la administración del suero: inyectar 0,1 ml por vía se valorando la reacción a los 15 min; inyectar 0,25 ml de suero por vía se y valorar la respuesta nuevamente a los 15 min. En ausencia de reacción local se debe inyectar el resto de la dosis vía im o iv (4,65 ml) durante 4 horas.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: C.

Cada ml del Ipser suero neutraliza:

100 DL<sub>50</sub> de *vípera aspis*.

50 DL<sub>50</sub> de *vípera berus*.

50 DL<sub>50</sub> de *vípera ursinii*.

100 DL<sub>50</sub> de *vípera ammodytes*.



La enfermedad del suero puede prevenirse instaurando tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona durante 15 días, discontinuándola de forma decreciente.

## **SULFATO DE PROTAMINA**

### **Indicaciones**

Intoxicación por heparina en pacientes con hemorragia.

### **Efectos secundarios**

Se deben, generalmente, a una administración rápida del antídoto: disnea, sensación de quemazón, hipotensión brusca o bradicardia.

### **Tratamiento**

Pautas aplicables a niños y adultos:

0,5-0,75 mg de protamina por cada mg de heparina a neutralizar.

Considerar que 1 mg de protamina neutraliza 90-115 unidades de heparina (90 unidades de heparina sódica de pulmón de vaca o 115 unidades de heparina de mucosa de cerdo).

Dosis máxima: hasta 50 mg en infusión única, a pasar en 10 min; aunque pueden administrarse dosis adicionales según parámetros analíticos.

Ajuste de dosis: Debe realizarse siempre partiendo de la dosis de heparina administrada o de pruebas de coagulación sanguínea: tiempo de coagulación, tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de trombina y/o titulación directa de una muestra de sangre del paciente con protamina (realizarlas a los 5-15 min tras administración de protamina y repetirlas según necesidades).

Tener en cuenta que la concentración sanguínea de heparina decrece rápidamente (p. ej., 30 min después de la administración de heparina se necesita la mitad de protamina).

Pauta orientativa según el tiempo transcurrido desde la administración de heparina (en mg de protamina por cada 100 unidades de heparina administradas):

- A los pocos minutos: 1-1,5 mg.
- A los 30-60 min: 0,5-0,75 mg.
- A las 2 h: 0,25-0,375 mg.

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## **TIAMINA (VITAMINA B<sub>1</sub>, Benerva®)**

### **Indicaciones**

1. Intoxicación por etilenglicol (estimula la conversión de glioxalato a metabolitos no tóxicos).
2. Encefalopatía de Wernicke.
3. Síndrome de Korsakoff.
4. Coadyuvante en la intoxicación enólica.

### **Efectos secundarios**

Prurito, hipotensión, mareo, disnea e incontinencia.

### **Tratamiento**

Intoxicación por etilenglicol: 50-100 mg/6 h, im, durante 2 días; aunque en alcohólicos esta dosis resulta insuficiente y habrá que llegar a administrar 200 mg.

Encefalopatía de Wernicke: para corregir las alteraciones agudas pueden ser necesarias dosis de 1 g endovenosas, y como dosis de mantenimiento: 25-100 mg/12h por boca.

## **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

## **TIERRA DE FULLER (SILICATO DE ALUMINIO MAGNÉSICO COLOIDAL)**

### **Indicaciones**

Neutralizante adsorbente en intoxicaciones por herbicidas bupiridílicos: paraquat, morfanquat y diquat.

## Efectos secundarios

Fecalomas. Tiene un fuerte poder astringente (asociar siempre un laxante).  
Hipercalcemia.

## Tratamiento

Se prepara en suspensión al 30%, pudiendo utilizarse como líquido de lavado gástrico.

Administrar 60 g disueltos en 200 ml de agua, vía oral, repitiendo cada 2 h durante un máximo de 2-3 días (50 ml en los niños).

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## TIOSULFATO SÓDICO

Junto a nitrito sódico y nitrito de amilo formaba parte del preparado, comercializado hasta octubre de 1996 por Lilly contra la intoxicación por cianuro y derivados, denominado *Cyanide Antidote Package*®.

## Efectos secundarios

Náuseas y vómitos. Calambres musculares.

## Tratamiento

Formando parte de un kit antidótico se administra a dosis de 12,5 g por vía endovenosa (50 ml en solución al 25%) y en caso de ser necesario se administra a mitad de dosis a partir de los 30 min de la primera administración.

## Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: A.

## **VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO)**

### **Indicaciones**

1. Antídoto coadyuvante de metahemoglobinemias:
  - Cuando existe duda sobre la intoxicación o como prevención.
  - Con baja concentración de metahemoglobina.
  - Coadyuvante del azul de metileno (antídoto de elección).
2. Acidificación urinaria.

### **Efectos secundarios**

Hiperoxaluria, náuseas, vómitos y diarrea.

### **Tratamiento**

1 g vía iv lento o, en su defecto, vía oral. Puede repetirse tres veces al día.

### **Observaciones**

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

## **VITAMINA K, (FITOMENADIONA, Konakión®)**

### **Indicaciones**

Hemorragias (moderadas/graves) secundarias a intoxicaciones por cumarínicos o indandiona, con tiempo de protrombina doble o más de lo normal. Ingestas de warfarina y similares (hidroxicumarina, fenprocoumón, sulfaquinoxalina) > 0,5 mg/kg (al 0,005%) o exposiciones crónicas.

Ingestas > 0,1 mg/kg de los raticidas anticoagulantes de segunda generación (bromadiolona, clorofacinona, difacinona, difenacoum, pindane).

### **Efectos secundarios**

Hipersensibilidad, incluso muerte, por administración intravenosa rápida ya que su excipiente es aceite de ricino polietoxilado (Cremophor).

Rubor, dolor y tumefacción en el punto de inyección. Disgeusia. Hipotensión. Cianosis.

### Tratamiento

1. Preventivo: 1-5 mg *per os*.
2. Intoxicación leve (pacientes asintomáticos con afectación del tiempo de protrombina):

Adultos:

15-25 mg *per os* (comienza la acción en 6-12 h).

5-10 mg im (comienza la acción en 1-2 h), incluso hasta 25 mg.

Niños: 5-10 mg oral, im o se. Las dosis se reparten cada 12 h.

3. Intoxicación con síntomas hemorrágicos:

20-40 mg, vía im, que pueden repetirse cada 4 h según el tiempo de protrombina. Cuando se normalice el tiempo de protrombina (en 3-4 días mínimo) se podrá pasar a dosis de 10 mg, 3-5 veces al día, vía oral o im.

En caso de precisarse una rápida corrección hemostática se debe recurrir a la administración iv (riesgo de hipersensibilidad): 10 mg de Konación® diluidos en suero salino o glucosado, a una velocidad de perfusión, por minuto, inferior al 5% del total de la dosis; esta dosis puede repetirse a intervalos de 6-8 h si es necesario.

En caso de utilizar la nueva presentación de Konación® micelas mixtas, no debe diluirse ni mezclarse con otro tipo de inyectables; se inyectará en la parte baja del equipo de infusión, mientras se pasa una solución de glucosa al 5% o cloruro sódico 0,9%. Su acción comienza 1-3 h postadministración. Se inyectarán 10-20 mg (1-2 ampollas) de forma lenta (en 30 segundos aproximadamente). Se controlan los niveles de protrombina a las 3 h; en caso de respuesta inadecuada puede repetirse la dosis. No deben administrarse más de 50 mg de Konación® micelas mixtas (iv) en 24 h. Este tratamiento debe acompañarse, de forma inmediata, de transfusiones de sangre o de factores de coagulación. La vía im debe desecharse ya que conlleva características «depot» con liberación continuada de vitamina K<sub>1</sub>; por otra parte, representa un peligro de formación de hematomas en sujetos anticoagulados.

### Observaciones

Disponibilidad en caso de urgencia: B.

Con un tiempo de Quick inferior al 5% la administración parenteral del preparado conlleva el riesgo de extensos y graves hematomas.

A través de Medicamentos Extranjeros (ya que actualmente está en fase de registro) puede conseguirse otra presentación de Konakió®<sup>®</sup>, una formulación en un coloide de micelas mixtas para administración iv con un mejor perfil de seguridad.

La vitamina K<sub>1</sub> no neutraliza la actividad de la heparina.

## BIBLIOGRAFÍA

- BARKIN RM, ROSEN P (eds.) *Emergency Pediatrics*. 3.<sup>a</sup> ed. St. Louis, Mosby Co., 1990.
- BAUD FJ, BORRÓN S, SCHERMANN JM et al. A critical review of antidotal immunotherapy for low molecular weight toxins. Current antidotal and prespectives. En: *Applied Toxicology approaches through basic science*. Eurotox Proceedings. Supplement 19; Springer-Verlag, 1996.
- BENITZ WE, TATRO DS. *The pediatric drug handbook*. 2.<sup>a</sup> ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1988.
- BERLÍN CM. The treatment of cyanide poisoning in children. *Pediatrics* 1970; 46:793-796.
- BERNDT E. Posted list of emergency drugs and antidotes [letter]. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(20):2602.
- BOCANEGRA TS, CASTAÑEDA MO, ESPINOZA LR et al. Sudden death after methylprednisolone pulse therapy. *Ann Intern Med* 1981; 95:122.
- BOZZA MARRUBINI M, GHEZZI LAURENZI R, UCCELI P. *Intossicazioni Acute, meccanismi, diagnosi e terapia*. 2.<sup>a</sup> ed. Milano, Organizzazione Editoriale Medico Farmacéutica, 1987.
- British National Formulary*. British Medical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain. London, 1988.
- BOND GR. The poisoned child. Evolving concepts in care. *Emerg Med Clin North Am* 1995; 13(2):343-355.
- BUCKLEY N, DAWSON AH, HOWARTH D et al. Slow-release verapamil poisoning. Use of polyethylene glycol whole-bowel lavage and high-dose calcium. *Med J Aust* 1993; 159(3):202-204.
- COONEY DO. *Activated charcoal in medical applications*. Marcel Dekker, Inc. New York, 1995.
- CHAN TY, CRITCHLEY JA. Adverse reactions to intravenous N-acetylcysteine in Chinese patients with paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13(8):542-544.
- DAWSON RM. Review of oximes available for treatment of nerve agent poisoning. *J Appl Toxicol* 1994; 14(5):317-331.
- DE KORT WL, KIESTRA SH, SANGSTER B. The use of atropine and oximes in organophosphate intoxications: a modified approach. *Clin Toxicol* 1988; 26:199-208.
- DUNN MA, SIDEL F. Progress in medical defense against nerve agents. *JAMA*, 1989; 262:649-652..

- ELLENHORN MJ, BARCELOUXDG. *Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, Elsevier, 1988.
- FLORA SJ, DUBE SN, ARORA U *et al*. Therapeutic potential of meso 2,3-dimercaptosuccinic acid or 2,3-dimercaptopropane 1-sulfonate in chronic arsenic intoxication in rats. *Biometals*. 1995; 8(2): 111-116.
- GILMAN AG, RALL TW, NIES AS *et al*. (eds.). *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 8.<sup>a</sup> ed. New York, Pergamon Press, 1990.
- GINESTAL GÓMEZ RJ. *Libro de texto de Cuidados Intensivos*. ELA Aran, 1991.
- GISBERT CALABUIG JA. *Medicina Legal y Toxicología*. 4.<sup>a</sup> ed. Barcelona, Salvat, 1991.
- GOLSOUSIDIS H, KOKKAS V. Use of 19.59 mg of atropine during 24 days of treatment, after a case of unusually severe parathion poisoning. *Hum Toxicol* 1985; 4:339-340.
- GOSSEL TH, DOUGLAS BRICKER J. *Principles of Clinical Toxicology*. 3.<sup>a</sup> ed. New York, Raven Press, 1994.
- GOSSELIN RE, SMITH RP, HODGE HC (eds.). *Clinical Toxicology of commercial products*. 5.<sup>a</sup> ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1984.
- HADDAD LM, WINCHESTER JF (eds.). *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 2.<sup>a</sup> ed. Philadelphia, Pennsylvania, W. B. Saunders Company, 1990.
- HALL AH, RUMACK BH. Clinical toxicology of cyanide. *Ann Emerg Med*, 1986; 15:1067-1074.
- HARRISON TR. *Principles of internal Medicine*. 9.<sup>a</sup> ed. New York, McGraw-Hill Publishing Co., 1980.
- HOUETO P, SANDOUK P, BAUD FJ *et al*. Elemental mercury vapour toxicity: treatment and levels in plasma and urine. *Hum Exp Toxicol*, 1994; 13(12):848-852.
- HOWLAND MA. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Norwalk, Appleton-Century-Crafts, 1986.
- HOWLAND MA. A quartet of antidotes. *Emerg Med*, 1990; 22:144-165.
- IVANKOVICH AD, BRAVERMAN B, KANURU P *et al*. Cyanide antidotes and methods of their administration in dogs: a comparative study. *Anesthesiology* 1980; 52:210-216.
- KOBRICK JL, JOHNSON RF. Effects of nerve agent antidote and heat exposure on soldier performance in the BDU and MOPP-IV ensembles. *Milit Med* 1990; 155:4:159-162.
- LALLANA DUPLA T, MARTÍNEZ-ARRIETA R, CABRERA BONET R *et al*. *Los antidotos y otros productos antitoxicos*. Madrid, ELA-Cabrera Forneiro, J. Ed., 1994.
- MANGUES BALLAFUY M.<sup>a</sup> A, FARRÉ RIBA R, NOGUÉ XARAU S *et al*. Antídotos y otros agentes utilizados en toxicología clínica. En: Marruecos L, Nogué S, Nolla J. *Toxicología Clínica*. Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, S. A., 1993, 361-377.
- MARTIN W. Naloxone. *Ann inter Med* 1976; 85:765-768.
- MASSANARI MJ. Toxicity of sorbitol-charcoal suspension. *J Pediatr* 1987; 11:308.
- MEREDITH T, CAISLEY J, VOLANS G. Emergency drugs. Agents used in the treatment of poisoning. *Br Med J* 1984; 289:742-748.
- MINOCHA A, KRENSZELOK E, SPYKER DA. Dosage recommendations for activated charcoal-sorbitol treatment. *J Toxicol Clin Toxicol* 1985; 23:579-587.

- MORTENSEN ME, VALENZUELA MC. 2,3 dimercapto-succinic acid (DMSA) chelation in mercury (Hg) vapor poisoning (Abstract). *Vet Hum Toxicol* 1990; 32 (suppl 4): 362.
- PATAT A, NAEF MM, van GESSEL E *et al.* Flumazenil antagonizes the central effects of zolpidem, an imidazopyridine hypnotic. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56(4):430-436.
- PETRIKOVICS I, CANNON EP, McGUINN WD *et al.* Cyanide antagonism with carrier erythrocytes and organic thiosulfonates. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 24(1): 86-93.
- POLLARD BJ, MASTERS AP, BUNTING P. The use of flumazenil (Anéxate, RO-15-1788) in the management of drug overdose. *Anesthesia* 1989; 44:137-138.
- PRONCZUK DE GARBINO J. Evolution of antidotal therapy in recent decades. En: *Applied Toxicology approaches through basic science*. Eurotox proceedings. Archives of Toxicology. Supplement 19; Springer Verlag, 1996.
- REPETTO M. *Toxicología fundamental*. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona, Ed. Científico-Médica, 1988.
- SALKOWSKI AA, PENNEY DG. Cyanide poisoning in animals and humans: a review. *Vet Hum Toxicol* 1994; 36(5):455-466.
- SHUGALEIIV, LVOV SN, BAEV VI *et al.* Protective effect of sodium bicarbonate in nitrite ion poisoning. *Ukr Biokhim Zh* 1994; 66(1):109-112.
- STACK PE, PATEL NR, YOUNG MF *et al.* Pharmacobezoars, the irony of the antidote: first case report of nifedipine XL bezoar. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19(3):264-265.
- TAKEMOTO CK, HODDING JH, KRAUS DM. *Pediatric Dosage Handbook*. Ohio, LexiComp., Inc, 1992.
- THOMAN M. Poison Treatment Formulary. *Vet Hum Toxicol* 1990; 32:172-175.
- Treatment of nerve gas poisoning. *Med Lett Drugs Ther* 1995; 37(948):43-44.
- UEDO N, YOSHIKAWA T, CHIHARA Metal. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Nephrol* 1988; 2:29-31.
- USPDI (United States Pharmacopoeia Dispensing Information). 14.<sup>a</sup> ed. 1994. Versión española: *Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario*. 2.<sup>a</sup> ed. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.
- VICCELLIO P. *Handbook of Medical Toxicology*. Boston (USA), Little, Brown & Co, 1993.
- WINECOFF AP, HARIMAN, RJ, GRAWE JJ *et al.* Reversal of the electrocardiographic effects of cocaine by lidocaine. Comparison with sodium bicarbonate and quinidine. *Pharmacotherapy* 1994; 14(6):698-703.



# ***Fichas de consulta rápida***

MENCÍAS E, CANO A

Como anexo de esta obra se presentan, de forma esquemática, una serie de datos referentes a productos o sustancias con interés toxicológico por el número de consultas que suscitan o por su novedad. El conocimiento de los parámetros toxicocinéticos puede servir de ayuda rápida para valorar la gravedad de una intoxicación y/o su posibilidad de tratamiento entre otras cuestiones.

## **ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (salicilato)**

### **Mecanismo de acción**

Alteración de la fosforilación oxidativa mitocondrial e inhibición de las deshidrogenasas del ciclo de Krebs. Incrementa el metabolismo y la demanda periférica de glucosa. Inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria.

### **Datos cinéticos**

T. máx. (ácido salicílico): 2 h.

t<sub>1/2</sub>: 13-20 min para el ácido acetilsalicílico; 3-20 h para el ácido salicílico.

Unión a proteínas plasmáticas: 90%.

Vd: 0,2 l/kg.

Se hidroliza rápidamente a ácido salicílico que es el compuesto activo. Otros metabolitos: ácido salicílicúrico, salicílfenólico y glucurónido salicílicúrico.

Excreción: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica máxima: 60 mg/kg/día.

Dosis tóxica: 100-200 mg/kg/día. DL50

oral rata: 1,5-2 g/kg. DL50 oral perro: 2-4 g/kg.

### **Embarazo y lactancia**

Cruza la barrera placentaria; es teratogénico en animales. Puede producir bajo peso al nacer, tendencia al cefalohematoma e hipertensión pulmonar neo-

natal. Pasa a leche materna de forma dosis-dependiente, pudiendo inducir una deficiencia en vitamina K e ictericia nuclear en el recién nacido.

## **ÁCIDO VALPROICO (antiepiléptico)**

### **Mecanismo de acción**

Desconocido. Es posible que interaccione con el ácido 7-aminobutírico (GABA) incrementando su concentración cerebral.

### **Datos cinéticos**

T. máx.: 1-4 h.

t<sub>1/2</sub>: 7-16 h: dosis única; 10-14 h: pacientes en tratamiento continuado.

Unión a proteínas plasmáticas: 90%.

Vd: 0,1-0,2 l/kg.

Metabolitos: 3-hidroxi-valproato; 2-propilglutarato; 5-hidroxi-valproato; 4-hidroxi-valproato; 2-propil-penta-4-enoato.

No es inductor enzimático. Excreción: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis pediátrica: 10-30 mg/kg/día. Dosis

terapéutica adulto: 5-15 mg/kg/día.

Dosis oral letal: 2.250 mg/día en un adulto resultaron letales; 750 mg/kg (dosis única) resulta letal en un niño de 20 meses.

### **Embarazo y lactancia**

Pasa a leche materna; el lactante absorbe hasta el 12% de una dosis terapéutica, por lo que se precisa controlar función hepática y plaquetas en caso de no poder interrumpir el tratamiento.

## **ALIMEMAZINA (antihistamínico)**

### **Mecanismo de acción**

Antipruriginoso: evita (no revierte) las respuestas mediadas por histamina.

Sedante-hipnótico: ocupa receptores cerebrales H<sub>1</sub> implicados en el estado de vigilia.

**Datos cinéticos**

Comienzo de acción: 15-60 min.

T. máx.: 2 h.

Duración de efectos: 3-6 h.

Excreción: renal, tras sufrir metabolización hepática.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Adultos: 2,5 mg/6h.

Niños >1 año: 1 mg (1 gota)/día, repartido en tres tomas.

Tras ingesta de 72 mg, en un niño de 3 años, se produjo hipertermia maligna.

A los 90 min de la ingesta (niños) de 2,7-4,2 mg/kg se observó bradicardia e hipotensión brusca.

**Embarazo y lactancia**

Debe evitarse en lactantes menores de un año. Ictericia prolongada. Hiporreflexia o hiperreflexia, extrapiramidalismos, irritabilidad y somnolencia. Aumenta el riesgo de muerte súbita en el lactante.

**ALPRAZOLAM (benzodiacepina)****Mecanismo de acción**

Depresión del SNC dosis-dependiente al facilitar la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA (ácido gammaaminobutírico). Ansiolítico. Coadyuvante en cuadros de depresión. Crisis de pánico. Agorafobia.

**Datos cinéticos**

Absorción oral rápida; biodisponibilidad: 90%.

T. máx.: 1-2 h.

t<sub>1/2</sub> de eliminación: 6-20 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 70-75%.

Vd: 1-1,5 l/kg.

Metabolización hepática por hidroxilación, dando lugar a metabolitos activos ( $\alpha$ -hidroxialprazolam; t<sub>1/2</sub>: 12-15 h). En 72 h se elimina el 94% de la dosis ingerida; fundamentalmente por orina (80%).

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéuticas: Desde dosis iniciales de 0,25 mg/8 h puede llegarse hasta 4 mg/día en dosis divididas, con ajustes de dosis según clínica a tratar y respuesta obtenida.

Los niveles plasmáticos son dosis dependientes; así, con una dosis oral de 0,5-3 mg se obtienen, tras 1-2 h, niveles plasmáticos de 7-40 µg/l.

Concentración sanguínea letal: 122-390 µg/l.

### **Embarazo y lactancia**

Atraviesa la barrera placentaria. Durante el primer trimestre del embarazo puede ser responsable de dismorfogénias faciales. Pasa a leche materna, dando lugar a efectos leves sobre el lactante.

### **AMITRIPTIUNA (antidepresivo tricíclico)**

#### **Mecanismo de acción**

Inhibe la recaptación a nivel presináptico de los neurotransmisores catecolaminérgicos, especialmente la serotonina.

#### **Datos cinéticos**

T. máx.: 3-4 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 95-98%.

t<sub>1/2</sub>: 15-40 h.

Presenta circulación enterohepática.

Eliminación: en 24 h se elimina por orina el 35% de la amitriptilina en forma de metabolitos (nortriptilina y dinortriptilina); a los 11 días la eliminación es del 80%.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica (adultos): 50 mg/día, escalando progresivamente hasta 150-200 mg como dosis de mantenimiento.

Dosis máxima: 300 mg/día. Dosis pediátrica: 10-50 mg/día.

Dosis tóxica, adulto: 0,5 g; niño: 5 mg/kg.

Dosis letal estimada: > 1,5-2 g.

### **Embarazo y lactancia**

Contraindicado en embarazo ya que atraviesa la barrera placentaria; origina alteraciones del SNC, deformidades en miembros, retraso del crecimiento ute-

riño. En recién nacidos puede producirse un síndrome de abstinencia por la amitriptilina tomada por la madre.

## **AMOXAPINA (antidepresivo)**

### **Mecanismo de acción**

Bloquea la recaptación de catecolaminas, especialmente noradrenalina.

### **Datos cinéticos**

T. máx.: 90min.

$t_{1/2}$ : 8 h.

Sufre hidroxilación hepática, con metabolitos que también tienen efectos bloqueantes de receptores dopaminérgicos; se elimina por orina en forma de glucuronoconjugados.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: 100-200 mg/día.

Nivel terapéutico: 200-500 ng/ml.

Dosis máxima: 600 mg/día.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 105-185 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

A nivel experimental no se considera teratógeno, pero se desaconseja su uso en el embarazo.

## **AMRINONA (vasodilatador inotrópico positivo)**

### **Mecanismo de acción**

Aumenta los niveles de AMPc; aumenta el débito cardíaco. Inhibe la actividad de la AMPasa miocárdica. Relaja el músculo liso vascular (vasodilatación).

### **Datos cinéticos**

T. máx: oral: 30-180 min.; iv: 10 min.

$t_{1/2}$ : 3,6-5,8 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 35-50%.

Vd: 1,2 l/kg.

Metabolización hepática-. N-glicolato (8%), N-acetato, O-glucurónido y N-glucurónido. Eliminación: renal (63%, en cuatro días) y fecal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: carga: 0,75 mg/kg a pasar en 3-5 min; mantenimiento: 5-10 µg/kg/min.

### **Embarazo y lactancia**

Contraindicado durante la lactancia.

## **ANFETAMINA (estimulante nervioso; agonista adrenérgico $\alpha$ - $\beta$ )**

### **Mecanismo de acción**

Simpaticomimético indirecto que actúa mediante la liberación adrenérgica a nivel presináptico.

### **Datos cinéticos**

Absorción oral completa en 3-6 h.

T. máx: 2 h.

t<sub>1/2</sub>: 6-12 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 16%.

Vd: 3-5 l/kg.

Escasa metabolización hepática. Metabolitos: fenilacetona, ácido benzoico, benzoilglucurónido, norefedrina.

Eliminación: el 70-90% sin modificar por vía renal; el pH urinario (ácido) favorece la eliminación renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: 10-30 mg/día.

Nivel terapéutico (sangre): 0,05-2 µg/ml.

Dosis tóxica adulto: 30 mg.

Dosis tóxica niño: 10 mg.

Nivel tóxico (sangre): 1-3 µg/ml.

Nivel letal (sangre): > 0,5 µg/ml.

### **Embarazo y lactancia**

Contraindicado su uso en el embarazo; aunque no hay pruebas claras de teratogenicidad, provoca crecimiento intrauterino retardado, alteraciones car-

diovasculares, atresia del tracto biliar, prematuridad, letargia neonatal y síndrome de abstinencia.

En teoría, las anfetaminas pueden inhibir la lactación. Se concentra en leche materna, alcanzando un cociente leche/plasma de 7,5, por lo que se contraindica su uso; pueden dar lugar a irritabilidad y patrón de sueño alterado.

## **ATROPINA (anticolinérgico)**

### **Mecanismo de acción**

Antagonismo específico de la acetilcolina a nivel de sinapsis colinérgicas centrales y terminaciones parasimpáticas (receptores M).

### **Datos cinéticos**

T. máx.: 2-3 min (intravenoso).

t<sub>1/2</sub>: 2-3 h.

Metabolitos: noratropina, óxido-N-atropínico, ácido trópico, tropina.

Eliminación: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica según cuadro clínico, y hasta 5 mg iv en adulto (dosis única que puede incrementarse hasta atropinización) en caso de intoxicaciones por inhibidores de la colinesterasa.

Dosis tóxica: 2-10 mg (sensibilidad individual).

Dosis letal: 50 mg en adultos; 10 mg en niños.

### **Embarazo y lactancia**

Atraviesa la placenta. Se contraindica su uso durante la lactancia, incluso en forma de colirio, por el peligro de inducir efectos anticolinérgicos sistémicos y poder suprimir la lactación.

## **BENTAZEPAM (benzodiacepina)**

### **Mecanismo de acción**

Unión al receptor benzodiacepínico acoplado al receptor GABA-ionóforo Cl<sup>-</sup>.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 86,4%.

T. máx.: 30-60 min.

Vd:  $46,6 \pm 7,3$  l/kg.

$t_{1/2}$ : 2,2-4,5 h.

Eliminación: renal, siendo máxima a las 48-72 h.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: 25-75 mg/día, fraccionado en 3 tomas.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 837-1.146 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata-. 2.000 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

Contraindicado, al igual que otras benzodiacepinas, durante el embarazo.

## **BICALUTAMIDA (antiandrógeno específico no esteroideo)**

### **Mecanismo de acción**

Unión a receptores androgénicos que produce la inhibición del estímulo androgénico, causando la regresión del tumor prostático.

### **Datos cinéticos**

Absorción lenta en forma de mezcla racémica, siendo su enantiómero el producto activo.

T. máx.: 16 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 96%.

$t_{1/2}$ : se produce la acumulación del enantiómero activo, lo que permite una larga vida media: 6 días en dosis única y 10 días en terapia mantenida.

Metabolitos: sufre intensa y amplia metabolización estereoespecífica, siendo el isómero S inactivo; el isómero R (activo) es oxidado hacia una forma oxidada que posteriormente se glucurononconjugua.

Eliminación: renal y fecal (50%).

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 50 mg/día.

DL<sub>50</sub> rata y ratón: > 2 g/kg.

### **Embarazo y lactancia**

No es genotóxico. Se contraindica su uso en gestantes y durante la lactancia.



**BROMAZEPAM (benzodiacepina)****Mecanismo de acción**

Actividad gabaérgica (sobre canales de cloro regulados por el GABA ?) a nivel del sistema reticular activador ascendente, disminuyendo así la excitación cortical y límbica después de estimular la formación reticular del tallo cerebral.

Ansiolítico e hipnótico.

**Datos cinéticos**

T. máx.: 1-4 h.

t<sub>1/2</sub> de eliminación: 10-20 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 70,1%.

Metabolismo: hidroxilación y glucuronoconjugación hepática.

Eliminación: renal (70% de la dosis administrada).

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: 1,5-12 mg/8-12 h, según clínica y respuesta del paciente, empezando siempre por la dosis más baja y escalando progresivamente hasta llegar a la dosis óptima.

Nivel terapéutico (sangre): 0,08-0,15 µg/ml.

Con la toma de 12 mg se obtienen (1-4 h) unos niveles plasmáticos medios de 0,131 µg/ml.

**Embarazo y lactancia**

No provoca malformaciones fetales en ratas y conejos; aun así, no se recomienda durante la embriogénesis humana.

**BUSPIRONA (ansiolítico puro)****Mecanismo de acción**

Antagoniza receptores dopaminérgicos presinápticos, disminuye los niveles de serotonina y ácido 5-hidroxiindolacético en el cuerpo estriado. No actúa sobre el GABA. No tiene afinidad por receptores benzodiacepínicos.

**Datos cinéticos**

Absorción oral: 100%. La biodisponibilidad es mayor si se toma antes de las comidas. El gran metabolismo de primer paso limita la biodisponibilidad.

T. máx.: 60-90 min.

Unión a proteínas plasmáticas: 95%; no desplaza a otros fármacos con elevada unión a proteínas, como puede ser la warfarina.

$t_{1/2}$ : 2-4 h.

Vd: 433 l.

Metabolización por hidroxilación y degradación oxidativa hepática, dando lugar a metabolitos activos (responsables del 25% de la actividad farmacológica).

Eliminación: renal (29-63%) y fecal (18-38%); existe circulación enterohepática. No sufre acumulación.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: 5 mg/8 h; incrementar de forma progresiva, según clínica, hasta 60 mg/día. Dosis máxima tolerada (adultos): 2.400 mg/día. El efecto terapéutico puede tener un periodo de latencia de 1-2 semanas.

DL<sub>50</sub> oral mono: 356 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata: 196 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

A dosis de 36 mg/kg/día no es teratogénico.

Evitar su administración durante la lactancia (la bupiriona y sus metabolitos se encuentran en la leche de ratas.)

## **CANDESARTAN (hipotensor)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibe la fijación de la angiotensina II a los receptores del subtipo AT<sub>1</sub>, con lo que se inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona; no tiene acción sobre receptores AT<sub>2</sub> y actúa de forma independiente a los niveles existentes de angiotensina II.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 40% para la solución; 14% para los comprimidos.

T. máx.: 3-4 h (comprimido).

Las concentraciones séricas aumentan de forma proporcional a la dosis.

$t_{1/2}$  terminal: 9 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 99%.

Vd: 0,11 l/kg.

Candesartan cilexetilo se hidroliza a la forma activa del preparado que es el candesartan.

Aclaramiento plasmático: 0,37 ml/min/kg. Eliminación: biliar (56%) y renal (26%) de forma inalterada; el resto se elimina en forma de metabolitos inactivos.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis inicial: 4 mg/día; puede aumentarse hasta 16 mg/día. En ancianos o pacientes hemodializados: 2 mg/día.

Dosis de hasta 160 mg/día se recuperan sin efectos secundarios importantes.

### **Embarazo / lactancia**

Contraindicado durante el embarazo. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden causar daño y muerte al administrarse durante el segundo trimestre de gestación; se ha objetivado lesión fetal tardía o neonatal sobre riñón.

Candesartan se excreta por leche de ratas lactantes; se desconoce si aparece en leche materna humana, por lo que se contraindica su uso.

## **CARBAMAZEPINA (anticonvulsivante; timorregulador)**

### **Mecanismo de acción**

Disminuye la actividad sináptica excitatoria y potencia la inhibitoria. Disminuye los niveles de AMP cíclico.

### **Datos cinéticos**

Absorción oral lenta (> 3 h) e incompleta (60-85%).

T. máx.: 4-30 h.

t<sub>1/2</sub>: 18-54 h; menor en niños.

Unión a proteínas plasmáticas: 70-86%.

Vd: 0,79-1,4 l/kg.

Metabolización: hepática, dando lugar a 10-11 epoxycarbamazepina (metabolito activo) que presenta el mismo poder anticonvulsivante que la sustancia original.

Presenta circulación enterohepática.

Eliminación: renal.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica niños: 10-20 mg/kg/día.

Dosis terapéutica adultos: 200-400 mg/8-12 h.

Nivel terapéutico plasmático: 5-10 µg/ml.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 3.750 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata: 4.025 mg/kg.

Dosis tóxica: adultos: > 3.000 mg/día; niños: 20 mg/kg.

Dosis letal adultos: > 5 g.

**Embarazo y lactancia**

Atraviesa todas las barreras. Al igual que los antidepresivos tricíclicos es teratogénico. Relación leche/plasma: 40-60%.

**CIANURO****Mecanismo de acción**

Forma un complejo estable con el hierro férrico presente en la citocromooxidasa, produciendo la inhibición de la respiración celular.

**Datos cinéticos**

Se absorbe por inhalación, ingestión y a través de piel íntegra y mucosas, incluida la ocular.

Unión a proteínas plasmáticas: 60% (ion cianuro).

En eritrocitos alcanza una concentración 2-3 veces mayor que en plasma.

Vd: 0,5 l/kg.

t<sub>1/2</sub> de eliminación: 19 h (KCN).

Metabolización hepática por rodanasas hacia tiocianatos que se eliminan por orina. Con hidroxibalamina da lugar a cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>); se oxida a ácido fórmico y anhídrido carbónico, reacciona con cisteína y se incorpora a grupos metilo de colina y metionina.

Dosis no letales se metabolizan hacia tiocianato en 20-60 min.

Eliminación: renal (como tiocianatos), pulmonar (sin sufrir modificaciones).

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

DL<sub>50</sub> oral rata (cianuro calcico): 39 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata (cianuro potásico): 5 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata (cianuro sódico): 6.440 µg/kg.

LCLo inhalatoria humanos (ácido cianhídrico): 200 ppm durante 5 min.

LDLo oral humanos (ácido cianhídrico): 5,7 mg/kg.

DL<sub>50</sub> iv humanos (ácido cianhídrico): 1 mg/kg-

DL<sub>50</sub> oral ratón (ácido cinahídrico): 3,7 mg/kg.

## **CISAPRIDA (ortopramida)**

### **Mecanismo de acción**

Potencia la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas postganglionares del plexo mientérico; aumenta la actividad esofágica y el tono del esfínter esofágico. Potencia el vaciado gástrico y duodenal por aumentar la contractilidad a este nivel, así como la contracción antroduodenal. Mejora el tránsito tanto en intestino delgado como grueso.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 45%; efecto primer paso hepático.

T. máx.: 1,5 h.

Comienzo de la acción: 30-60 min.

t<sub>1/2</sub> de eliminación: 9 h, tras dosis orales únicas o múltiples.

Unión a proteínas plasmáticas: 98%, principalmente a la albúmina.

Metabolización hepática: 95%.

Eliminación: renal y fecal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: niños: 0,2 mg/kg/6-8 h; adultos: 15-40 mg/día repartidos en 2-4 tomas, quince minutos antes de las comidas.

DL50 oral: rata adulta: 4.000 mg/kg.

rata neonata: 160 mg/kg.

perro: 640 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

No existen datos suficientes; debe evitarse su uso en humanos.

Aparece en leche materna en concentraciones que llegan a la veinteava parte de las observadas en plasma.

## **CLOBAZAM (benzodiacepina)**

### **Mecanismo de acción**

Ansiolítico e hipnótico: actividad gabaérgica a nivel del sistema reticular activador ascendente.

Anticonvulsivante: potenciación de la inhibición presináptica (suprime la actividad de focos epileptógenos a nivel cortical, límbico o talámico).

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 87%.

T. máx.: 1-4 h.

t<sub>1/2</sub> de eliminación: 9-60 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 85-92%.

Vd: 0,8-1,8 l/kg.

Metabolización: hepática (N-desmetilación).

Eliminación: renal, durante 17 días (81-97%); 2% por heces.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Nivel terapéutico (sangre): 0,33 µg/ml.

### **Embarazo y lactancia**

En caso de dosis repetidas pasa a leche materna, donde existe el riesgo de acumulación; puede aparecer hipotonía, somnolencia o succión insuficiente en el lactante.

## **CLOMIPRAMINA (antidepresivo)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibe los neurotransmisores catecolaminérgicos a nivel presináptico, especialmente serotonina y dopamina.

### **Datos cinéticos**

T. máx.: 3-4 h.

t<sub>1/2</sub>: 15-30 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 85-90%.

Tiene circulación enterohepática.

Atraviesa todas las barreras.

Eliminación: renal (60%) y fecal (32%).

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica (adultos): 75-150 mg/día.

Dosis máxima (adultos): 600 mg/día.

Dosis pediátrica: 25 mg/día, escalando progresivamente hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg/día. Niveles letales en sangre: 0,54-2,1 mg/l.

**Embarazo y lactancia**

A nivel experimental no hay datos de teratogenicidad; pasa a leche materna. Debe evitarse su uso en gestantes y lactantes. La administración previa al parto induce distrés respiratorio en el recién nacido.

**CLONIDINA (agonista adrenérgico  $\alpha$ -2)****Mecanismo de acción**

Acción antihipertensiva central y, en menor medida, periférica, mediada por efecto agonista parcial de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos.

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad: 75%.

T. máx.: 1,5 h(oral).

Unión a proteínas plasmáticas: 20-40%.

Vd: 2,1-4 l/kg.

$t_{1/2}$  5-13 h.

Los metabolitos, inactivos, se producen por hidroxilación del anillo fenólico y división del anillo imidazólico. Eliminación: renal (60%) y biliar (30-40%; 1-5% sin metabolizar).

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica adulto: 0,2-2,4 mg/24 h oral, dividido en varias dosis.

Dosis terapéutica niño: 3-10  $\mu$ g/kg/día, fraccionado en 2-3 tomas.

Dosis tóxica niños: > 0,1 mg.

Dosis tóxica adultos: no bien establecida; debe considerarse potencialmente tóxica toda sobredosificación.

Nota: la clonidina puede ser usada como sustancia de abuso asociada a heroína, a dosis de  $\pm$  0,3 mg.

## **Embarazo y lactancia**

No está formalmente contraindicada la clonidina durante el embarazo. Hay que tener en cuenta que puede producirse en el recién nacido, tras el nacimiento, un efecto de rebote con hipertensión arterial mantenida durante 24 h.

Pasa a leche materna, donde se encuentra a concentraciones 2-3 veces superiores a las plasmáticas, pudiendo ser responsable de somnolencia, hipotonía, depresión respiratoria y bradicardia.

## **CLORACEPATO (benzodiacepina)**

### **Mecanismo de acción**

Presenta actividad gabaérgica a nivel del sistema reticular activador ascendente, y potencia la inhibición presináptica suprimiendo la actividad de focos epileptógenos a nivel cortical, límbico o talámico.

Ansiolítico, hipnótico, sedante y anticonvulsivante. Síndrome de privación alcohólica.

### **Datos cinéticos**

Absorción oral buena y rápida en forma de nordiazepam (principio activo) tras sufrir decarboxilación.

Comienzo de acción: 30-60 min.

T. máx.: 1-2 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 82% para cloracepato, 97,6% para nordiazepam y 87-90% para oxazepam.

Vd (cloracepato): 0,16-0,5 l/kg.

t<sub>1/2</sub> de eliminación en plasma: 30-200 h (nordiazepam); 5-15 h (oxazepam).

El cloracepato se elimina en forma de metabolitos por riñón.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis tóxica: adultos: 500 mg; niños: 5 mg/kg.

## **Embarazo y lactancia**

Pasa la barrera placentaria, siendo un inductor de dismorfogenias faciales.

Contraindicado su uso durante la lactación, ya que sufre acumulación en el neonato al ser más lenta su metabolización y eliminación. Puede observarse hipotonía, somnolencia, disminución de la succión con pérdida secundaria de peso e hipotermia.



## **CLORDIAZEPÓXIDO (benzodiacepina)**

### **Mecanismo de acción**

Ansiolítico e hipnótico: actividad estimulante de receptores gabaérgicos a nivel del sistema reticular activador ascendente.

Síndrome de privación alcohólica. Medicación preoperatoria. Tratamiento del pánico (vía parenteral). Cefalea tensional.

### **Datos cinéticos**

Comienzo de efectos: 15-45 min vía oral; 15-30 min vía im.

T.máx.: 30-120 min.

t<sub>1/2</sub> de eliminación: 5-30 h.

Unión a proteínas plasmática: 97%.

Vd: 0,26-0,58 l/kg.

Eliminación: renal; 1-2% como clordiazepóxido, resto en forma de cuatro metabolitos activos.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica (ansiolítico): oral: 5-25 mg/6-8 h; parenteral: 50-100 mg.

Nivel terapéutico: 1-8 µg/ml.

Dosis tóxica (humanos): adultos: 500 mg; niños: 8 mg/kg-

Nivel tóxico: 3-25 µg/ml.

Nivel letal: >20 µg/ml.

### **Embarazo y lactancia**

Como otras benzodiacepinas, puede ser causa de dismorfogenias a nivel facial.

Una dosis única no tiene efectos sobre el lactante; debe prohibirse su uso en caso de mantener la lactación. Se contraindica expresamente su uso durante la primera semana del postparto y en caso de prematuros.

## **CLORPROMAZINA (fenotiazina)**

### **Mecanismo de acción**

Bloquea la transmisión adrenérgica a nivel central: acción tranquilizante.

Bloquea la transmisión serotoninérgica y dopaminérgica: acción antiesquizofrénica.

Bloqueo de los receptores de dopamina: efecto antiemético (y responsable de los secundarismos a nivel extrapiramidal).

Acción estabilizante de membrana (efecto anestésico local o quinidin-like sobre corazón). Acción antiinflamatoria y antipruriginosa.

### Datos cinéticos

Biodisponibilidad: 32%.

Vd: 10-35 l/kg.

t<sub>1/2</sub>: 18-30 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 90-99%.

Metabolización compleja, formándose 168 metabolitos. Se acumula en el organismo siguiendo fases de impregnación; se encuentran metabolitos polares hasta 18 meses después de suprimir el tratamiento.

Aclaramiento: 8,6 ml/min/kg.

Eliminación: renal (66% de formas glucuronoconjugadas, 25% de formas no hidroxiladas, 9% de formas hidroxiladas).

### Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos

Vía	Dosis	Tiempo	Concentración en sangre
oral	25 mg	2,8 h	0,001 mg/l
oral	150mg	3h	0,018 mg/l
oral	150mg	6h	0,013 mg/l
im	50 mg	4h	0,017-0,140 mg/l

Se ha producido la muerte de adultos tras ingestas de 2,5-8 g, y existen supervivencias tras ingestas de 3,1 y 9,75g.

En niños se han comunicado éxitos tras ingestas de 20-74 mg/kg.

Niveles tóxicos: 750-1000 ng/ml.

Niveles letales: 1-5 µg/ml.

### Embarazo y lactancia

Puede dar lugar a ictericia prolongada, hiporreflexia o hiperreflexia, retención urinaria y extrapiramidalismos en neonatos. A dosis de 25-50 mg/8 h estimula la secreción láctea.

Las fenotiazinas aparecen en leche materna; puede dar lugar a somnolencia, hipotermia, ginecomastia en niños, galactorrea en niñas y arritmias en el lactante. Se contraindican durante la lactancia.

## **COCAÍNA (sustancia de abuso)**

### **Mecanismo de acción**

Bloquea la recaptación de catecolaminas endógenas, estimulando el SNC y el sistema simpático.

### **Datos cinéticos**

La cocaína se metaboliza transformándose en benzoilecgonina y en metil éster ecgonina.

T. máx.: 0,4-2 h tras masticar el polvo de hojas de coca, con un contenido de 17-48 mg de cocaína.

Efecto máximo tras esnifar una «raya»: 15 min; duración: 90 min.

Efectos de la cocaína fumada: 7-10 min; desaparecen a los 40-60 min.

Efectos máximos tras administración iv: 5 min; biodisponibilidad del 100%.

Efectos del free-base o cocaína base: 10 segundos.

Vd: 1,2-1,9 l/kg.

La cocaína se hidroliza rápidamente, incluso en agua, a benzoilecgonina; en sangre o plasma se hidroliza por las colinesterasas a metil éster ecgonina.

Eliminación: renal; en 24 h se elimina de forma inalterada hasta un 9%, como benzoilecgonina un 35-54%, como metil éster ecgonina un 32-49% y una cantidad no cuantificada como ecgonina.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Niveles tóxicos de cocaína en sangre: 0,15-0,5 µg/ml.

Niveles letales: 0,9 µg/ml.

### **Embarazo y lactancia**

Contraindicado. Microcefalia, disfunción motora y retraso mental. Da lugar a síndrome de abstinencia en el neonato. En caso de mantener la lactación pueden aparecer en el lactante: irritabilidad, vómitos y diarreas, taquicardia, taquipnea, hipertensión, midriasis y temblor distal. Irritabilidad y temblores pueden persistir hasta 48 h después de suspender la madre el consumo.

## **CODEÍNA (alcaloide fenantrénico opiáceo; antitusivo narcótico)**

### **Mecanismo de acción**

Antitusígeno con acción directa central. Analgésico narcótico débil. Anti-diarreico.

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad: 40-70%.

T. máx.: 45-60 min.

$t_{1/2}$ : 1,9-3,9 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 7-25%.

Vd: 3,5 l/kg.

Metabolitos: norcodeína (15%) y morfina (10%) por demetilación.

Eliminación: renal (60%) y fecal.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

60 mg de fosfato de codeína equivalen a 40 mg de codeína.

Dosis terapéutica adulto: 10-60 mg. Dosis máxima diaria: 120 mg.

Dosis pediátrica: 1-3 mg/kg/día, fraccionado en 3-4 tomas. No se recomienda en niños menores de un año.

Dosis tóxica adulto: 200 mg.

Dosis letal estimada adultos: 500 mg-1 g (puede ser mucho mayor en adictos a opiáceos).

**Embarazo y lactancia**

Es responsable de fisura palatina, labio leporino y osificación retardada.

Las concentraciones en leche son superiores a las plasmáticas; siendo máximas a los 60 min y desapareciendo a las 14 h de la administración. Puede llegar a causar bradicardia, depresión respiratoria y coma de tipo morfinico.

**COLCHICINA (antigotoso)****Mecanismo de acción**

Disminuye el flujo leucocitario e inhibe la fagocitosis de los microcristales de urato, reduciendo la producción de ácido láctico y, por tanto, la precipitación de cristales de ácido úrico. Como consecuencia de ello, reduce la respuesta inflamatoria articular en pacientes gotosos.

**Datos cinéticos**

T. máx.: 2 h por vía oral; 15 min por vía iv.

$t_{V_2}$ : 20 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 30-50%.

Vd: 0,7-2 l/kg.

Metabolitos: procedentes de la desacetilación y desmetilación de la colchicina.

Eliminación: renal (50%), bilis y heces.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica adulto: 2-4 mg/día.

Dosis tóxica adulto: > 5 mg. Dosis tóxica niño: 0,1 mg/kg peso. Dosis letal adulto estimada: 20 mg. Dosis letal niño estimada: 5 mg.

### **Embarazo y lactancia**

Pasa a leche materna; puede ser responsable de efectos graves.

### **DESIPRAMINA (antidepresivo)**

#### **Mecanismo de acción**

Inhibe la recaptación de catecolaminas, especialmente noradrenalina, a nivel presináptico.

#### **Datos cinéticos**

T. máx.: 2-8h.

t<sub>1/2</sub>: 10-26 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 90%.

Vd: 22-59 l/kg.

Presenta circulación enterohepática.

Eliminación: renal, como glucuronoconjugados; un 1% de forma inalterada.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Antidepresivo: adultos: 100-200 mg/día en varias tomas o como dosis única; niños de 6-12 años: 10-30 mg/día en varias tomas (1-5 mg/kg); adolescentes: 25-50 mg/día en varias tomas, hasta un máximo de 100 mg/día.

Concentraciones letales en sangre: 3-13 mg/l.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 935 mg/kg.

DL<sub>50</sub> iv ratón: 42 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

Contraindicado su uso en gestantes. Pasa fácilmente a leche materna; pueden usarse durante la lactancia, aunque debe administrarse de forma inmediata a

la tetada y a la menor dosis posible. Los efectos a largo plazo, tras el uso repetido de pequeñas dosis, se desconocen en el lactante.

## **DIAZEPAM (benzodiacepina)**

### **Mecanismo de acción**

Presenta actividad gabaérgica a nivel del sistema reticular activador ascendente. Inhibe las vías espinales aferentes polisinápticas y monosinápticas, deprime los nervios motores y la función muscular. Potencia la inhibición presináptica suprimiendo la actividad de focos epileptógenos a nivel cortical, límbico o talámico.

Ansiolítico, hipnótico, relajante, sedante y anticonvulsivante. Síndrome de privación alcohólica. Coadyuvante en endoscopia, odontología, cardioversión, etc.

### **Datos cinéticos**

Comienzo de acción: 15-45 min.

T. máx.: 30-90 min.

$t_{1/2}$ : 21-37 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 96,8-98,6%.

Vd: 0,7-2,6 l/kg.

Metabolismo: N-demetilación hepática; da lugar a varios metabolitos activos (nordiazepam, temazepam, oxazepam). Presenta circulación enterohepática.

Eliminación: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica oral: 2,5-30 mg/día, según casos.

Dosis media im, iv o en perfusión: 10-30 mg.

Nivel terapéutico en sangre: 0,05-2 µg/ml.

Dosis tóxica: adultos: 500 mg; niños: 5 mg/kg.

Nivel tóxico en sangre: 1,5-1,8 µg/ml.

Nivel letal en sangre: > 5 µg/ml.

### **Embarazo y lactancia**

Durante el primer trimestre del embarazo (como todas las benzodiacepinas) puede aumentar el porcentaje de fisura palatina y labio leporino.

Contraindicado su uso durante la lactación ya que sufren acumulación en el neonato al ser más lenta su metabolización (especialmente la hidroxilación, demetilación y glucuronoconjugación) y eliminación. Puede observarse hipotonía, somnolencia, disminución de la succión con pérdida secundaria de peso e hipotermia.

## **DIGOXINA (cardiotónico inhibidor de la bomba sodio/potasio)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibición de la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  dependiente y, como consecuencia, aumento de la fuerza contráctil muscular cardíaca. Disminuye la frecuencia cardíaca por estimulación vagal. Antiarrítmico por reducción de la conductividad, principalmente a nivel auricular.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 80%.

T. máx.: 1-2 h por vía oral; 10 min por vía iv.

$t_{1/2}$ : 30-45 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 20-40%.

Vd: 5-10 l/kg.

Metabolitos: escaso grado de biotransformación. Se elimina sin cambios más del 80% de la dosis.

Eliminación: renal (60%) y fecal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica para digitalización rápida de adultos: 1-2,5 mg en 24 h (2-3 dosis) por vía oral; 0,75-1,5 mg en 24 h (2-3 dosis) por vía intravenosa.

Dosis tóxica: >2,5 mg.

DL<sub>50</sub> oral rata: 8,3 mg/kg.

DL<sub>50</sub> iv rata: 4,8 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

La concentración de digoxina en leche materna, aunque pequeña, depende directamente de la existente en plasma, con una correlación leche/plasma de 0,6-0,9, no comportando riesgo real para el lactante. El pico lácteo aparece a las 4-6 h de la administración oral y a los 60 min de la administración parenteral.

## **DOXEPINA (antidepresivo)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibidor catecolaminérgico a nivel presináptico.

### **Datos cinéticos**

T. máx.: 1-4 h.

$t_{1/2}$ : 12-17 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 95%.

Vd: 9-33 l/kg.

Metabolización hepática. Presenta circulación enterohepática.

Eliminación: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: 75-150 mg/día.

Dosis tóxica: 600 mg/día; 0,14 mg/l sangre.

Nivel letal en sangre: 13 mg/l.

### **Embarazo y lactancia**

Contraindicado su uso durante el embarazo. Tanto la doxepina como su metabolito activo pasan fácilmente a leche materna, acumulándose este último en el organismo del recién nacido, dando lugar a depresión respiratoria y central. Si se considera obligado el tratamiento con antidepresivos debe recurrirse a otro tipo de fármaco; en caso contrario es imprescindible el control de los niveles plasmáticos y urinarios de doxepina y derivados en el niño.

## **ENALAPRIL (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibe de forma específica la peptidildipeptido carboxihidrolasa, enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II; así se previene el efecto vasoconstrictor. No obstante, es un profármaco que precisa ser hidrolizado a su forma activa, el ácido enalaprilico o enalaprilato.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad: 36-74%.

T. máx.: 1 h; T. máx. para el ácido enalaprilico: 2-3 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 50%.



$t_{1/2}$ : 1,3 h para enalapril; 7-8 h para enalaprilato. En caso de insuficiencia renal o cardíaca aumenta la vida media de eliminación.

Eliminación: renal (enalaprilato).

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 5-40 mg/día por vía oral.

En caso de insuficiencia cardíaca puede usarse la vía iv, con dosis inicial de 0,5 mg en 5-60 min/6 h; la dosis puede repetirse o duplicarse una hora después.

### **Embarazo y lactancia**

El uso de enalapril durante el primer trimestre de gestación no ha dado lugar a malformaciones, pero sí durante el segundo o tercer trimestre, llegando a ser responsable incluso de la muerte del feto.

No se conoce si se excreta por leche materna.

## **ESCOPOLAMINA (antagonista colinérgico muscarínico)**

### **Mecanismo de acción**

Antimuscarínico y depresor del SNC.

### **Datos cinéticos**

T. máx.: 1 h (oral).

$t_{1/2}$ : 8 h.

Metabolitos: glucuronoconjugados.

Eliminación: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis tóxica adulto: 4 mg.

Dosis letal en niños: <10 mg.

### **Embarazo y lactancia**

Se contraindica su uso durante la lactancia, incluso en forma de colirio, por el peligro de inducir efectos sistémicos.

**FELBAMATO (anticonvulsivante)****Mecanismo de acción**

Análogo estructural del meprobamato, con mecanismo de acción desconocido.

**Datos cinéticos**

Absorción oral: 90%.

Baja unión a proteínas plasmáticas (22-25%).

T. máx: 1-4 h.

Vd: 0,7-1 l/kg.

t<sub>1/2</sub>: 12-23 h.

Metabolitos con baja actividad anticomicial: 2-hidroxi-felbamato; p-hidroxi-felbamato; monocarbamato de felbamato.

Eliminación: 14-50% se encuentra inmodificado en orina.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica adultos: 1.200 mg/día, fraccionado en 3-4 tomas. Cada 2 semanas puede incrementarse de 600 en 600 mg, hasta llegar a un máximo de 3.600 mg/día.

Dosis terapéutica niños: 15 mg/kg/día, dividido en 3-4 tomas.

Niveles terapéuticos plasmáticos: 18-52 µg/ml.

**Embarazo y lactancia**

Se contraindica su uso.

**FENOBARBITAL (barbitúrico)****Mecanismo de acción**

Reduce los efectos excitantes del glutamato, aumenta los efectos inhibidores del GABA en la conductancia del cloro y reduce la liberación de neurotransmisores calcio-dependientes.

Depresor no selectivo del SNC, capaz de producir desde excitación hasta sedación ligera, hipnosis y coma profundo.

**Datos cinéticos**

Absorción oral lenta pero completa, favorecida si se ingiere bien diluido o con el estómago vacío.

Concentración plasmática máxima: horas después de una dosis única. La máxima depresión del SNC se produce después de 15 min desde la administración iv, siendo su comienzo de acción inmediato.

Unión a tejidos (incluso cerebro) y a proteínas plasmáticas: 40-50%.

Vd: 0,5 l/kg.

t<sub>1/2</sub>: 24-140 h (en plasma).

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

- Dosis terapéutica adultos:
  - Anticonvulsivo: 60-250 mg, dosis oral única o dividida.  
100-320 mg vía iv, que puede repetirse si es necesario hasta llegar a 600 mg/día. En *status* epiléptico se usan dosis de 10-20 mg/kg de peso, que pueden repetirse si es necesario.
  - Sedante-hipnótico: 1-3 mg/kg vía oral en preoperatorios, como sedante.  
100-325 mg im ó iv como hipnótico.  
130-300 mg vía im, 60-90 min antes de la cirugía, como sedante preoperatorio. 30-100 mg como sedante postoperatorio, vía im.
  - Antihiperbilirrubinémico: 30-60 mg/8 hper os.
- Dosis terapéuticas pediátricas:
  - Anticonvulsivo: 1-6 mg/kg, dosis oral única o dividida.  
10-20 mg/kg como dosis única de carga por vía iv, y  
1-6 mg/kg como dosis de mantenimiento (iv).  
En *status* epiléptico: 15-20 mg/kg a pasar en 10-15 min por vía iv.
  - Sedante: Preoperatorio: 1-3 mg/kg vía oral ó im. Postoperatorio: 8-30 mg vía im.
  - Antihiperbilirrubinémico:
    - Neonatal: 5-10 mg/kg vía oral ó im durante los primeros días del nacimiento.
    - Niños menores de 12 años: 1-4 mg/kg/8 h.

Nivel terapéutico (sangre): 4-26,2 µg/ml.

Nivel tóxico (sangre): 3,5-27 µg/ml.

Nivel letal (sangre): 4,3-120 µg/ml.

### **Embarazo y lactancia**

Cruza la barrera placentaria:

- Ingesta aguda durante el embarazo: hipoacusia, depresión del SNC, hemorragia, anemia y descenso de la incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal.

- Ingesta crónica: síndrome de abstinencia en el recién nacido (temblores, llanto excesivo, hiperfagia e hiperacusia). Efectos dismorfogenéticos faciales.

Aparece en leche materna; el cociente leche/plasma varía entre 0,3-0,6, no siendo motivo para interrumpir la lactación. Debe vigilarse la aparición de somnolencia, metahemoglobinemia, hipotonía o succión insuficiente en el lactante.

## **FISOSTIGMINA (agonista colinérgico muscarínico)**

### **Mecanismo de acción**

Antagonista de sustancias anticolinesterasa, inhibiendo la destrucción de acetilcolina.

### **Datos cinéticos**

Pico plasmático: 30-45 min (oral).

$t_{1/2}$ : 30-120 min, muy variable y dependiente de la vía de administración.

Metabolitos: la fisostigmina es rápidamente hidrolizada por las colinesterasas.

Eliminación: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica adulto: 1-2 mg iv (a velocidad igual o inferior a 1 mg/min).

Puede repetirse a los 20 min, hasta revertir los síntomas anticolinérgicos.

Dosis letal adultos: < 5 mg/kg peso.

Nota: la fisostigmina es muy tóxica, pudiendo ocasionar síntomas adversos aun a dosis terapéuticas (alteraciones del ritmo cardiaco, convulsiones, etc.). Su uso clínico-toxicológico está muy limitado.

## **FLECAINIDA (antiarrítmico benzamídico, clase Ie)**

### **Mecanismo de acción**

Acción anestésica local y estabilizadora de membrana. Bloqueante de canales de sodio. Deprime la fase 0. Prolonga el periodo refractario y retarda la conducción. El mayor efecto se produce en el sistema de His-Purkinje.

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad: 90-95%; no se afecta por el contenido gástrico.

T. máx.: 0,5-6 h.

Vd: 9 l/kg (para infusión iv).

t<sub>1/2</sub>: 20 h (12-27 h); aumenta en insuficiencia renal o insuficiencia cardiaca congestiva.

Unión a proteínas plasmáticas: 37-58%. Metabolitos: O-dealquil-flecainida (activo; 14%). Eliminación: renal (86%) y fecal (5%). La alcalinización urinaria disminuye su eliminación.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: oral: 200-400 mg; máximo 600 mg fraccionado cada 8-12 h en adultos. Niños: 3-6 mg/kg/día; máximo 22 mg/kg/día (oral).

Parenteral: 1-2 mg/kg (bolus); máximo: 175 mg.

Nivel terapéutico (plasma): 0,2-1 µg/ml.

**Embarazo y lactancia**

Pasa a leche materna en cantidades elevadas; puede dar lugar a efectos secundarios graves que contraindican su uso.

**FLUNITRAZEPAM (benzodiacepina)****Mecanismo de acción**

Hipnótico: Se une a receptores de membrana específicos potenciando la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

**Datos cinéticos**

t<sub>1/2</sub> de eliminación: 15-30 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 77-79%.

Vd: 2,5-3 l/kg.

Metabolización: N-demetilación, 3-hidroxilación, glucuronoconjugación y acetilación hepática.

Eliminación: renal (84%) y fecal (11%), durante 7 días.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Posología oral: 0,5-4 mg.

En inducción a la narcosis se administra 1-2 mg por vía iv lenta (1 mg en 30 segundos).

Nivel terapéutico (sangre): 0,01 µg/ml.

### **Embarazo y lactancia**

Se contraindica su uso durante el primer trimestre del embarazo al inducir dismorfogentes faciales.

Una dosis única de flunitrazepam es compatible con la lactación. El paso de fármaco a leche materna no está descrito tras dosis repetidas, siendo su metabolismo en estos casos desconocido. Se contraindica su uso durante la lactación.

## **FLUOXETINA (antidepresivo)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibe la recaptación presináptica de serotonina.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad: 70%. La presencia de alimentos en estómago retarda la absorción.

T. máx.: 6-8 h.

Vd: 20-45 l/kg.

t<sub>1/2</sub>: 4 días (el aumento de edad prolonga la vida media). Sobre pulmón se produce un acumulo especial de fluoxetina.

Unión a proteínas plasmáticas: 94,5%.

Metabolización hepática, dando lugar a norfluoxetina (t V<sub>2</sub>: 7-15 días) y desmetilfluoxetina (t <sub>1/2</sub>: 10 días) con actividad similar a fluoxetina.

Eliminación: renal (10% sin metabolizar).

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: 20-40 mg/día.

Toxicidad baja; la ingesta de 300-400 mg cursa de forma asintomática. No es cardiotóxica; ingestas de 900-1.200 mg producen mínimos cambios en el ECG.

La coingesta aguda con etanol hace que la fluoxetina sea más tóxica: disminución del nivel de conciencia, taquicardia (60%), ebriedad, hipertensión arterial y alteraciones gastrointestinales.

Niveles letales (un caso): fluoxetina: 6.522 ng/ml; norfluoxetina: 4.409 ng/ml.

Los niveles de los metabolitos no se correlacionan con la gravedad de los síntomas clínicos cuando se valoran seis horas después de la ingestión.

**Embarazo y lactancia**

No se recomienda su uso en gestantes, aunque no existe un mayor riesgo de aborto espontáneo o anomalías fetales. Sin embargo, el consumo de fluoxetina durante el tercer trimestre del embarazo sí puede tener cierto riesgo de complicaciones perinatales.

Se desconoce si pasa a leche materna; se contraindica su uso durante el periodo de lactación.

**FLUPENTIXOL (derivado tioxanténico)****Mecanismo de acción**

Actividad antipsicótica debido al efecto antidopaminérgico.

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad: 40-55%.

T. máx.: 3-6 h.

Vd: 12,5-17,2 l/kg.

t<sub>1/2</sub>: 19-39 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 95%.

Eliminación: heces: > 60%; orina: 15-20%.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: hasta 224 mg/día; dosis convencional: 15-60 mg/día(oral).

Los preparados depot se utilizan a dosis de 5-40 mg/2-4 semanas, vía im.

Este fármaco no se recomienda en niños menores de 12 años.

No existe correlación entre las concentraciones plasmáticas y la clínica secundaria a una intoxicación.

**Embarazo y lactancia**

Atraviesa la barrera placentaria. Se excreta por leche materna, encontrándose concentraciones un 20-30% mayores que en suero.

**FLUVOXAMINA (antidepresivo)****Mecanismo de acción**

Inhibidor selectivo de la recaptación presináptica de serotonina.

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad: 60%.

T. máx: 1,5-8 h.

Vd: 18-40 l/kg.

$t_{1/2}$ : 15 h tras una sola toma; 17-22 h tras tomas consecutivas.

Unión a proteínas plasmáticas: 77%.

Metabolización: hepática.

Eliminación: renal (98% en 48 h).

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 100-300 mg/día.

Dosis tóxica: > 5 mg/kg/día.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 1.100 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata: 2.000 mg/kg.

**Embarazo y lactancia**

Contraindicado su uso en embarazo. Se contraindica su uso durante la lactación al desconocerse en qué cuantía pasa a leche materna.

**GHB (sustancia de abuso)****Mecanismo de acción**

Anestésico y relajante muscular por acción cerebroespinal.

Posible acción anabolizante por estímulo para liberación de GH.

Inductor al sueño.

**Datos cinéticos**

Comienzo de la acción: 15 min postabsorción.

T. máx.: 2 h.

$t_{1/2}$ : 20-23 min.

Metabolización hepática, dando lugar a ácido succínico y CO<sub>2</sub>.

Excreción: renal (< 10% como principio activo no metabolizado) y por aire espirado (CO<sub>2</sub>).

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Inducción al sueño: 30-50 mg/kg.

Anestésico: 40-70 mg/kg (oral o iv).



Dosis de 20-30 g/24 h de la sal sódica no producen efectos tóxicos de importancia.

Concentraciones plasmáticas menores de 52 mg/l existen en pacientes con estado vigil.

Concentraciones plasmáticas mayores de 260 mg/l se asocian con coma y abolición de reflejos.

DL<sub>50</sub>: 5-15 veces la necesaria para producir coma en animales.

### **Embarazo y lactancia**

Atraviesa la barrera placentaria.

## **GLIFOSATO (herbicida)**

### **Mecanismo de acción**

Compuesto hidrosoluble que, en dosis elevadas, actúa como convulsivante, al interferir la función de la glutamino-sintetasa (elevada concentración de glifosato en cerebro), y como hepatotóxico (disminución del glutatión hepático).

### **Datos cinéticos**

No hay datos en humanos.

En rata: T. max.: 1 h; t<sub>1/2</sub>: > 4 h.

Sufre desaminación oxidativa, dando lugar al ácido 3-metil-fosfínico-propiónico. Eliminación rápida: 90% por orina; 10% por heces.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis letal: 150 ml.

DL<sub>50</sub> oral rata: 4.300 mg/kg.

## **HALOPERIDOL (derivado de la butirofenona)**

### **Mecanismo de acción**

Efecto antipsicótico: acción selectiva sobre el sistema mesolímbico; ocupa, de forma competitiva, los receptores dopaminérgicos postsinápticos y aumenta el recambio de dopamina cerebral.

### Datos cinéticos

Absorción oral: 70% (precipita y se neutraliza con algunos alimentos: café, té, zumos, etc.).

Unión a proteínas plasmáticas: 90%.

T. máx.: 3-6 h.

t<sub>1/2</sub>: 13-35 h.

Vd: 18-30 l/kg.

Metabolización: hepática; no da lugar a metabolitos activos.

Eliminación: renal y biliar (15%).

### Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos

Dosis terapéutica:

Oral: Adultos: Dosis inicial: 0,5-2 mg/8-12 h. Dosis de mantenimiento: 1-15 mg/día.

Oral: Niños: <5 años: 0,2 mg/12 h. >5 años: 0,5 mg/12 h.

Parenteral: Se reserva para casos de agitación aguda; dosis: 5-10 mg que puede emplearse por vía iv ó im.

Niveles terapéuticos: 0,5-9,5 µg/l.

Niveles tóxicos: 0,05-0,5 mg/l.

Niveles letales: 1 mg/l.

Concentración plasmática	Frecuencia de efectos secundarios en niños
6-9 µg/l	70%
> 10 µg/l	90%

### Embarazo y lactancia

Malformaciones en extremidades, especialmente si se asocia con otros teratógenos sospechosos. Crecimiento fetal retardado. Al excretarse por leche materna puede dar lugar a sedación y disfunción motora en el lactante.

### HEROÍNA (sustancia de abuso)

#### Mecanismo de acción

Se trata de una prodroga que se une de forma estereoespecífica con receptores de membrana neuronales de cerebro y médula espinal, entre otros.

**Datos cinéticos**

Buena absorción oral, inhalatoria y parenteral.

Unión a proteínas plasmáticas: 40%.

Vd: 25 l/kg.

$t_{1/2}$  6-MAM: 5-9 min.

$t_{1/2}$  morfina: 38 min.

Se desacetila rápidamente por esterasas plasmáticas, dando lugar a 6-monoacetil morfina (6-MAM) y morfina.

Eliminación: renal (en forma de morfina, 6-MAM y sus formas glucuronoconjugadas).

**Niveles plasmáticos**

Concentraciones hemáticas letales de morfina en body-packers: 120 mg/l.

**Embarazo y lactancia**

Síndrome de abstinencia en el neonato, muerte súbita infantil, depresión respiratoria a nivel central, trombocitosis, crecimiento intrauterino retardado y dependencia.

La morfina pasa a leche materna en cantidades superiores a las plasmáticas. En caso de heroinómanas que suspendan la lactancia de forma brusca podría desencadenarse un síndrome de abstinencia en el niño.

**HIDROXIZINA (rranquilizante-anrihistamínico)****Mecanismo de acción**

Potente afinidad por los receptores cerebrales y periféricos  $H_1$  y débil afinidad por receptores muscarínicos cerebrales.

**Datos cinéticos**

Comienzo de acción: 15-30 min.

T. máx.:  $2,1 \pm 0,4$  h.

$t_{1/2}$ : aumenta significativamente con la edad: 7 h en niños, 20 h en adultos jóvenes, 29 h en ancianos.

Unión a proteínas plasmáticas: 93%.

Vd:  $19,5 \pm 9,7$  l/kg.

Eliminación: biliar, tras sufrir metabolismo hepático, dando lugar a un metabolito carboxilado activo: cetirizina, con T. máx.: 4 h tras la administración de hidroxizina y  $t_{1/2}$ : 6 h en niños, 11 h en adultos y 25 h en ancianos.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: adultos: 50-100 mg/6-8 h; niños: 1 mg/kg/día.

Dosis tóxica: adultos: 0,5 g; niños: 0,01 g/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata: 1.000 mg/kg.

DL<sub>50</sub> iv rata: 45 mg/kg.

**Embarazo y lactancia**

Contraindicado en embarazo y lactancia.

**IMIPRAMINA (antidepresivo)****Mecanismo de acción**

Inhibe la recaptación de catecolaminas a nivel presináptico, especialmente la serotonina. Es agonista de receptores catecolaminérgicos pre y postsinápticos.

**Datos cinéticos**

T. máx.: 0,5-1 h.

t<sub>1/2</sub>: 19-24 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 75-96%.

Vd: 20-40 l/kg.

Eliminación: renal (70%); heces (22%).

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis inicial: 25-75 mg/día; incrementos semanales, hasta 150-300 mg/día (70 kg de peso).

Dosis tóxica en niños: > 5 mg/kg.

Dosis máxima permisible en niños: 20-75 mg/día.

Dosis tóxica en adultos: > 200 mg/día.

Dosis letal oral: desde 625 mg.

Nivel letal en sangre: 0,3-40 mg/l.

**Embarazo y lactancia**

Teratogénico. Se contraindica su empleo durante la gestación y la lactancia. Puede dar lugar a alteraciones respiratorias, irritabilidad, succión deficiente, retención urinaria, sudoración profusa y anomalías óseas en las extremidades.

**IRBESARTAN (hipotensor)****Mecanismo de acción**

Bloquea de forma selectiva los receptores de la angiotensina II del subtipo AT<sub>1</sub>, con lo que se inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona.

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 60-80%, no afectada por la presencia de alimentos.

T. máx.: 3-6 h.

t<sub>1/2</sub>: 11-15 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 90%.

Metabolización hepática mediante glucuronoconjugación y oxidación.

Eliminación: biliar (80%) y renal (20%).

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis inicial: 150 mg/día; puede aumentarse hasta 300 mg/día. En ancianos o pacientes hemodializados: 75 mg/día.

Dosis de hasta 900 mg/día durante 8 semanas no producen toxicidad.

**Embarazo y lactancia**

Contraindicado durante el embarazo. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden causar daño y muerte fetal al administrarse durante el segundo y tercer trimestre de gestación.

Irbesartan se excreta por leche de ratas lactantes; se desconoce si aparece en leche materna humana, por lo que se contraindica su uso.

**KETOTIFENO (broncodilatador)****Mecanismo de acción**

Antihistamínico H<sub>1</sub>. Disminuye la hiperactividad bronquial. Restaura la sensibilidad β-adrenérgica.

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad: 50% (debido al efecto primer paso hepático).

Unión a proteínas plasmáticas: 75%.

T. máx.: 2-4 h.

Vd: 56 l/kg.

t<sub>1/2</sub> de eliminación bifásica: 3-5 h; 21 h.

Eliminación: renal (60-70%) y fecal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: adulto: 1-2 mg/12 h; niño: 0,5-2 mg/12 h.

Nivel terapéutico: 4 µg/ml.

Supervivencia tras ingesta de 120 mg.

### **Embarazo y lactancia**

Contraindicado en el embarazo. Se desconoce si pasa a leche materna, lo que contraindica su uso en madres lactantes o bien se suspenderá la lactación.

## **LAMOTRIGINA (antiepiléptico)**

### **Mecanismo de acción**

Acción selectiva al inhibir los canales de sodio de forma dependiente del uso y del voltaje. Además, reduce de forma selectiva la frecuencia de activación rápida de los potenciales de acción dependientes del sodio cuando hay actividad «epileptiforme» (membrana muy despolarizada), sin alterar la transmisión neuronal normal.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad: 98%.

Unión a proteínas plasmáticas: 55%.

T. máx. inicial: 2-3 h (no dosis-dependiente), seguido por un segundo pico plasmático a las 4-6 h secundario a la circulación enterohepática.

A dosis terapéuticas la absorción y el metabolismo no son saturables.

Vd: 0,9-1,3 l/kg.

t<sub>1/2</sub> de eliminación: 29 h.

Eliminación: renal (70%), recuperándose un 10% del fármaco en forma inalterada y el resto como glucurónido conjugado.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: 25 mg/día durante 2 semanas, escalando hasta 50 mg/día durante 2 semanas, para llegar a una dosis de mantenimiento de 100-200 mg/día.

Niveles de 8 µg/ml se toleran bien en la edad pediátrica, siendo terapéuticos 4-5 µg/ml.

## **Embarazo y lactancia**

En animales de experimentación no ha resultado ser teratógeno con dosis 6-40 veces superiores a la dosis anticonvulsiva. No obstante, se trata de un débil inhibidor de la dihidrofolato reductasa, por lo que existe la posibilidad de malformación fetal.

No se recomienda su uso durante las fases de lactancia.

## **LERCANIDIPINO (antagonista del calcio)**

### **Mecanismo de acción**

Lercanidipino es un compuesto quirál formado por una mezcla equimolar de dos enantiómeros que inhibe la llegada de iones calcio a través de los canales del calcio de tipo L de la membrana plasmática, presentando gran especificidad por la subunidad dihidropiridínica. La actividad farmacológica recae sobre el enantiómero L. El mecanismo de acción se basa en su efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, reduciendo la resistencia periférica.

### **Datos cinéticos**

Absorción oral casi completa, con amplio metabolismo de primer paso que disminuye su biodisponibilidad sistémica, aunque tiene un mecanismo de saturación compensatorio.

Unión a proteínas plasmáticas: >98%.

T.máx.: 1-3 h.

t<sub>1/2</sub>: 2-5 h.

Metabolismo: desaminación oxidativa de la cadena lateral y aromatización del anillo dihidropiridínico.

Presenta una gran lipofilia que se traduce por elevada afinidad por la bicapa lipídica de la membrana plasmática de las células musculares lisas de los vasos.

Eliminación: heces: 49-51%; riñón: 43-45%; el compuesto sin modificar no se encuentra en las excretas.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 10-20 mg.

## **Embarazo y lactancia**

La dosis umbral en ratas que puede producir efectos tóxicos o embriotóxicos en el feto, como malformaciones viscerales o esqueléticas, es de 7,5 mg/kg.

Dosis de hasta 500 mg/kg/día en conejas no producen alteraciones embriotóxicas ni organogénicas.

Dado que no se cuenta con resultados suficientes y teniendo en cuenta que otras dihidropiridinas son teratogénicas en animales, debe evitarse su uso durante el embarazo. La elevada lipofilia de lercanidipino desaconseja su empleo durante la lactancia materna ya que cabe encontrar elevadas concentraciones en leche.

## **LINDANO (insecticida organoclorado)**

### **Mecanismo de acción**

Inducción enzimática que provoca proliferación microsomal (esencialmente hepática) con estimulación del sistema de las monooxigenasas.

### **Datos cinéticos**

T. máx.: niveles altos en 3-6 h.

$t_{1/2}$ : 21 h.

Metabolitos: fenoles clorados.

Eliminación: orina.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

DL<sub>50</sub> oral rata: 76-91 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral perro: 40 mg/kg.

Dosis tóxica hombre: 3,5 g (70 kg de peso corporal).

Dosis letal hombre: 180 mg/kg.

## **LORAZEPAM (benzodiacepina)**

### **Mecanismo de acción**

Hipnótico y ansiolítico: Se une a receptores de membrana específicos, potenciando la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad: 93%.

Comienzo de acción: 15-45 min tras su administración oral.

T. máx.: 1-6 h.

$t_{1/2}$  de eliminación: 9-22 h.



Unión a proteínas plasmáticas: 85%.

Vd: 0,7-1 l/kg.

Metabolización: hepática; no da lugar a metabolitos activos.

Eliminación: renal (75% como glucuronoconjugado, durante 5 días).

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Posología oral adultos:

Ansiolítico: 1-3 mg/8-12 h, sin sobrepasarlos 6 mg.

Sedante-hipnótica: 2-4 mg.

No se ha establecido la posología adecuada en niños.

Tras administrar 2 mg *per os* se obtienen a las 2 h unos niveles de 0,018 µg/ml. La administración im de 4 mg produce un pico plasmático de 0,057 µg/ml a los 90 min; esta vía se utiliza con la finalidad de inducir amnesia y para ello debe administrarse dos horas antes de la cirugía.

### **Embarazo y lactancia**

Puede aumentar el porcentaje de dismorfogénias faciales, especialmente si se utiliza durante el primer trimestre del embarazo.

Se contraindica formalmente su uso durante la primera semana del postparto o en prematuros. La administración crónica se contraindica en madres lactantes.

## **MALATIÓN (insecticida organofosforado)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibidor de la acetilcolinesterasa.

### **Datos cinéticos**

Pico plasmático: desconocido.

$t_{1/2}$ : 2,9 h.

Metabolitos: malaoxón; ácido dimetilditiofosfórico (DMDTP); ácido dimetiltiofosfórico (DMTP). Usados para estimar la intensidad de la exposición mediante sus niveles en orina.

Eliminación: desconocida.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

DL<sub>50</sub> oral rata: 885 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral conejo: 250 mg/kg.

Límite de exposición: 10 mg/m<sup>3</sup> aire.

Dosis tóxica hombre (70 kg):  $\pm$  5 g.

## **MAPROTILINA (antidepresivo tetracíclico)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibe la recaptación de noradrenalina a nivel presináptico.

### **Datos cinéticos**

T. máx.: 8-16 h tras ingesta de 50 mg; biodisponibilidad: 37%.

Unión a proteínas plasmáticas: 85-90%.

t<sub>1/2</sub>: 27-43 h.

Vd: 15-23 l/kg.

Eliminación: renal (57%) y fecal (30%).

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: 75-150 mg/día.

Niveles tóxicos en sangre: 0,4-0,8 mg/l.

Niveles letales: 5,4 mg/l.

DL<sub>50</sub> oral rata: 900 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 750 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

Atraviesa la barrera placentaria. En leche se alcanzan concentraciones similares a las plasmáticas; se contraindica durante la lactancia.

## **MARIHUANA (sustancia de abuso)**

### **Mecanismo de acción**

No está claro: acción sobre receptores o acción directa sobre membrana.

### **Datos cinéticos**

Fumada es 3-4 veces más potente que cuando se ingiere, alcanzando su *acme* a los 60 min; duración de los efectos: 3 h. En caso de ingesta los efectos aparecen a los 30-120 min; *acmé*-. 3 h; duración de efectos: 4-6 h.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis letal en el hombre: 30 mg/kg de peso de  $\Delta^9$ -THC por vía iv.

**Embarazo y lactancia**

Los cannabinoles no son teratógenos, pero sí embriotóxicos; dan lugar a alteraciones en el comportamiento. Puede producir somnolencia en el lactante.

**MELOXICAM (enolcarboxamida; antiinflamatorio no esteroideo)****Mecanismo de acción**

Disminuye la biosíntesis de prostaglandinas por inhibición preferencial de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en la cascada del ácido araquidónico.

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 89%.

Comienzo de acción: 80-90 min.

T. máx.: 5-6 h con estómago lleno y más tardía con estómago vacío; posteriormente se producen picos secundarios de concentración múltiple.

Unión a proteínas plasmáticas: 99,6%.

Vd: 10-15 l/kg.

Muy pequeñas cantidades pasan la barrera hematoencefálica.

Aclaramiento plasmático total: 0,45 ml/min.

t<sub>1/2</sub> de eliminación: 20 h.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

DL<sub>50</sub> oral ratón: 470 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata: 98,4-> 200 mg/kg.

NOEL (nivel de efecto no observable): 0,8 mg/kg (rata, p.o.).

Dosis tóxica mínima (riñón): 1 mg/kg (rata, p.o.).

Dosis tóxica mínima (hígado): 1 mg/kg (rata, p.o.).

Dosis terapéutica humana: 0,3 mg/kg (15 mg/día).

**Embarazo y lactancia**

Pasa la barrera placentaria. Se desconoce si pasa a leche materna; no debe administrarse a madres en fase de lactación.

## **MERCAPTOPURINA (inhibidor de la síntesis de ADN y/o proteínas)**

### **Mecanismo de acción**

La mercaptopurina es el principal metabolito de la azatioprina; interfiere la síntesis de ácidos nucleicos por inhibir el metabolismo de las purinas: citostático, inmunosupresor.

### **Datos cinéticos**

Absorción oral variable e incompleta (50%).

Pico plasmático: 1 h (niños).

Unión a proteínas plasmáticas: 20%.

$t_{1/2}$ : 20-90 min (adulto).

Sufre intensa metabolización hepática (metilación, oxidación y formación de sulfatos inorgánicos), dando lugar a ácido 6-tiónico.

Excreción: el 50% de una dosis oral se elimina por riñón a las 24 h.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica usual (adulto): 2,5-5 mg/kg/día.

Dosis pediátrica: 1,5-2,5 mg/kg/día.

### **Embarazo y lactancia**

Pasa a leche materna de forma significativa; se contraindica la lactancia.

## **METADONA (narcótico; sustitutivo de los opiáceos)**

### **Mecanismo de acción**

Farmacológicamente es similar a la morfina, con una potencia analgésica similar cuando se administra por vía parenteral.

### **Datos cinéticos**

Tras la administración de 15 mg per os se alcanza un pico plasmático máximo a las 4 h de 0,075 mg/l. Tiene una vida media plasmática bifásica, con una fase inicial de 15 h y una fase secundaria de 55 h. Con el uso mantenido la vida media es de 22 h. Sufre fenómenos de acumulación cuando se administran dosis repetidas, siendo, por tanto, pronunciados sus efectos sedantes.

Tras la administración im de 10 mg se alcanzan niveles de 0,034 mg/l a los 50 min.

Unión a proteínas plasmáticas: 90%.

Vd: 5 l/kg.

Con pH alcalino se duplica, prácticamente, la vida media de la metadona.

Se metaboliza de forma amplia en hígado, dando lugar a diversos metabolitos que son inactivos, eliminándose por orina.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Como supresor del síndrome de abstinencia de opiáceos, por vía oral, se utilizan dosis de 15-40 mg/día, tratanto de disminuir la dosis progresivamente; dosis máxima en adultos: 120 mg/día.

50 mg pueden ser letales en sujetos sin tolerancia.

Niveles hemáticos letales en niños: 0,06-1,1 mg/l.

### **Embarazo y lactancia**

Contraindicado su uso. Síndrome de abstinencia en el neonato, muerte súbita infantil, depresión respiratoria y central, trombocitosis, crecimiento intrauterino retardado y dependencia neonatal. Aparece de forma máxima en leche a las 6 h de la toma. Puede provocarse un síndrome de abstinencia en caso de supresión brusca de la lactación.

## **METOCLOPRAMIDA (ortopramida)**

### **Mecanismo de acción**

Antiemético: bloquea los receptores dopaminérgicos centrales, elevando el umbral del vómito en el área quimiorreceptora bulbar. Estimulante de la motilidad gástrica por aumento del tono y peristaltismo gástrico.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 32% (sufre metabolización hepática en el primer paso).

Comienzo de acción: 30-60 min, vía oral; 10-15 min, vía iv.

t½ de eliminación: 36 h.

Vd: 2,2-3,4 l/kg.

Unión a proteínas plasmáticas: 13-22%.

Eliminación renal: 85%.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Posología: adultos: 5-10 mg/8 h vía oral; 1-2 mg/kg vía iv lenta.

Dosificación en pediatría: hasta 3 años: 0,5 mg/kg/día. Niños mayores de 3 años: 2,5-5 mg/8 h.

DL<sub>50</sub> oral rata: 560-740 mg/kg.

DL<sub>50</sub> iv ratón: 63 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

No es embriotóxica ni teratogénica, a pesar de cruzar la barrera placentaria (se detectan niveles fetales del 70% de los maternos). Aparece a las 2 h de su administración en leche materna con una concentración doble a la del plasma.

## **METOMILO (insecticida carbámico)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibición (reversible espontáneamente) de la acetilcolinesterasa.

### **Datos cinéticos**

Comienzo de acción: durante la exposición o hasta, aproximadamente, 4 h después.

Metabolitos: ácido metilcarbámico; sustancias fenólicas de baja toxicidad.

Excreción: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis letal oral estimada: 5-50 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata: 17 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 10 mg/kg.

## **METOTREXATE (antimetabolito antineoplásico; inhibe la síntesis de ADN y/o proteínas)**

### **Mecanismo de acción**

Antagonista del ácido fólico. Pasa al interior celular por un sistema de transporte activo, inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa, disminuyendo la producción celular de tetrahidrofolato, lo que produce citostasis.

### **Datos cinéticos**

Comienzo de acción: variable (vía oral), depende de la dosis y del estado de repleción gástrica.

Pico plasmático: 1-2 h vía oral; 30 min por vía im.

Unión a proteínas plasmáticas: 50%.

Aclaramiento plasmático trifásico:  $t_{1/2}$ : 5-9 h, con dosis orales; 8-15 h tras administración parenteral.

Vd: 0,4-0,8 l/kg.

Se metaboliza parcialmente por la flora bacteriana intestinal. Metabolitos: no se metaboliza en cantidades significativas.

Eliminación: renal, por filtración glomerular y secreción tubular activa; un 81-90% sin metabolizar. Pequeñas cantidades se eliminan por bilis, apareciendo en heces (1-5% sin metabolizar).

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica más usual en tratamientos prolongados: 2,5-10 mg/día (adultos), hasta un máximo de 50 mg/día.

Cualquier dosis es tóxica, incluidas las terapéuticas.

### **Embarazo y lactancia**

Agenesia del frontal, sinóstosis craneal, aborto, facies atípica, crecimiento postnatal retardado.

Aparece en leche en pequeñas cantidades; se contraindica su uso durante la lactación al inducir inmunosupresión.

## **MIANSERINA (antidepresivo)**

### **Mecanismo de acción**

Bloquea los receptores  $\alpha$ -2 noradrenérgicos a nivel presináptico; también tiene acción sobre receptores histamínicos y serotoninérgicos.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 30%, por metabolismo de primer paso.

T. máx.: 2-3 h.

$t_{1/2}$ : 7-19 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 90%.

Vd: 10-29 l/kg.

Eliminación: renal (64-74% en forma de metabolitos conjugados y el 5% de forma inalterada).

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: 30-90 mg/día.

DL<sub>50</sub> oral rata: 365-390 mg/kg.

DL<sub>50</sub> iv rata: 31 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

No hay datos objetivos, sin embargo no se recomienda en gestantes.

## **MIDAZOLAM (benzodiacepina)**

### **Mecanismo de acción**

Fármaco preanestésico. Ansiolítico e hipnótico. Depresión del SNC dosis-dependiente al facilitar la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad tras inyección se: > 90%.

Su acción se ve retrasada 2-5 min cuando se administra por vía iv, y 15 min si se emplea la vía im.

T. máx.: 15-30 min tras administración im.

t<sub>1/2</sub>: 1-5 h (hidroximidazolam: 1 h).

Unión a proteínas plasmáticas: 97%.

Vd: 1-2,5 l/kg.

Eliminación: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

DL<sub>50</sub> oral ratón: 760 mg/kg.

DL<sub>50</sub> iv ratón: 86 mg/kg.

Una concentración de 400 µg/l permite una sedación efectiva; se precisa para ello una dosis de carga de 0,3 mg/kg de peso, manteniendo posteriormente infusión continua.

### **Embarazo y lactancia**

Cruza la barrera placentaria; aumenta el porcentaje de dismorfogénias faciales.

El midazolam y su metabolito activo aparecen en leche materna; no dan lugar a acumulación tras dosis repetidas. Puede administrarse durante el periodo de lactación, manteniendo un intervalo de tiempo de 4 h entre la toma del fármaco y la tetada.



## **MILNACIPRAM (antidepresivo)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibe de forma selectiva y equipotencial la recaptación de serotonina y nora-drenalina; no tiene efectos sobre la recaptación de dopamina. Carece de afinidad por receptores muscarínicos,  $H_1$ -histaminérgicos y  $\alpha_1$ -adrenérgicos. A diferencia de otros antidepresivos tricíclicos, la administración crónica de milnacipram no modifica la unión a receptores beta adrenérgicos o función segundo mensajero.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad: 62-98%.

T. máx.: 0,5-4 h.

Concentraciones plasmáticas en estado estacionario: 2-3 días.

$t_{1/2}$ : 8-10 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 13% y no saturable.

Vd:  $5,3 \pm 0,4$  l/kg.

No tiene metabolitos.

Excreción del 85% en 24 h: renal (en forma de glucurónidos): 96% y fecal: < 4%.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

DL<sub>50</sub> oral ratón: 237 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

No hay datos disponibles. Se desconoce si milnacipram se excreta por leche materna.

## **MIRTAZAPINA (antidepresivo NaSSA)**

### **Mecanismo de acción**

Antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico. Incrementa la neurotransmisión noradrenérgica, por bloqueo de los receptores  $\alpha_2$  presinápticos, y serotoninérgica de forma específica a través de los receptores 5-HT<sub>1</sub>, bloqueando los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 50%. Absorción oral rápida y completa.

T. máx.: 2 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 85%.

$t_{1/2}$ : 29-40 h, siendo considerablemente mayor en mujeres que en hombres.

Metabolitos: 8-hidroxi-mirtazapina y N-desmetil-mirtazapina.

Eliminación renal del 75%; el aclaramiento renal es inferior en caso de pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, y en pacientes ancianos. Por heces se elimina el 15%.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 15-45 mg/día; las dosis deben ajustarse en pacientes mayores o con insuficiencia hepática y/o renal.

### **Embarazo y lactancia**

Catalogado como clase C en el embarazo.

Se desconoce, en la actualidad, si se excreta por leche materna.

## **MIZOLASTINA (antihistamínico H<sub>1</sub>)**

### **Mecanismo de acción**

Potente y específico ligando de los receptores H<sub>1</sub> de la histamina, comparado con los H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub>, con muy baja afinidad para los receptores adrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos muscarínicos. Además, presenta propiedades antiinflamatorias adicionales (efecto protector sobre la inhibición de la migración de células que intervienen en el proceso inflamatorio, liberación de histamina de los mastocitos y sobre el broncoespasmo asociado a la respuesta anafiláctica).

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 65%.

Comienzo de acción: 1 h.

T. máx.: 4 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 98,4%.

Vd: 1,4 l/kg (cuando se administra por vía iv).

Metabolismo: especialmente glucuronidación; oxidación y dealquilación.

No presenta metabolitos activos.

Eliminación según modelo bicompartimental, con vidas medias de 1,9 y 12,9

h. No presenta fenómenos de acumulación.

Eliminación: heces: 84-95%.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéuticas: 10 mg/día.

**Embarazo y lactancia**

En animal de experimentación no es embriotóxico ni fetotóxico. No se recomienda su uso durante la lactancia al desconocerse las cantidades que pueden aparecer en leche materna.

**MOCLOBEMIDA (antidepresivo)****Mecanismo de acción**

Inhibidor reversible (durante 12-16 h) de la MAO tipo A, dando lugar a un aumento en los niveles de dopamina, noradrenalina y serotonina en el espacio intersináptico que mejora el estado de ánimo depresivo.

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad: 40-80%.

T. máx.: 60 min.

Vd: 1,1-1,3 l/kg.

t<sub>1/2</sub>: 1-2 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 50%.

Metabolización compleja y casi completa (sólo el 1% se elimina inalterado por orina), dando lugar a trece metabolitos.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: 150-600 mg/día.

Dosis únicas de 7.200 mg producen sequedad de boca, náuseas, vértigo, cefalea, insomnio, diaforesis, taquicardia, temblor, agitación, agresividad, alteraciones de la conducta.

**Embarazo y lactancia**

Se acepta su uso en mujeres lactando (el 0,06% pasa a leche materna).

## **MORFINA (analgésico opiáceo)**

### **Mecanismo de acción**

Acción central sobre receptores cerebrales específicos para endorfinas y encefalinas, alterando la percepción y respuesta emocional al dolor.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 20-30%.

T. máx.: 10-20 min por vía im; 0,5 min por vía iv.

Unión a proteínas plasmáticas: 20-35%.

$t_{1/2}$ : 1,6-6,7 h.

Vd: 3-5 l/kg.

Se metaboliza en el hígado por N-demetilación. Pacientes con insuficiencia renal pueden acumular morfina-6-glucurónido y dar lugar a fenómenos de toxicidad, aún en ausencia de niveles significativos de morfina.

Metabolitos: normorfina (1%), morfina-3-glucurónido (75%) y normorfina conjugada (4%).

Eliminación: orina (88%), bilis y heces.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: adulto no adicto: 5-20 mg; niño: 0,1-0,2 mg/kg; neonato: 0,05-0,1 mg/kg.

Dosis tóxica adulto: 30 mg por vía parenteral; 100 mg por vía oral.

Dosis letal calculada: 120 mg: adulto no dependiente; 10 mg: niño; hasta 10 veces la DL adultos: adulto dependiente.

### **Embarazo y lactancia**

Relación leche/plasma materna: 2,45, por lo que existe un riesgo evidente de efectos secundarios que contraindican su uso durante la lactación.

## **MOXONIDINA (hipotensor)**

### **Mecanismo de acción**

Activa los receptores imidazolinicos  $I_1$  del bulbo raquídeo, produciendo disminución de la actividad del sistema nervioso simpático con subsiguiente disminución de la tensión arterial. A nivel renal aumenta la eliminación de sodio y agua. Tiene baja afinidad por adrenorreceptores alfa-2 centrales.

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral absoluta (independiente del contenido gástrico): 88%.  
Concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30-60 min postíngesta.

No sufre metabolismo de primer paso. Tiene metabolitos activos (dehidromoxonidina).

$t_{1/2}$ : 2-3 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 7%.

Eliminación: el 75% se elimina de forma inalterada por orina (vida media de eliminación renal: 2,8 h); en 24 h se elimina el 90%.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

No produce efectos secundarios importantes con dosis de 2 mg/día.

Dosis terapéutica: 0,2-0,4 mg/día.

**Embarazo y lactancia**

Por falta de experiencia clínica debe evitarse su uso durante el embarazo.

Pasa a leche materna, por lo que debe evitarse su uso en mujeres lactando.

**NELFINAVIR (agente antiviral-antirretroviral)****Mecanismo de acción**

Se une de forma reversible a la parte activa de la proteasa del VIH e impide la división de las poliproteínas (esencial para la maduración del virus infeccioso), dando lugar a la formación de partículas virales inmaduras, no infecciosas.

**Datos cinéticos**

T. máx.: 2-4 h; la concentración plasmática máxima que se consigue es 2-3 veces mayor cuando el estómago está lleno que cuando se administra en ayunas.

$t_{1/2}$  3,5-5 h.

Unión a proteínas plasmáticas: >98%.

Vd: 2-7 l/kg, con distribución preferente en tejido linfático.

Biodisponibilidad hepática: media o alta.

Metabolización: a través de isoformas múltiples del citocromo P<sub>450</sub>; tiene un metabolito oxidativo principal que presenta actividad antiviral igual a la del fármaco madre. También se observan productos de glucuronidación.

Excreción: heces: 87%, correspondiendo el 78% a metabolitos oxidativos. Por orina se elimina el 1-2%, siendo nelfinavir inalterado el componente principal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica máxima: pacientes >13 años: 750 mg/8 h. Pacientes de 2-13 años: 30 mg/kg/8 h.

Dosis tóxica:

Ratones: 500 mg/kg/día.

Ratas: 1.000 mg/kg/día: aumento de peso de hígado e hipertrofia tiroidea foliculocelular relacionada con la dosis.

Monos: 800 mg/kg/día; pérdida de peso; desmejoría general y toxicidad gastrointestinal.

### **Embarazo y lactancia**

En animal de experimentación no se observan efectos adversos relacionados con el tratamiento. Se carece de experiencia en clínica humana, por lo que debe evitarse su uso o valorar el riesgo-beneficio intrínseco.

Estudios en ratas lactantes confirman que nelfinavir se elimina por leche materna. Las mujeres infectadas con VIH deben evitar la lactancia para evitar la transmisión del virus. No hay datos sobre el grado de excreción de nelfinavir en leche humana, pero en cualquier caso debe interrumpirse la lactancia.

## **NEVIBOLOL (beta-bloqueante cardiosselectivo y modular del NO)**

### **Mecanismo de acción**

Bloquea de forma competitiva y altamente selectiva los receptores adrenérgicos beta-1 y, al mismo tiempo, modula la producción de óxido nítrico (interacciona con la vía L-arginina/óxido nítrico) con subsiguiente reducción de la resistencia vascular periférica, lo que se traduce en el control de la tensión arterial con mantenimiento de la función del ventrículo izquierdo. Tiene un índice pico-valle de 0,9.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral (independiente del contenido gástrico): 12-96%, dependiendo del grado de metabolización que sufra, aunque los efectos clínicos que se consiguen son comparables en ambos fenotipos (metabolizadores rápidos y lentos).

T. máx.: 1,1-4 h.

$t_{1/2}$ : 1-2 h tras alcanzar la concentración máxima, seguida por una  $t_{1/2}$  terminal de 10-44 h.

$t_{1/2}$  de los hidroximetabolitos activos: 17-32 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 98%.

Tiene amplio metabolismo de primer paso. Sufre hidroxilación (metabolitos activos), N-desalquilación, monooxidación acíclica (metabolitos activos) y glucuronidación.

Eliminación (tras ser administrado 7 días): renal: 38% (0,5% sin modificar); fecal: 48%.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

No produce mortalidad en perros después de una dosis única de 160 mg/kg (equivalente a 8.000 mg para una persona de 50 kg de peso).

DL<sub>50</sub> oral ratón macho: 243 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral ratón hembra: 178 mg/kg.

DL<sub>50</sub> iv ratón macho: 46,4 mg/kg.

DL<sub>50</sub> iv ratón hembra: 40 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata macho: >2.560 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata hembra: 483 mg/kg.

Dosis terapéutica (humanos): 2,5-5 mg/día.

### **Embarazo y lactancia**

En animales de experimentación carece de actividad antifecundidad primaria o embriotóxica directa. No es teratógeno. No puede extrapolarse esta información al empleo terapéutico en mujeres, por lo que se contraindica su uso.

Se encuentra en leche materna, pasando a la cría lactando el 0,3% de la dosis materna.

## **NEVIRAPINA (antiviral o antirretroviral)**

### **Mecanismo de acción**

Análogo no nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1. Se une directamente a la transcriptasa inversa y bloquea las actividades de la ADN polimerasa, ARN-dependientes y ADN-dependientes, produciendo una rotura en el punto catalítico de la enzima.

### Datos cinéticos

Biodisponibilidad oral: >90%, no afectándose por la presencia de alimentos en estómago, antiácidos o medicamentos tamponados con alcalinos.

Unión a proteínas plasmáticas: 60%.

T. máx.: 4 h (con dosis de 200 mg).

Vd:  $1,2 \pm 0,091/\text{kg}$  (en administración iv).

Metabolismo: sufre biotransformación por isoenzimas del citocromo P<sub>450</sub> (oxidativo) de la familia CYP3A, dando lugar a diversos metabolitos hidroxilados.

Es un inductor de enzimas del citocromo P450 hepático que da lugar a fenómenos de autoinducción, con lo que se produce un aumento (1,5-2 veces) del aclaramiento oral aparente tras 2-4 semanas de tratamiento y, al mismo tiempo, produce disminución de la vida media de la fase terminal de nevirapina en plasma, desde 45 h (dosis única) a 25-30 h después de dosis múltiple.

Eliminación: renal:  $81,3 \pm 11,1\%$ ; heces:  $10,1 \pm 1,5\%$ .

No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

### Dosis tóxicas y/o terapéuticas

Dosis terapéutica: 200 mg/24 h durante los primeros cuatro días, seguido por 200 mg/12 h. Siempre debe ir asociado a dos agentes antirretrovirales como mínimo. Debe interrumpirse si aparece exantema grave o exantema acompañado de sintomatología general.

En un paciente que ingirió 800 mg en un solo día no se detectaron manifestaciones tóxicas agudas ni secuelas.

### Embarazo y lactancia

En conejas y ratas grávidas no se detectó teratogenicidad.

Atraviesa placenta. Aparece en leche materna, por lo que debe evitarse la lactación; además, el objetivo es evitar la transmisión postnatal del VIH.

### NICOTINA (alcaloide; estimula el SNC y el SNA)

#### Mecanismo de acción

Estimulación central bulbar. Estimulación nerviosa periférica —seguida de depresión— de ganglios simpáticos y parasimpáticos y de uniones neuromusculares.

### Datos cinéticos

T. máx.: 30-90 min: postingesta de cigarrillo; 15-30 min: chicle de nicotina; 2-10 min: cigarrillo fumado.



Duración de efectos: intoxicaciones leves: 1-2 h; intoxicaciones graves: 16-24 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 5-20%.

$t_{1/2}$ : 0,8 h: fumadores; 1,3 h: no fumadores.

Vd: 1-3 l/kg.

Metabolitos: nornicotina; cotinina (metabolito activo); óxido 1-N-nicotínico.

Excreción: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis oral letal (adultos): 40-60 mg.

Dosis tóxica: > 2 mg en adultos.

Un cigarrillo o tres colillas de cigarrillo deben considerarse como potencialmente tóxicas.

### **Embarazo y lactancia**

Pasa la barrera placentaria; se encuentra en líquido amniótico.

Se concentra en leche materna, apareciendo el pico plasmático y el lácteo casi al mismo tiempo: 5-10 min tras fumar, por lo que debe evitarse fumar una hora antes de la tetada, especialmente en caso de grandes fumadoras, ya que podría dar lugar a náuseas o vómitos y alteraciones del comportamiento en el lactante.

## **NIMESULIDA (AINE no ácido, derivado de la sulfoanilida)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibe de forma selectiva la ciclooxigenasa inducible o COX-2 (existente en macrófagos y en sinoviocitos), sin modificar la ciclooxigenasa constitutiva o COX-1 (expresada en estómago, intestino, riñón y plaquetas); inhibe la formación de factor activador plaquetario (PAF) por los neutrófilos; interfiere la formación de radicales libres, ácido hipocloroso y monocloraminas de larga vida media en el foco inflamatorio.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 90%, no influenciada por la presencia de alimentos en estómago. T. máx.: 1-3 h.

Biodisponibilidad rectal: 54-96%; alcanza la T. máx. en 5 h.

$t_{1/2}$ : 1,8-4,95 h (dosis-dependiente).

Duración de acción: 6-8 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 96-99%.

Vd: 0,19-0,35 l/kg.

Metabolización hepática, dando lugar a 4-OH-nimesulida (metabolito activo).

Excreción: renal (80%) y fecal (20%).

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 100 mg/12 h.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 225 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata: 184 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

No es teratogénico en animales de experimentación (rata, conejo); se desconoce su efecto en humanos. No se sabe si se elimina por leche materna.

## **NITRAZEPAM (benzodiacepina)**

### **Mecanismo de acción**

Ansiolítico e hipnótico de acción corta; potencia o facilita la acción inhibitoria del GABA y actúa como agonista del complejo receptor de benzodiacepinas y GABA-ionóforo para el cloro.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 80%.

T. máx.: 1,5-2 h.

t<sub>1/2</sub>: 15-48 h.

Vd: 2,4-5 l/kg.

Unión a proteínas plasmáticas: 87%.

Metabolismo: sufre nitrorreducción, hidroxilación y acetilación hepática.

Eliminación: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica oral (adultos): 2,5-10 mg/día, al acostarse.

Nivel terapéutico (sangre): 0,026-0,066 µg/ml.

Nivel tóxico (sangre): 0,2 µg/ml.

DL<sub>50</sub> oral rata: 745-905 mg/kg.

DL<sub>50</sub> sc rata: > 400 mg/kg.

**Embarazo y lactancia**

Cruza la barrera placentaria (50%), pudiendo aumentar el porcentaje de dismorfogénias faciales (contraindicado en primer trimestre del embarazo). Aparece en leche materna (50-100% de la concentración plasmática materna).

**NITROGLICERINA (nitrato orgánico)****Mecanismo de acción**

Se reduce a nitritos rápidamente, teniendo éstos un efecto vasodilatador coronario (disminuyen el tono muscular de vasos de pequeño calibre).

**Datos cinéticos**

T. máx.: sublingual: 2 min (biodisponibilidad:  $30 \pm 26\%$ ); oral: 40 min (biodisponibilidad: 1%, por extenso efecto de primer paso).

$t_{1/2}$  7,5 min. Vd: 2,1-4,5 l/kg.

Metabolitos: 1,3 gliceril dinitrato (activo); 1,2 gliceril dinitrato (activo); 1 glicerol mononitrato; 2 glicerol mononitrato; glicerol; nitrito inorgánico.

Eliminación: renal.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

DL mínima: desconocida.

DL aguda estimada: 200 mg.

**Embarazo y lactancia**

Contraindicado en fases de lactancia.

**NITROPRUSIATO SÓDICO (vasodilatador periférico)****Mecanismo de acción**

Relaja la musculatura lisa arterial y venosa, disminuyendo la tensión arterial por vasodilatación.

**Datos cinéticos**

Pico plasmático: no controlado; se sabe que las concentraciones sólo son significativas durante la infusión iv del fármaco.

$t_{1/2}$ : 11 min.

Metabolitos: tiocianato, cianuro libre.

Eliminación: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Limitando la dosis total a 3-3,5 mg/kg peso y manteniendo monitorización bioquímica para controlar la posible aparición de metabolismo anaerobio, disminuyen las posibilidades de intoxicación.

### **Embarazo y lactancia**

Contraindicado su uso durante la lactancia.

## **NORTRIPTILINA (antidepresivo)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibidor de la recaptación de catecolaminas, especialmente de noradrenalina; tiene escasa afinidad por sistemas dopaminérgicos, histaminérgicos y acetilcolinérgicos.

### **Datos cinéticos**

T. máx.: 4-8 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 90-95%.

Vd: 20-57 l/kg.

$t_{1/2}$ : 18-93 h.

Metabolismo: demetilación, hidroxilación y glucuronoconjugación hepática.

Eliminación: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 75-100 mg/día.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 385 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

Contraindicado su uso en gestantes.

## **OLANZAPINA (antipsicótico)**

### **Mecanismo de acción**

Presenta afinidad por receptores 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; receptores de dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> y D<sub>5</sub>; receptores colinérgicos muscarínicos  $\mu$ -ms; receptores alfa-1 adrenérgicos y receptores de histamina H<sub>1</sub>. Reduce de forma selectiva la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, demostrando escaso efecto en las vías estriadas relacionadas con la función motora.

### **Datos cinéticos**

Buena absorción oral que no se modifica por la presencia de alimentos en estómago.

Unión a proteínas plasmáticas: 93%.

T. máx.: 5-8 h.

Vd: 1.091 l.

Metabolización hepática por conjugación y oxidación. Metabolitos: 10-N-glucuronido (44%) —biológicamente inactivo— N-desmetilo y 2-hidroximetilo.

t<sub>1/2</sub>: variable en función de la edad y sexo: 32,3-36,7 h.

Aclaramiento plasmático (menor en ancianos que en sujetos jóvenes, en las mujeres que en los varones y en los no fumadores que en los fumadores): 23,6 l/h.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 10 mg/día.

DL<sub>50</sub> rata: 175 mg/kg; ratón: 210 mg/kg; perro: 100 mg/kg (oral).

### **Embarazo y lactancia**

Valorar riesgo/beneficio en caso de embarazo; no existe experiencia suficiente en humanos.

Se encuentra en leche de ratas tratadas con olanzapina; se desconoce si aparece en leche materna humana.

## **PARAQUAT (herbicida)**

### **Mecanismo de acción**

Depleción pulmonar de NADPH al inhibirse el paso de NADP a NADPH; al mismo tiempo se interfiere en el transporte de electrones a nivel intracelular. Se generan radicales superóxidos, hidroperóxidos y peróxido de hidrógeno

que, atacando las membranas celulares, producen lesión celular. Fijación selectiva sobre pulmón (neumocitos tipo I y II) y riñón.

### **Datos cinéticos**

Mala absorción digestiva; se elimina hasta el 95% de lo ingerido. Por vía aérea no suele absorberse al no llegar a alveolo. Al no ser liposoluble no se absorbe por piel, pero produce lesiones cáusticas de contacto (solución concentrada) a través de las cuales sí podría absorberse.

T. máx.: 1 h postingesta.

$t_{1/2}$  plasmática de distribución: 5 h.

$t_{1/2}$  de eliminación: 12-120 h.

Vd: 2-8 l/kg.

Pico máximo en pulmón: 4-5 días, disminuyendo al 9.º día.

Eliminación: en 48 h se elimina por orina el 70-80% del tóxico absorbido; el resto en 2-3 semanas. Por heces se elimina durante varios días; lo que implica una circulación enterohepática.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

DL<sub>50</sub> oral rata (cloruro de paraquat): 57 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata (sulfuro de paraquat): 141 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral cobaya (cloruro de paraquat): 30 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral gato (cloruro de paraquat): 48 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral perro (cloruro de paraquat): 25 mg/kg.

## **PARATIÓN (insecticida organofosforado)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibidor de la acetilcolinesterasa.

### **Datos cinéticos**

Absorción por cualquier vía. En el caso de absorción dérmica puede aparecer sintomatología severa diferida (horas-6 días); se absorbe hasta el 2,8% del compuesto aplicado sobre la piel.

$t_{1/2}$ : 2,1 días.

Metabolitos: p-nitrofenol; dietilfosfato; paraoxón (más tóxico que el paratión); ácido fosfórico.

Excreción: renal. Parte del paratión sin metabolizar puede excretarse por piel.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis letal oral mínima: 10-300 mg (una gota proyectada en la mucosa ocular puede ser letal).

**PAROXETINA (antidepresivo)****Mecanismo de acción**

Potente inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

**Datos cinéticos**

Absorción compleja, con amplio metabolismo de primer paso (50%). La biodisponibilidad mejora tras dosis repetidas en el tiempo.

T.máx.: 5 h (0,5-11 h).

Unión a proteínas plasmáticas: 95%.

Eliminación: renal (64%), en forma de conjugados.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: 20-30 mg/día.

Dosis de 850 mg producen: alteraciones gastrointestinales, intranquilidad y convulsiones; no existe cardiotoxicidad ni efectos anticolinérgicos.

DL<sub>50</sub> oral Macacus Rhesus: 80 veces la terapéutica.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 341 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata: 374 mg/kg.

**Embarazo y lactancia**

No se han descrito efectos embriotóxicos. Aparece en leche materna.

**PRIMIDONA (primaclona, desoxifenobarbitona; antiepiléptico)****Mecanismo de acción**

Análogo estructural del fenobarbital que presenta acción anticomicial.

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 90%.

Comienzo de acción: 1 h; duración de efectos: 6-10 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 19%.

T. máx.: 6-8 h; puede ser más prolongado.

$t_{1/2}$ : 10-12 h tras dosis única; 3,3-7 h en tratamientos continuados.

Vd: 0,58 l/kg.

Metabolitos-, feniletilmalonodiamida (biólogicamente activo y con  $t_{1/2}$ : 29-36 h) y fenobarbital (se detecta en plasma tras cuatro días de tratamiento continuado).

Eliminación: renal; encontrándose un 15% de primidona sin metabolizar, un 15% de la dosis ingerida en forma de fenobarbital y el 70% como feniletilmalonodiamida.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica:

Adultos (epilepsia): 10-25 mg/kg/día; máximo 2 g/día.

Neonatos: dosis (oral) de carga: 15-25 mg/kg. Dosis (oral) de mantenimiento: 12-20 mg/kg/día en dosis fraccionadas 2-4 veces al día.

Niños <8 años: Dosis inicial: 125 mg/día, escalando semanalmente 125 mg/día, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 10-25 mg/kg/día, dividida en 3-4 tomas.

Niños >8 años: Dosis inicial: 250 mg/día, escalando semanalmente 250 mg/día, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 750-1.500 mg/día, dividida en 3-4 tomas.

### **Embarazo y lactancia**

Se acepta el uso controlado y monitorizando niveles durante el embarazo.

El fenobarbital se encuentra a concentraciones 1,5:1 en leche materna: plasma, pudiendo ocasionar sedación en el lactante por su acumulación.

### **PROLINT ANO (simpaticomimético de acción indirecta, antagonizado por reserpina)**

#### **Mecanismo de acción**

Analéptico respiratorio, hipertensor y estimulante central. Potencia el efecto de adrenalina y noradrenalina sin tener, *per se*, las típicas acciones simpaticomiméticas periféricas.

Inhibe la absorción de dopamina.

#### **Datos cinéticos**

Absorción rápida y completa. Biodisponibilidad: 60-71%. Presenta metabolismo de primer paso.



$t_{1/2}$ : 10,8 h, debido a una lenta retrodifusión de prolintano a partir de los tejidos, por lo que podría esperarse una acumulación en caso de tomas repetidas cada 8 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 48-57%.

Vd: muy elevado.

Metabolitos con estructura lactámica inactivos.

Excreción: renal; sólo se encuentra un 5% en forma inalterada.

### **Embarazo y lactancia**

Atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en leche materna, lo que limita su uso terapéutico durante el embarazo y la lactancia.

## **PROPRANOLOL (antagonista adrenérgico $\beta$ no selectivo)**

### **Mecanismo de acción**

Bloqueante  $\beta$ -adrenérgico: antihipertensivo y antiaritmico.

### **Datos cinéticos**

Pico plasmático: 1,5-2 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 90%.

Vd: 4 l/kg.

$t_{1/2}$ : 2-4 h (dosis-dependiente).

Metabolitos: 4-hidroxiopropranolol (metabolito activo); norpropranolol;  $\alpha$ -naftoxi-2,3-propilenglicol.

Eliminación: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéuticas:

Adultos: oral (en 24 h): 4-320 mg (640 mg máximo); iv: 1-10 mg.

Neonatal: 0,5-2 mg/kg/día (oral).

Dosis letal mínima: 2.060 mg (adulto).

### **Embarazo y lactancia**

Crecimiento intrauterino retardado, hipoglucemia, hipocalcemia, bradicardia, asfixia intraparto y parto prolongado.

El pico lácteo aparece a las 3 h de la ingesta, siendo la concentración láctea dosis dependiente; puede ser responsable de intoxicación en el neonato.

## **QUAZEPAM (benzodiacepina)**

### **Mecanismo de acción**

Ansiolítico e hipnótico de acción prolongada: actividad gabaérgica a nivel del sistema reticular.

### **Datos cinéticos**

T. máx.: 1,5 h tras absorción oral.

t<sub>1/2</sub> de eliminación: 39-53 h.

Metabolización: hepática, con metabolitos activos.

Eliminación: renal (en forma de glucuronoconjugados) y fecal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica: 7,5-15 mg/día, al acostarse.

Con una dosis de 25 mg se consiguen niveles de 148 µg/l a los 90 min de la ingesta.

### **Embarazo y lactancia**

Induce dismorfogénias faciales durante el primer trimestre del embarazo.

Aparece en leche materna.

## **RILUZOL (benzotiazol neuroprotector en ELA)**

### **Mecanismo de acción**

Suprime el proceso excitotóxico que pone en marcha el glutamato; actúa a nivel presináptico y postsináptico: inhibe la entrada de calcio a través de receptores NMDA y AMPA; favorece la inactivación de los canales de sodio voltaje-dependientes; interfiere los procesos de generación del segundo mensajero dependiente de proteínas G.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 30-100%, afectada por la presencia de alimentos.

T. máx.: 1-1,5 h.

t<sub>1/2</sub>: 6-12 h, tras administrar dosis repetidas.

Unión a proteínas plasmáticas: 97,5%.

Vd: 245 l.

Sufre intensa metabolización hepática.

Eliminación: renal.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis inicial: 50 mg/12 h.

**Embarazo y lactancia**

Contraindicado durante el embarazo (no se dispone de datos).

Se desconoce si aparece en leche materna humana, por lo que se contraindica su uso.

**RISPERIDONA (neuroléptico atípico)****Mecanismo de acción**

Antipsicótico: acción antiserotoninérgica (5-HT<sub>2</sub>) y antagonista de receptores dopaminérgicos mesolímbicos y estriatales (D<sub>2</sub>).

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 70%.

T. máx.: 1 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 90%.

t<sub>1/2</sub>: 3-19 h (según se trate de grandes o pequeños metabolizadores).

Vd: 21-80 l/kg.

Metabolismo: por hidroxilación hepática, dando lugar a un metabolito activo (t<sub>1/2</sub>: 20 h): 9-hidroxi-risperidona.

Eliminación: renal (70%) y fecal (12-18%).

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica máxima: 10 mg/día.

**Embarazo y lactancia**

No se ha descrito embriotoxicidad o teratogenicidad.

**ROXATIDINA (antagonista H<sub>2</sub>)****Mecanismo de acción**

Antagonista selectivo y competitivo de los receptores H<sub>2</sub>. Inhibe los efectos de la histamina sobre las células parietales del estómago, disminuyendo la producción y secreción de ácido gástrico.

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: 80-90%, no modificada por la presencia de alimentos en estómago.

Niveles detectables en plasma en 30-45 min. T. máx.: 2,5-3 h.

$t_{1/2}$ : 6-7 h (en formulaciones con liberación retardada). Unión a proteínas plasmáticas: 5-7%, no dosis-dependiente. Metabolización hepática rápida y completa, dando lugar a un metabolito activo principal, que es la forma desacetilada (desacetil-roxatidina).

Excreción: renal (60%).

**Dosis tóxicas //o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 75 mg/12 h; 150 mg/24 h.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 509-625 mg/kg.

DL<sub>50</sub> iv ratón: 83-94 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata: 755-787 mg/kg.

DL<sub>50</sub> iv ratón: 110 mg/kg.

**Embarazo y lactancia**

No es embriotóxica en animales de experimentación (conejos y ratas).

Por leche materna se elimina el 0,2%.

**SERTRALINA (antidepresivo)****Mecanismo de acción**

Inhibe selectivamente la recaptación presináptica de serotonina. Mínima actividad anticolinérgica y sedante.

**Datos cinéticos**

Absorción oral lenta, con pico plasmático máximo a las 6-8 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 95%.

$t_{1/2}$ : 32 h.

Vd: 20 l/kg.

Metabolización hepática, dando lugar a n-desmetilsertralina ( $t_{1/2}$ : 71-200 h; 1/10 potencia frente a su precursor).

Eliminación: renal.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 50 mg/día; máximo: 200 mg/día.

La clínica es banal con dosis de hasta 2.600 mg (somnolencia, sequedad de mucosas e hiporreflexia).

DLm rata = 750-1000 mg/kg.

DLm ratón = 300-350 mg/kg.

**Embarazo y lactancia**

No es teratogénico en animales de experimentación con dosis 10-20 veces superiores a la máxima diaria en humanos; sin embargo, debe evitarse su uso en mujeres que potencialmente puedan quedar embarazadas.

No se recomienda su uso en mujeres durante la lactancia.

**TAMSULOSINA (bloqueante alfa-adrenérgico)****Mecanismo de acción**

Al bloquear de forma selectiva y competitiva los receptores postsinápticos alfa-1c adrenérgicos del cuello de la vejiga, uretra postática, cápsula prostática y estroma prostático reduce la tensión sobre estas estructuras.

**Datos cinéticos**

Biodisponibilidad oral: >95% en ayunas (si la cápsula se rompe o mastica se modifica la liberación sostenida del principio activo).

T. máx.: 6 h.

t<sub>1/2</sub>: 13 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 99%.

Vd: 0,2 l/kg.

Metabolización hepática lenta.

Eliminación: renal.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 0,4 mg/día.

**Embarazo y lactancia**

No procede; exclusivo uso en varones.

## **TEOFILINA (xantina; inhibidor de la fosfodiesterasa)**

### **Mecanismo de acción**

Relajante de fibra muscular lisa, incluida la musculatura bronquial: broncodilatador.

### **Datos cinéticos**

Pico plasmático: oral: 1,5-4 h; 12-17 horas en preparaciones galénicas retardadas; iv: 1 h.

$t_{1/2}$ : 3-13 h.

Metabolitos: 3-metilxantina.

Eliminación: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Dosis terapéutica adulto: 10-25 mg/kg/día (dosis fraccionada).

Dosis terapéutica niños: 2-12 mg/kg/día (dosis fraccionada).

Niveles séricos terapéuticos: 10-20 µg/ml.

Niveles séricos tóxicos: > 25 µg/ml.

### **Embarazo y lactancia**

Se considera como un teratógeno cardiovascular en fetos susceptibles, por lo que puede ser aconsejable realizar ecocardiografía fetal para descartar un posible defecto cardíaco (hipoplasia del ventrículo izquierdo, transposición de los grandes vasos, etc.).

El embarazo condiciona una disminución de la unión a proteínas plasmáticas e incrementa el volumen de distribución, así como la vida media de eliminación.

Las concentraciones de teofilina en sangre y leche son similares.

## **TRAZODONA (antidepresivo)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibe la recaptación presináptica de serotonina, bloquea los receptores  $\alpha$ -2 presinápticos adrenérgicos y tiene acción sobre los receptores  $\beta$  adrenérgicos y serotoninérgicos postsinápticos.

### **Datos cinéticos**

Absorción oral rápida y total.

T. máx.: 1 h (en ayunas)-3 h (con estómago lleno).

Unión a proteínas plasmáticas: 89-95%.

$t_{1/2}$ : 5-8 h.

Vd: 0,9-1,5 l/kg.

Metabolización hepática, dando metabolitos activos.

Eliminación: renal (70%) y fecal (30%).

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 100-200 mg/día.

DL<sub>50</sub> iv ratón: 96 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 2.400 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata: 5.000 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

Atraviesa todas las barreras y pasa a leche materna, por lo que está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia.

## **TRIAZOLAM (benzodiacepina)**

### **Mecanismo de acción**

Hipnótico de acción corta, indicado en el tratamiento del insomnio a corto plazo. Tiene actividad gabaérgica a nivel del sistema reticular activador ascendente.

### **Datos cinéticos**

Comienzo de efectos: 15-30 min.

T. máx.: 0,8-1,3 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 78-89%.

Vd: 0,7-1,8 lAg-

$t_{1/2}$  de eliminación: 2-5 h.

Metabolismo: sufre hidroxilación hepática sin dar metabolitos activos.

Eliminación: renal (82%) y fecal (7,9%).

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Nivel terapéutico en sangre: 3,0-16,7 µg/l.

Con dosis de 1 mg *per os* se obtienen a los 90 min unos niveles de 8,6 µg/l

DL<sub>50</sub> oral ratón: > 100 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata: > 5.000 mg/kg.

## **Embarazo y lactancia**

Es responsable de dismorfogénias faciales al pasar la barrera placentaria. Aparece en leche materna.

## **VENLAFAXINA (antidepresivo)**

### **Mecanismo de acción**

Efecto potenciador de la actividad monoamínica en el SNC. Inhibe de forma intensa la recaptación de serotonina y noradrenalina; inhibe débilmente la recaptación de dopamina. Carece de afinidad por receptores muscarínicos, histaminérgicos y  $\alpha_1$ -adrenérgicos.

### **Datos cinéticos**

Buena absorción oral (92%), con metabolismo de primer paso hepático.

T. máx.: 1-2 h.

Concentraciones plasmáticas en estado estacionario: 3 días.

$t_{1/2}$  venlafaxina:  $5 \pm 2$  h.  $t_{1/2}$  O-desmetilvenlafaxina:  $11 \pm 2$  h.

Unión a proteínas plasmáticas: 27-30%.

Vd venlafaxina:  $7,5 \pm 3,7$  l/kg. Vd O-desmetilvenlafaxina:  $5,7 \pm 1,8$  l/kg.

Metabolito activo principal: O-desmetilvenlafaxina (T. máx.: 3-4 h).

Excreción: renal.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 75 mg/día fraccionado en 2-3 tomas. Cada 4 días puede aumentarse la dosis en 75 mg. Dosis terapéutica máxima: 375 mg/día.

## **Embarazo y lactancia**

En animales de experimentación no es teratogénico con dosis 12 veces superiores a la dosis diaria humana máxima recomendada, aunque causa mayor mortalidad de crías al nacer y durante los cinco primeros días de lactancia; la causa de estas muertes no es conocida.

Se desconoce si venlafaxina o sus metabolitos se excretan por leche materna.



## **VERAPAMILO (bloqueante de los canales de calcio con actividad antiarrítmica de la clase IV)**

### **Mecanismo de acción**

Bloqueante de los canales lentos de calcio en membranas celulares de musculatura lisa cardíaca y vascular.

### **Datos cinéticos**

Se absorbe el 90% a nivel intestinal, sufriendo un intenso metabolismo hepático de primer paso, por lo que la biodisponibilidad oral es del 20-35%.

Inicio de acción: 60-120 min por vía oral; 5 min vía iv. T. máx.: 0,5-3 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 90%.

Sufre una cinética de eliminación bifásica o trifásica:  $t_{1/2}$ : 2-8 h.

Metabolitos: norverapamilo.

Eliminación: renal 70% (en 5 días), bilis y heces 10-20% (en 5 días).

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: oral: 240-280 mg; parenteral: 10-20 mg.

Dosis tóxica: no establecida. Se han descrito *exitus* con 106 mg/kg peso en niños y 7 g en adultos (1,4 g en un paciente con insuficiencia hepática).

### **Embarazo y lactancia**

Cruza la barrera placentaria y aparece en leche materna con concentraciones que llegan a ser similares a las plasmáticas.

## **VILOXACINA (antidepresivo)**

### **Mecanismo de acción**

Inhibe la recaptación de catecolaminas en el SNC, especialmente la noradrenalina.

### **Datos cinéticos**

Absorción oral rápida.

T. máx.: 120 min.

$t_{1/2}$ : 2-5 h.

Metabolización por hidroxilación, sin dar metabolitos activos.

Eliminación: renal (98%), en forma de glurunoconjugados.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 75-150 mg/día.

DL<sub>50</sub> oral ratón y rata: 1-1,2 g/kg

**Embarazo y lactancia**

Se desaconseja su uso en gestantes.

**VITAMINA K<sub>1</sub> (procoagulante)****Mecanismo de acción**

Como componente del sistema de la carboxilasa hepática está relacionado con la carboxilación de los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X y con las proteínas inhibidoras de la coagulación C y S.

**Datos cinéticos**

Absorción oral: en intestino delgado y en presencia de bilis y jugo pancreático.

Biodisponibilidad: 50%.

Comienzo de acción: 4-6 h tras dosis oral; 1-3 h tras administración iv.

Unión a lipoproteínas plasmáticas (fracción VLDL): 90%.

Vida media de eliminación (adultos):  $14 \pm 6$  h.

Eliminación: biliar y renal, en forma de glucurónidos y como sulfoconjugados.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas. Niveles plasmáticos**

Concentración plasmática normal de vitamina K<sub>1</sub>:  $0,4 \pm 1,2$  ng/ml. Tras 60 min de la administración iv de 10 mg de vitamina K<sub>1</sub>: 500 ng/ml.

No existe un síndrome clínico secundario a la hipervitaminosis de vitamina K<sub>1</sub>.

Dosis terapéutica en caso de hemorragia severa: 10-20 mg (1-2 ampollas) a pasar, vía iv, en no menos de 30 segundos, inyectando en la parte baja del equipo de infusión durante la perfusión continua de suero fisiológico o glucosado al 5%.

**Embarazo y lactancia**

No cruza la barrera placentaria. Se distribuye mínimamente en leche materna, por lo que no supone un riesgo para el lactante.

**WARFARINA (anticoagulante oral)****Mecanismo de acción**

Bloquea la formación hepática de protrombina y causa daño vascular capilar.

**Datos cinéticos**

T. máx.: 1-24 h (dosis dependiente).

Unión a proteínas plasmáticas: 97%.

$t_{1/2}$ : 15-70 h.

Metabolitos: 6-hidroxiwarfarina; 7-hidroxiwarfarina.

Eliminación: renal y fecal.

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica adulto: 2-10 mg/día.

Dosis terapéutica niño: 0,2-0,5 mg/kg/día.

Dosis letal mínima: 6 mg/kg peso.

**Embarazo y lactancia**

Cruza la barrera placentaria y aparece en leche materna.

**ZOLPIDEM (hipnótico)****Mecanismo de acción**

Afinidad por receptores omega-1 asociados al complejo GABA-A/canal cloro.

**Datos cinéticos**

Absorción oral rápida; biodisponibilidad: 66,6%.

T. máx.: 0,5-3 h.

Unión a proteínas plasmáticas: 92,5%.

$t_{1/2}$ : 0,7-3,5 h.

Vd: 0,5 l/kg.

Metabolización hepática, dando cuatro metabolitos inactivos.

Eliminación: renal (56%) y fecal (37%).

**Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 5-10 mg.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 2.700-2.900 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral rata: 695-1.030 mg/kg.

### **Embarazo y lactancia**

No se conocen efectos embriotóxicos ni teratógenos.

Durante la primera hora postingesta pasa a leche materna un 0,02%.

## **ZOPICLONA (hipnótico-sedante)**

### **Mecanismo de acción**

Las ciclopirrolonas tienen un punto de unión específico sobre receptores benzodiazepínicos a los que desplaza.

### **Datos cinéticos**

Biodisponibilidad: 95%.

T. máx.: 0,5-1,5 h postingesta.

Unión a proteínas plasmáticas: 45%.

Vd: 1,5 l/kg.

t<sub>1/2</sub>: 3,5-6 h.

Sufre intensa metabolización, dando lugar por oxidación a un metabolito activo (derivado N-óxido), y por desmetilación y decarboxilación a metabolitos inactivos.

Eliminación: en 24-48 h por orina; sólo un 5% sin metabolizar.

### **Dosis tóxicas y/o terapéuticas**

Dosis terapéutica: 3,75-7,5 mg.

### **Embarazo y lactancia**

Atraviesa la barrera placentaria, siendo sus efectos sobre el feto desconocidos.

Se elimina por leche materna (relación plasma/leche: 0,51) por lo que se contraindica su uso durante la lactancia.

## **ZUCLOPENTIXOL (neuroléptico tioxanténico)**

### **Mecanismo de acción**

Bloquea los receptores de dopamina (D<sub>1</sub>, acoplados a un sistema adenilciclasa, o D<sub>2</sub>, independiente de la adenilciclasa) en núcleos hipotalámicos y del córtex

frontal cerebral; bloquea receptores 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina. No tiene afinidad por receptores colinérgicos muscarínicos ni por los adrenoreceptores  $\alpha$ -2.

### Datos cinéticos

- Zuclopentixol diclorhidrato (vía oral):  
Biodisponibilidad: 44%, debido al efecto de primer paso hepático.  
T. máx.: 4 h.  
 $t_{1/2}$ : 20 h.
- Decanoato de zuclopentixol (vía parenteral con acción depot):  
Presenta una cinética lineal.  
T. máx.: 3-7 días.  
 $t_{1/2}$ : 3 meses.

Unión a proteínas plasmáticas: 98-99%.

Vd: 20 l/kg.

Metabolización por sulfoxidación, N-dealquilación de cadena lateral y glucuronogonjugación. Los metabolitos son inactivos.

Aclaramiento sistémico:  $0,86 \pm 0,14$  ml/h.

Eliminación: fecal (90%).

### Dosis tóxicas y/o terapéuticas

25 mg/día vía oral equivalen a 200 mg de decanoato de zuclopentixol cada dos semanas.

- Zuclopentixol diclorhidrato:

Antes de la muerte se produce sedación importante y convulsiones.

DL<sub>50</sub> oral rata: 320-386 mg/kg.

DL<sub>50</sub> iv rata: 39 mg/kg.

DL<sub>50</sub> oral ratón: 539-635 mg/kg.

DL<sub>50</sub> iv ratón: 85-91 mg/kg.

- Decanoato de zuclopentixol:

DL<sub>50</sub> im ratón: < 1.600 mg/kg.

### Embarazo y lactancia

No es teratógeno en modelo animal.

Por leche materna se elimina el 0,3-0,8 de la dosis materna oral, sin producir sedación u otros efectos en el lactante; no se contraindica durante la lactancia, pero exige observación clínica del lactante (especialmente durante las primeras 4 semanas).

## BIBLIOGRAFÍA

- Anderson PO, McGuire GG. Alprazolam withdrawal-possible effects if breast feeding (letter). *DICP* 1989; 23: 614.
- Armour A, Slater SD. Paracetamol cardiotoxicity. *Postgrad Med J* 1993; 69: 52-54.
- Ballantyne B, Marrs T, Turner P. *General and applied toxicology*. Abridged edition. Wimbledon, The MacMillan Press, 1995.
- Barkin RM (ed.). *Pediatric Emergency Medicine*. St Louis, Mosby YearBook, 1992.
- Base de Datos del Servicio de Información Toxicológica. BRS Software Products, Info-pro Technologies Inc. Instituto Nacional de Toxicología. Madrid, 1998.
- Baselt RC. *Disposition of toxic and chemical in man*. 2<sup>nd</sup> ed. Davis, CA, Biomedical Publications, 1982.
- Baselt RC, Cravey RH. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. 3<sup>rd</sup> ed. Chicago, IL, YearBook Medical Publishers, Inc, 1989.
- Baud FJ, Sabouraud A, Vicaud E *et al*. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med* 1995; 332: 642-645.
- Beckett GJ, Donovan J, Hussey AJ *et al*. Intravenous n-acetylcysteine, hepatotoxicity and plasma glutathione s-transferase in patients with paracetamol overdosage. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 183-186.
- Berkovith M, Matsui D, Fogelman R *et al*. Assessment of the terminal 40-millisecond QRS vector in children with a history of tricyclic antidepressant ingestion. *Pediatr EmergCare* 1995; 11: 75-77.
- Biederman J, Thisted RA, Greenhill LJ *et al*. Stimulation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5-14-year-old children. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 87-93.
- Bozza Marrubini ML, Ghezzi Laurenzi R, Ucelli P. *Intossicazioni acute. Meccanismi, diagnosi e terapia*. 2.<sup>a</sup> edizione. Milano, Organizzazione editoriale Medico Farmaceutica, 1987.
- Bridge TA, Norton RL, Robertson W. Pediatric carbamazepine overdoses. *Pediatr EmergCare* 1994; 10: 260-263.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. En: *Pregnancy and Lactation*. 4<sup>th</sup> ed. Baltimore, Maryland, Williams & Wilkins, 1994.
- Browning RG, Merigian KS. Acute beta-blocker poisoning. *Top Emerg Med* 1993; 15: 1-14.
- Budavari S (ed). *The Merck Index*, 11<sup>ed</sup>. Rahway, NJ, Merck & Co, Inc, 1989.
- Cabrera R, Mencías E, Cabrera J. *Toxicología de los psicofármacos*. Madrid, Mosby-Doyma, 1993.
- Cardoni AA. Benzodiazepine overdose. En: Edlich & Spyker (eds.): *Current emergency therapy*, Rockville, MD, Aspen, 1985.
- Clark RF, Hanna TC. Calcium channel blocker toxicity. *Top Emerg Med* 1993; 15: 15-26.
- Clayton GD, Clayton FE (eds.). *Patty's industrial hygiene and toxicology*. 4<sup>th</sup> ed. New York, John Wiley & Sons, 1993.

- Consejo General de Colegios Oficiales de farmacéuticos. *Catálogo de especialidades farmacéuticas 1997*.
- Douidar SM, Al-Khalil I, Habersang RW. Severe hepatotoxicity, acute failure and pancytopenia in a young child after repeated acetaminophen overdosing. *Clin Pediatric* 1994; 33: 42-45.
- Ellenhorn M, Barceloux D. *Medical toxicology, diagnosis and treatment of human poisoning*. New York, Ed. Elsevier, 1988.
- Eriksson LS, Broome U, Kalin M *et al*. Hepatotoxicity due to repeated intake of low doses of paracetamol. *JIntMed* 1992-231: 567-570.
- Frommer DA, Kulig KW, Marx JA *et al*. Tricyclic antidepressant overdose. *JAMA* 1987; 257: 521-526.
- Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL *et al*. Benzodiazepine poisoning: clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Safety* 1991; 6: 247-265.
- Gilman AG, Rail TW, Nies AS *et al*. (eds.). *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*, 8<sup>th</sup> ed. New York, Pergamon Press, 1990.
- González Monclús E. *Psicofarmacología aplicada*. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona, Organon Española, S.A., 1993.
- Gosselin RE, Smith RP, Hodge HD (eds.). *Clinical toxicology of commercial products*. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore, M.D., Williams & Wilkins, 1984.
- Guharoy SR. Adult respiratory distress syndrome associated with amitriptyline overdose. *Vet Human Toxicol* 1994; 36: 316-317.
- Haddad LM. Organophosphate poisoning-intermediate syndrome?. *Clin Toxicol* 1992; 30: 331-332.
- Henry J, Mencías E. Ingestión de sustancias no tóxicas. *JANO Med Hum* 1996; 1169: 39-42.
- Hruby K, Missliwetz J. Poisoning with oral antiarrhythmics. *IntJ Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985; 23: 253-257.
- Jadhav RK, Sharma VK, Rao GJ *et al*. Distribution of malathion in body tissues and fluids. *Forensic Sci* 1992; 52: 223-229.
- Jaffe JH, Martin WR. Analgésicos y antagonistas opioides. En: Gilman AG, Rail TW, Nies AS, Taylor P. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. Ed Médica Panamericana, Pergamon Press Inc, 1991.
- Klaassen CD, Amdur MO, Doull J. (eds.). *Toxicology, the basic science of poisons*. 3<sup>\*</sup> edition, New York, Macmillan Publishing Company, 1986.
- Love JN. B-blocker toxicity: a clinical diagnosis. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 356-357.
- Martindale. *The Extra Pharmacopeia*. 29<sup>th</sup> ed. London, The Pharmaceutical Press, 1989.
- Martindale. *The Extra Pharmacopeia*. 31<sup>st</sup> ed. London, The Pharmaceutical Press, 1996.
- Mencías Rodríguez E, Cano Sanz A, Cabrera Bonet R. Intoxicación por paraquat. *JANO Med Hum* 1993; 1029: 61-72.
- Monografía de producto. Amitriptilina. Mutabase® Schering-Plough.
- Monografía de producto. Bicalutamida. Casodex® Zeneca.
- Monografía de producto. Bupiriona. Effiplen® Effik.
- Monografía de producto. Candesartan. Parapres® Almirall Prodesfarma.

- Monografía de producto. Carbamazepina. Tegretol® Novartis Farmacéutica.
- Monografía de producto. Cisaprida. Prepulsid® Janssen-Cilag.
- Monografía de producto. Colchicina. Colchicine® Seid.
- Monografía de producto. Enalapril. Crinoren® Uriach-Biohorm.
- Monografía de producto. Felbamato. Taloxa® Schering-Plough.
- Monografía de producto. Fluoxetina. Prozac® Lilly.
- Monografía de producto. Fluvoxamina. Dumirox® Duphar.
- Monografía de producto. Irbesartan, Karvea® Bristol-Myers Squibb.
- Monografía de producto. Ketotifeno. Zastén® Novartis Farmacéutica.
- Monografía de producto. Lamotrigine. Lamictal® Glaxo Wellcome.
- Monografía de producto. Lercadipino. Lercadip® Uriach.
- Monografía de producto. Lorazepam. Orfidal® Wyeth Orfi.
- Monografía de producto. Maprotilina. Ludiomil® Novartis Farmacéutica.
- Monografía de producto. Meloxicam. Parocin® Almirall Prodesfarma.
- Monografía de producto. Mirtazapina. Rexer® Organon Española.
- Monografía de producto. Mizolastina. Mizolen® Synthelabo.
- Monografía de producto. Moclobemida. Manerix® Roche.
- Monografía de producto. Moxonidina. Moxón® Duphar.
- Monografía de producto. Nevibolol. Lovibón® Menarini.
- Monografía de producto. Nimesulida. Antifloxil® Alter.
- Monografía de producto. Olanzapina. Zypresa® Lilly.
- Monografía de producto. Paroxetina. Motivan® Faes.
- Monografía de producto. Primidona. Mysoline® Zeneca Farma.
- Monografía de producto. Propranolol. Sumial® Zeneca Farma.
- Monografía de producto. Riluzol. Rilutek® Rhone-Poulenc Rorer.
- Monografía de producto. Risperidona. Risperdal® Janssen-Cilag.
- Monografía de producto. Sertralina. Aremis® Esteve.
- Monografía de producto. Tamsulosina. Urolosín® Fher.
- Monografía de producto. Trazodona. Deprax® Farma-Lepori.
- Monografía de producto. Venlafaxina. Dobupal® Almirall Prodesfarma.
- Monografía de producto. Verapamilo. Manidón® Knoll.
- Monografía de producto. Viloxazina. Vivarint® Zeneca Farma.
- Monografía de producto. Vitamina Ki. Konakióñ® Roche.
- Monografía de producto. Zolpidem. Stilnox® Synthelabo.
- Monografía de producto. Zopiclona. Datolán® Faes.
- Monografía de producto. Zuclopentixol. Cisordinol® Duphar.
- Nierenberg DW, Semprebón M. The central nervous system serotonin syndrome. *Clin Pharm & Ther* 1993; 35(1): 84-88.
- Olin BR (eds.). *Drug, facts and comparisons*. St. Louis, Missouri, Facts and Comparisons, 1991.
- Osborn H, Goldfrank LR. Sedative-hypnotic agents. En: *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 5<sup>th</sup> ed, Connecticut, Appleton & Lange, E. Norwalk, 1994.
- Palmer KJ, McTavish D. Felbamate; a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 45: 1041.



- Proctor NH, Hughes JP, Fischman ML. *Chemical hazards of the workplace*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1988.
- Rumack BH, Augenstein WL. Acetaminophen. En: Haddad LM, Winchester JF (eds.). *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Ed. Saunders Company, 1990.
- Sax NI, Lewis RJ. *Dangerous properties of industrial materials* 7<sup>th</sup> ed. New York, Van Nostrand Reinhold Company, 1992.
- Schardein JL. *Chemically induced birth defects*. New York, Marcel Dekker, Inc, 1985.
- Schimmell MS, Katz E, Shasg Y *et al*. Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29: 479-484.
- Schuitener B, Coninck B (eds.). *Medicaments et allaitement*. Belgium, Centre Anti-poison, 1992.
- Scott A. Antipyretic analgesics. En: Dukes MNG (ed.). *Meylers's side effects of drugs*. 20<sup>th</sup> Ed. Amsterdam, Elsevier, 1992.
- Taboulet P, Michard F, Muszynky J *et al*. Cardiovascular repercussions of seizures during cyclic antidepressant poisoning. EAPCCT XVI Int Congress, Vienna, abril 1994.
- Tenenbein M. Seizures after lindane therapy in adults. *Vet Hum Toxicol* 1990; 32: 363.
- Torrecilla Jiménez JM, Cabrera Forneiro J. Intoxicaciones por productos de uso doméstico. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 1995; 19(5): 105-113.
- USP. *Drug Information for the Health Care Provider*. 10<sup>th</sup> ed., Rockville, Mariland, United States Pharmacopeial Convention, Inc, 1990.
- Vale JA, Meredith TJ, Health A. High dose atropine in organophosphorus poisoning. *PostgradMedJ* 1990; 66: 878-881.
- Viccellio P. *Handbook of medical toxicology*. London, Ed. Little, Brown & Company, 1993.
- Wolfe TR, Caravati EM. Massive dextromethorphan ingestion and abuse. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 174-176.
- Weber LW. Benzodiazepines in pregnancy-academical debate or teratogenic risk? *Biological Res Preg* 1985; 6: 151-167.
- Wilens TE, Stern TA, O'Gara PT. Adverse cardiac effects of combined neuroleptic ingestion and tricyclic antidepressant overdose. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 51-54.
- Wilkinson J. Beta-blocker overdoses. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 982.
- Zuckerman GB, Conway EE. Pulmonary complications following tricyclic antidepressant overdose in an adolescent. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 572-574.



# Índice analítico

- 1-cloroacetofenona (gas CN, Mace), 595-596.
- 1-clorobencilideno malononitrilo (gas CS), 595-596.
- 1-metil-4-fenil-1-2-3-6-tetrahidropiridina (MPTP), 415.
- 1-metil-4-fenil-4-propiónico-piperidina (MPPP), 415.
- 1,1-etilideno-bistriptófano, 190.
- 1,2-etanodiol, 377.
- 1,2-propanodiol, 377. 2-butanona, 367. 2-CB, 410.
- 2-clorovinil-dicloro-arsina, 683.
- 2-hexanona, 366.
- 2-PAM, 555,751.
- 2-propanol, 362.
- 2-propanona, 368.
- 2,4-diclorofenoxiacético (2,4 D), 580.
- 2,4,5-triclorofenoxiacético(2,4,5-T), 580.
- 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina(STP), 409.
- 2,5-hexanodiona, 366.
- 3-fenilamino alanina, 190.
- 3-fenilaminol,2 propanodiol, 189.
- 3-4-metilendioximetanfetamina(IMDMA «éxtasis»), 409.
- 4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina(DOB, <égula dorada»), 409.
- 4-cloro, 2-metilfenoxiacético (MCPA), 580.
- 4-cloro, 2-metilfenoxipropiónico (MCP), 580.
- 4-DMAP (Dimetanfenol,
- 4-dimetil aminofenol), 721.
- 4-hidroxycumarina, 585.
- 4-hidroxiopropanolol, 831.
- 4-metilpirazol, 243, 742.
- 4-metiltoanfetamina (4-MTA), 409.
- 4-MP, 742.
- 5-viniloxazolidina-2-tiona, 205.
- 6-MAM, 801.
- 8-hidroxi-mirtazapina, 816.
- 9-hidroxi-risperidona, 833.
- Abadejo, 267.
- Abamectina, 548, 567.
- Abeja doméstica, 267
- apis *mellifica*, 267'.
- Abejorro, 267
- bombus hortorum*, 267'.
- Abrasivo, 462.
- Abrillantadores
- de suelos, 466.
- de vajillas, 447.
- Abrus precatorius*, 286.
- Absorción, 30.
- Acacia senegal, 221.
- Acalefo radiado, 276.
- ckrysaora hysocella*, 276.
- Acaricidas, 568.
- Acebo, 293.
- Acebutol, 103.
- Acedapsona, 143, 161.
- Acederaque, 295.
- Aceite,
- de baño, 317.
- de calamus, 222.
- de carbón, 599.
- de colza desnaturalizado, 189.
- de laurel, 222.
- de nueces gigantes. 223.
- de parafina, 483, 748.
- de vaselina, 748.
- mineral, 748. sellante [*Mineral seal oil*, *signal oil*], 600.
- de ricino, 318.
- tóxico, síndrome del, 189.
- Aceitera, 267.
- Acero inoxidable, limpieza de, 484.
- Acetanilida, 189.

- Acetato,  
  plomo, 311.  
  potásico, 224.  
  sódico, 224.  
  vinilo, 315.  
Acetilcolinesterasa, 547.  
  inhibidores de, 548.  
Acetona, 325, 368, 423.  
Acetonitrilo, 328, 738.  
*Acevinho*, 293. Acibo,  
293.  
Aciclovir, 144, 148, 163.  
Acidificación urinaria, 74.  
Ácido(s),  
  2,3-dimecaptosuccínico, 628, 722.  
  acético, 215, 224, 515.  
  acetilsalicílico, 129, 767.  
  adípico, 224.  
  amanulínico, 247.  
  anhídrico, 224.  
  ascórbico, 137, 762.  
  aspártico, 219.  
  atrópico, 299.  
  baldriánico, 298.  
  barbitúrico, 95.  
  benzoico, 129, 214, 216, 224, 772.  
  bórico, 216.  
  butírico, 224.  
  cafetánico, 294.  
  caprílico, 224.  
  cáustico, 515.  
  cianhídrico (AC), 205, 296, 545, 582, 610,  
    679, 686, 738.  
  ciclámico, 219.  
  cítrico, 215, 224, 296, 448.  
  clavulánico, 141, 152.  
  clorhídrico, 224, 474, 525, 677, 678,  
    691.  
  crisogánico, 304.  
  crotónico, 315.  
  dicloroisocianúrico, 474.  
  dimercapto succínico, 642.  
  dimetilditiofosfórico, 807.  
  domoico, 212.  
  enalaprílico, 790.  
  folínico, 698.  
  fórmico, 216, 356.  
  fosfórico, 515, 578, 691.  
  fumárico, 224.  
  gálico, 215, 218.  
  gamma hidroxibutírico, 416.  
  gentísico, 130.  
  gentisúrico, 130.  
  glicólico, 319.  
  glutámico, 223.  
  hidrociánico, 610.  
  hipocloroso, 492.  
  iboténico, 235, 238.  
  iléxico, 294.  
  kinurénico, 213.  
  láctico, 215, 224.  
  málico, 224, 296.  
  metilcarbámico, 557, 812.  
  nalidixico, 157.  
  nicotínico, 136, 215, 224.  
  nitroso, 677.  
  okadaico, 212.  
  ortofosfórico, 220.  
  oxálico, 205, 458.  
  oxolínico, 157.  
  paraaminobenzoico, 173.  
  paraaminosalicílico, 143, 161.  
  parahidroxibenzoico, 214, 216.  
  propiónico, 215, 224.  
  prúsico, 303, 610.  
  quelidónico, 289.  
  retinoico, 319.  
  silícico, 691.  
  salicílico, 129, 767.  
  salicilúrico, 767.  
  sorbico, 216, 224.  
  stizolóbico, 238.  
  stizolobínico, 238.  
  succínico, 224, 296.  
  sulfámico, 476.  
  sulfúrico, 224, 515.  
  tartárico, 215, 224.  
  tióctico, 698.  
  tioglicólico, 313, 324.  
  tranexámico, 737.  
  trópico, 773.  
  ursólico, 294.  
  valérico, 576.  
  valproico, 768.  
Acidosis metabólica, 54.  
Acidulantes, 224.  
Aclaramiento, 25.  
*Aclofenac*, 93.

- Acondicionadores del cabello, 316.  
Acrlonitrilo, 545, 738.  
Acrodinia, síndrome de, 636.  
*Actaea rubrea*, 288.  
*Actaea spicata*, 299.  
*Actinio equina*, 276.  
Actinias, 276.  
Acumulación, 37.  
Adelfilla, 300.  
Adhesivos para prótesis dentales, 331.  
Aditivos alimentarios,  
  acidulantes,  
    ácido,  
      acético, 215.  
      cítrico, 215.  
      láctico, 215.  
      nicotínico, 215.  
      propiónico, 215.  
      tartárico, 215.  
  citrato potásico, 215.  
  propionato sódico, 215.  
  sal sódica del ácido láctico, 215.  
  tartrato,  
    potásico, 215.  
    sódico, 215.  
antioxidantes,  
  ácido gálico, 215.  
  BHT, 215.  
aromatizantes y potenciadores del sabor,  
  glutamato monosódico, 215.  
colorantes, tartracina, 215.  
conservantes, 214.  
  ácido benzoico, 214.  
  ácido para-hidroxibenzoico, 214.  
  benzoatos, 214.  
  colorantes, 215.  
  dietil dicarbonatos, 215.  
  dióxido de azufre, 214.  
  hexamina, 214.  
  metabisulfito de sodio, 214.  
  modificantes de textura, 215.  
  nitrosaminas, 214.  
  óxido de etileno, 215.  
  peróxido de hidrógeno, 215.  
  sulfitos, 214.  
modificantes de textura,  
  carragenos, 215.  
  EDTA cálcico-disódico, 215.  
  estearato de polioxi-etileno, 215.  
  glicerol, 215.  
  goma arábiga, 215.  
  manitol, 215.  
  sorbitol, 215.  
  traganato, 215.  
Adraganto, 221.  
Adrenalina, 699.  
Adsorción, 81.  
Aero Red®, 720.  
Aeromonas, 199.  
Aflatoxicol, 203.  
Aflatoxinas,  
  adenomatosis pulmonar, 203.  
  carcinoma,  
    de colon, 203.  
    hepatocelular, 203.  
  síndrome de Reye, 203.  
Agar-agar, 221.  
Agaricus, 236, 254.  
Agente(s),  
  azul, 692.  
  de control de motines, 595.  
  lacrimógenos, 595.  
  emulsionantes, 220.  
  espesantes-gelificantes, 221.  
  estabilizantes, 221.  
  G, 686.  
  incendiario, 691.  
  naranja. 580, 692.  
  neurotóxicos, 686.  
  químicos sanitarios, 218.  
  sanitarios iodóforos, 218.  
  tóxicos, 676.  
  VX, 686.  
Agin, 297.  
Agina, 297.  
Agresivos,  
  químicos básicos, 676.  
  agentes tóxicos, 676.  
  asfixiantes, 676.  
  hemotóxicos, 679.  
  neurotóxicos, 686.  
  sofocantes, 676.  
  vesicantes, 681.  
químicos bélicos,  
  agentes incapacitantes, 690.  
  agentes neutralizantes, 689.  
  estornudatorios, 690.  
  lacrimógenos, 690.

- vomitivos, 690.
- atropinización, 688.
- oximas, 688.
- Agriaz, 295.
- Agrifolio, 293.
- Agua,
  - de colonia, 324.
  - de Javel, 491.
  - de laurel-cerezo, 610.
  - fuerte, 474.
  - oxigenada, 497, 530.
- Águila dorada, 409.
- Akakabi-bye*, 202.
- Akinetón®, 709.
- Alaclor, 570.
- Alacrán, 269.
  - buthus occitanus*, 269.
- ALA,
  - D, 640.
  - U, 641.
- Albendazol, 146, 172.
- Albeña, 301.
- Albúmina, 700.
- Albuterol, 755.
- Alcalinización urinaria, 73
- Alcaloides, 285.
  - pirrolizidínicos, 205.
  - tropánicos, 296.
- Alcohol(es),
  - alifáticos, 372.
  - bencilico, 365.
  - cerílico, 300.
  - etílico, 335.
    - cetoacidosis alcohólica, 350, 355.
    - clínica, 357.
    - delirium tremens*, 355.
    - diagnóstico, 358. dosis tóxica, 357.
    - intoxicación crónica, 349.
    - intoxicación patológica, 350.
    - proctocolitis, 351, 355.
    - rabdomiólisis alcohólica aguda, 351, 355.
    - síndrome de abstinencia, 352, 355.
    - toxicocinética, 356.
    - toxicodinámica, 357.
    - tratamiento, 359.
- isopropílico, 362.
  - clínica, 363.
  - toxicocinética, 362.
  - tratamiento, 364.
- polihídricos, 219.
- polivinílico, 315.
- Alcoholemia, 16, 344.
- Aldehído cinámico, 329.
- Aldicarb, 557.
- Aldrín, 559.
- Aletrina, 564.
- Aleudrina, 739.
- Alezuri, 305.
- Alfa-hidroxiácidos, 319.
- Alfa-metiltfantil, 415.
- Alfametrina, 564.
- Alfa-tocoferol, 219.
- Alfeña, 301.
- Alfesera, 289.
- Algas azules, 207.
- Alginato de propilenglicol, 220.
- Alginatos, 221.
- Alheña, 301.
- Aliguer, 298.
- Aligustre, 301.
- Alilisocianato, 205, 222.
- Alimemazina, 768.
- Aliso, 296.
  - negro, 293.
- Almidón, 81.
  - de maíz, 322.
- Almortas, harina de, 205.
- Almuérdago, 305.
- Alprazolam, 99, 769
- Alprenolol, 102.
- Alquilbenceno sulfonatos, 438.
- Alquiléter sulfatas, 438.
- Alucinógenos, 420.
- Aluminato tricálcico, 528.
- Aluminio, 219, 622.
  - Camelúa sinensis*, 188.
  - clínica,
    - intoxicación aguda, 623.
    - intoxicación crónica, 624.
  - enfermedad de Alzheimer, 188.
  - esclerosis lateral amiotrófica, 188.
  - jabón de, 692.
  - limpieza de, 484.
  - manganeso, 188.
  - toxicocinética, 622.
  - toxicodinámica, 623.
  - tratamiento, 625.

- Aluminoferrito tetracálcico, 528.  
Amanina, 247.  
Amanita, 234.  
    alba, 247.  
    cothurnata, 238.  
    genmata, 238, 247.  
    muscarda, 234.  
    muscaria, 237-238.  
    pantherina, 238-239.  
    phalhides, 247, 698.  
    próxima, 247.  
    rubescens, 243.  
    virosa, 247.  
Amanitinas, 235, 247.  
Amantadina, 144, 148, 164.  
Amanulina, 247.  
Amaranto, 219.  
Amatoxinas, 247.  
    mecanismo de acción, 249.  
    toxicocinética, 248.  
*Ambystoma punctatum*, 211.  
Amidinohidrazona, 548, 567.  
Amigdalina, 610.  
Aminas biógenas,  
    cadaverina, 186.  
    espermidina, 186.  
    histamina, 186.  
    leucomainas, 186.  
    ptomainas, 186.  
    putrescina, 186.  
    tiamina, 186.  
    triptamina, 186.  
Aminocarbámico, 557.  
Aminofenoles, 311.  
Aminoglucósidos, 142.  
Aminopirina, 93.  
Amitraz, 568.  
Amitriptilina, 90, 770.  
Amobarbital, 95.  
Amoniaco, 311, 436, 479.  
    anhidro, 479.  
Amoxapina, 771.  
*Ampelopsis quinquefolio*, 302.  
Ampicilina, 141.  
Amrinona, 771.  
Andora, 298.  
*Androctonus australis*, 269.  
Andura, 304.  
Anémonas de mar, 276.  
*Anemonia sulculata*, 276.  
Anestésicos locales, 173, 331.  
Anéxate®, 101, 732.  
Anfetamina(s), 406, 772.  
    intoxicación,  
        aguda, 408.  
        crónica, 408.  
    síndrome de abstinencia, 408.  
    toxicocinética, 407.  
    toxicodinámica, 407.  
    tratamiento, 409.  
Anfibios, 275.  
Anfotericina Beta, 145, 149, 168.  
Anguidina, 204.  
Anguila-morena, intoxicación por, 209.  
Anhídrido maleico, 315.  
*Anisakiasis*, 197.  
*Anisakis*,  
    lumbricoides, 225.  
    simplex, 194, 199.  
Anorza, 289.  
Antagonistas del calcio, 87.  
Antiangorígenos, 315.  
Antiarrítmico(s),  
    clase II, 102.  
    clase Ia, 112, 128.  
Antibióticos, 140.  
    beta-lactámicos, 151.  
    quinolonas, 157.  
Anticalcáreos, 478.  
*Anticholium*®, 731.  
Anticoagulantes, 585.  
    clínica, 587.  
    datos de laboratorio, 587.  
    toxicocinética, 586.  
    toxicodinámica, 586.  
    tratamiento, 587.  
Anticolinérgicos, efectos, 90.  
Anticonceptivos, 88.  
Anticuerpos antidigital, 701.  
Antidepresivos tricíclicos, 89.  
Antídotos químicos, 82.  
Antifúngicos, 145, 149, 168.  
Antigripales, 164.  
Antiherpéticos, 162.  
Antihistamínicos, 91.  
Antiinflamatorios no esteroideos, 93.  
Antimicrobianos, 140.  
Antimonio, 188.

- Antioxidantes, 215, 218.  
 Antiparasitarios, 146, 170.  
 Antirretrovirales, 165.  
     inhibidores de las proteasas, 167.  
     inhibidores de la retrotranscriptasa, 165.  
*Antiscorpion venom* serum, 270, 757.  
 Antitoxina,  
     botulínica, 703.  
     trivalente ABE, 196.  
 Antitranspirantes, 321.  
 Antivirales, 144, 148, 162.  
 Antivitamina K, 585.  
 Antocianina, 304.  
 Antranilato de cinamilo, 222.  
 Antú, 582.  
 Anyura, 304.  
 Apamina, 268.  
 Apo, 275.  
 Apomahatsa, 297.  
 Apomorfina, 57, 704.  
 Apresto, 460.  
 Aquifolio, 293.  
 Arácnidos, 269.  
 Aracnoidismo necrótico, 273.  
 Arándano, 299.  
 Aranya blanca, 277.  
 Aranya capruda, 277.  
 Aranyo, 277.  
 Araña buzo, 271.  
     *argyroneta aquatica*, 271.  
     de cabeza negra, 278.  
     de jardín, 271.  
     *epeira diadematus*, 271.  
     de la bodega, 271.  
     de los rincones, 271.  
     *loxoxceles rufescens*, 271.  
     de mar, 277.  
     doméstica, 271.  
     *tegenaria domestica*, 271.  
     marrón, 271.  
     viuda negra, 271.  
     *segestria sexoculata*, 271.  
 Árbol,  
     del rosario, 286-287.  
     frío, 300.  
     *mada-rikatu*, 293.  
*Arbore-da-rabia*, 293.  
*Arbore-de-serpe*, 293.  
*Arbre*,  
     *de mal fruit*, 293.  
     *de vise*, 293.  
*Arbustu-arunta*, 301.  
 Arcillas intercambiadoras de cationes, 81.  
 Arfuelle, 305.  
*Argyroneta aquatica*, 271.  
 Arieo, 277.  
 Arilesilamina, 415.  
 Ario, 292.  
*Arkasahatsa*, 295.  
*Amikacina*, 152.  
 Aro manchado, 288.  
 Aroína, 288.  
 Aromatizantes, 221.  
*Arpergillus*,  
     *flavus*, 203.  
     *niger*, 203.  
     *nomius*, 203.  
     *parasiticus*, 203.  
     *ruber*, 203.  
 Arraclán, 293.  
 Arraclón, 304.  
 Arrayán,  
     morisco, 295.  
     salvaje, 295.  
 Arrubi, 275.  
 Arsenamina, 680.  
 Arsenicales, 683.  
 Arsénico, 548, 582.  
     clínica, 626.  
         intoxicación, aguda, 627.  
         crónica, 627.  
         sobreadaguda, 627.  
     toxicocinética, 626.  
     toxicodinámica, 626.  
     tratamiento, 628.  
         ácido 2,3-dimecaptosuccínico, 628.  
         dimercaprol, 628.  
         penicilamina, 628.  
 Arsina, AsH<sub>3</sub>, 627, 680.  
 Artijol, 295. Artrópodos, 267.  
*Arum*,  
     *italicum*, 288.  
     *maculatum*, 288.  
*Ascomycetes*, 244.  
 Ascorbato,  
     calcico, 137.



- sódico, 137.  
Asparagina, 289.  
Aspartamo, 219.  
*Aspergillus*,  
  *flavus*, 202.  
  *nidulans*, 202.  
  *ochraceus*, 204.  
    nefropatía intersticial crónica, 204.  
    ocratoxinas, 204.  
  *oryzae*, 201.  
  *rugosus*, 202.  
  *versicolor*, 202.  
Asta-mats, 289, 297.  
Astemizol, 92.  
*Astragalus gummifer*, 220.  
Astruc, 291.  
Atenolol, 102.  
Atrazina, 570.  
Atropa belladona, 299.  
Atropina, 554, 704, 773.  
Atropinesterasa, 299.  
Atropinización, 688, 705.  
Aucubina, 252.  
  *Aucuba japonica*, 252.  
Auki, 305.  
Autopsia judicial, 4.  
Auxina, 580.  
Avellanillo, 304.  
Avermectina BI, 567.  
Avermectina beta, 548.  
Avernuntztxo, 292.  
Avispa,  
  común, 267.  
  *vespa vulgaris*, 267.  
  *roja*, 267.  
  *vespula rufa*, 267.  
Avispón, 267.  
  *vespa crabo*, 267.  
Azalea, 206.  
Azarollera borde, 296.  
Azatioprina, 810.  
Azederach, 295.  
Azinfos, 549.  
Azitromicina, 142.  
Azorubina, 219.  
Azotiprita, 681.  
AZT, 165.  
Aztreonam, 151.  
Azúcar de maná, 221.  
Azufre, 548.  
Azufre precipitado, 311.  
Azul,  
  de metileno, 706.  
  de Prusia (ferrocianuro férrico), 81, 644,  
    730.  
  plateado, 219.  
  ultramar, 219.  
  
*Bacillus cereus*, 193.  
Baeocistina, 240.  
BAL®, 82, 637, 739.  
Baladre, 291.  
Barba de cabra, 299.  
  roja, 288.  
Barbadejo, 298.  
Barbatijo, 298.  
Barbital, 95.  
Barbitúricos, 95.  
  efectos secundarios, 97.  
  reacciones paradójicas, 97.  
  toxicidad crónica, 97.  
  síndrome de abstinencia, 97.  
Bario, 582  
Barrete de padre, 293.  
*Barretets de capella*, 293.  
*Barretets vermells*, 293.  
Basaerramu, 293.  
Basandura, 304.  
Basarrayana, 295.  
*Basoetako-atxanrra*, 294.  
Baterías en miniatura, 637.  
Bayas, 287.  
Bebidas gaseosas, toxiinfecciones, 195.  
Beladar, 299.  
Belaiki, 299.  
*Belarri makala*, 305.  
Belchalea, 301.  
Belcho, 292.  
Belladama, 299.  
Belladona, 299.  
Belladonina, 299.  
Benadon®, 750.  
Benadryl®, 719.  
Bencidamida, 93.  
Bencina, 599.  
Bendiocarb, 557.  
Benerva», 760.

- Benomilo, 572.  
 Benoxapofen, 93.  
 Bentazepam, 773.  
 Bentonita, 707.  
 Benzalacetona, 587.  
 Benzoatos, 214.  
 Benzodiacepinas, 99.  
     tratamiento antidótico, 101.  
 Benzofenonas, 320.  
 Benzoilecgonina, 398, 785.  
 Benzoquinona, 572.  
 Beriberi cardíaco, 201.  
 Bermigarcía, 294.  
 Besurt, 296.  
 Betabloqueantes, 102.  
     arritmias, 104.  
     intoxicación por, 734.  
 Betaína, 437.  
 Beta-lactámicos, 141, 151.  
 BHT, 215, 218.  
 Bicalutamida, 774.  
 Bicarbonato sódico, 707.  
 Bieiteiro, 304.  
 Biezo, 304.  
 Bigordo, 294.  
 Binteiro, 304.  
 Biñorría, 301-302.  
 Bioaletrina, 564.  
 Biodisponibilidad, 26.  
     efecto primer paso hepático, 26.  
 Biotransformación, 37.  
     procesos de, 40.  
 Bipirideno, 709.  
 Bipiridilos cuaternarios, 570.  
 Bisditiocarbamatos, 572.  
 Biska, 305.  
 Blanqueantes,  
     a base de hipocloritos, 455, 491.  
     a base de liberadores de oxígeno, 455.  
     a base de perboratos, 498.  
     a base de peróxido de hidrógeno, 497.  
     de ropa blanca, 455.  
     de ropa de color, 455.  
     ópticos, 437.  
 BLEVE, 659.  
 BLV (Valores Límites Biológicos), 28.  
*Body,*  
     *packers,* 399, 401, 741.  
     *stuffers,* 401.  
*Boix grevol,* 293.  
 Bola de nieve, 298, 305.  
 Boleros, 401.  
*Boles de neu,* 298.  
*Boletus,* 236-237.  
     *lividus,* 242.  
 Bomba fumígena, 691.  
 Bombas de humo, 691.  
*Bombus hortorum,* 267.  
 Bonete,  
     de crego, 293.  
     de preste, 293.  
 Bonetero, 293.  
 Bonetillo, 293.  
 Bonets, 293.  
 Borato(s), 216  
     fenilmercúrico, 322.  
     sódico, 314, 498.  
 Borrachera por setas, 238.  
 Botulismo, 195, 390.  
     alimentario, 196.  
     antitoxina trivalente ABE, 196.  
     contaminación bacteriana de las heridas,  
         196.  
     infantil, 196.  
 Brevetoxinas, 210.  
 Brillantina, 315.  
 Brillo de uñas, 326.  
 Briocinina, 289.  
 Brionia, 289.  
     blanca, 300.  
     negra, 297.  
 Brionidina, 289, 300.  
 Brionina, 289, 300.  
 Briostesinas, 300.  
 Brodifacoum, 585-586.  
 Bromacetofenona, 690.  
 Bromadiolona, 585-586.  
 Bromato,  
     de potasio, 313-314.  
     de sodio, 313.  
 Bromazepam, 775.  
 Bromobenceno, 317.  
 Bromocriptina, 104.  
 Bromofos, 549.  
 Bromuro,  
     de hidrógeno, 314.  
     de metilo, 582.  
 Bronceadores, 320.

- Brusco, 295.  
Bryonia,  
  alba, 300.  
  dioica, 289.  
Bufalaga, 291.  
Bufexamac, 93.  
Bufo,  
  -bufo, 275.  
  viridis, 275.  
Bufotalina, 275.  
Bufotenidina, 275.  
Bufotenina, 275.  
Bufotoxina, 275.  
Bufoviridina, 275.  
Bupivacaína, 174.  
Buprenorfina, 388, 395.  
Burton, ribete de, 639.  
Buspirona, 775.  
Butalbital, 95.  
Butanona, 367.  
Butenoiida, 202.  
*Buthacus arenicola*, 269.  
*Buthus occitanus*, 269.  
Butibufen, 93.  
Butil-acetato, 325.  
Butilcellosolve, 380.  
Butilhidroxianisol, 214.  
Butilhidroxitolueno, 214.  
  quinona, 218.  
Butirofenonas, 122.  
Butobarbital, 95.  
Butóxido de piperonilo, 548, 567.
- Cabeceira de raposa, 289.  
Cabello, productos para el, 311.  
Cabracho, 279.  
  *scorpaena scorpa*, 279.  
Cadaverina, 186.  
Cadmio, 187.  
  clínica,  
    intoxicación aguda, 629.  
    intoxicación crónica, 629.  
  fuentes de exposición, 628.  
  síndrome de itai-itai, 187.  
  toxicocinética, 628.  
  toxicodinámica, 628.  
  tratamiento, 630.  
Cafeína, 105.  
Caífto, 289.  
Calapet, 275.  
Calcio-antagonistas, intoxicación por, 734.  
Calomelano, 319.  
Cámaras hiperbáricas, 614.  
Cambró, 303.  
*Camelia sinensis*, 105, 188.  
Cámen, 304.  
*Carnpylobacter*,  
  *jejuni*, 193.  
  *perfringens*, 193.  
Candiles, 288.  
Canfenos, 605.  
Cannabinoles, 417, 419.  
Cannabis,  
  efectos clínicos, 417.  
  intoxicación aguda, 418.  
  sativa, 417.  
  toxicocinética, 417.  
  tratamiento, 419.  
Canrenona, 315.  
Cantárida, 267.  
Cañilero, 304.  
Capio, 295.  
*Coprinus atramentarius*, 242.  
Capsaicina, 222.  
Captafol, 572.  
Captan, 572.  
Capurrio, 296.  
Caputre, 296.  
Caputrio, 296.  
Carabela portuguesa, 276.  
  *phy salia physaia*, 276.  
Carbadox, 191.  
Carbamatos, 571.  
Carbamazepina, 106, 777.  
Carbámicos, insecticidas, 557.  
Carbamilación, 558.  
Carbapenems, 131.  
Carbaril, 557.  
Carbasina, 289.  
Carbencilina, 141.  
Carbofuran, 557.  
Carbón activado, 64, 74, 709.  
Carbonato(s), 436.  
  de calcio, 219.  
  de magnesio, 217.  
  ferroso, 119.

- Carboxihemoglobina, 593.  
Carboximetilcelulosa, 221.  
Carboxipenicilinas, 148.  
Carburo de silicio, 691.  
Cardón, 293.  
Cardonera, 293.  
Carotenoides, 219.  
Carpoforo, 231.  
Carragenos, 215, 220.  
Carraghen, 220.  
Carraleja, 267.  
Carriolade cavall, 297.  
Camba, 221.  
Casco mari, 293.  
Catalizadores, 188.  
Catártico(s), 66, 740.  
Caucereixo, 296.  
Cáusticos, 501.  
    ácidos, 515.  
        clínica, 516.  
        contacto cutáneo, 525.  
        contacto ocular, 526.  
        diagnóstico, 517.  
        inhalación, 524.  
        toxicodinámica, 515.  
        tratamiento, 518.  
    álcalis, 501.  
        clínica, 504.  
        contacto cutáneo, 525.  
        contacto ocular, 526.  
        diagnóstico, 505.  
        ingestión, 504.  
        inhalación, 524.  
        toxicodinámica, 502.  
        tratamiento, 507.  
    ingesta, tratamiento quirúrgico, 537.  
*Cavity stuffers*, 402.  
Cebro, 293.  
Cefaclor, 141.  
Cefadroxil, 141.  
Cefalexina, 141.  
Cefalina, 738.  
Cefaloridina, 150.  
Cefalosporinas, 141, 150.  
Cefamandol, 150.  
Cefaperazona, 141.  
Cefixima, 141.  
Cefoperazona, 150.  
Cefradina, 141.  
Ceftriaxona, 141.  
Cefuroxima axetil, 141.  
Celentéreos, 276.  
Cellosolve, 380.  
Celulosa cristalina, 217.  
Celupan®, 745.  
Cemento, 528.  
Centella asiática, 319.  
Centramina®, 413.  
Centro antitóxico, 19.  
*Centruroides nigrescens*, 269.  
Ceñidero, 289. Cera(s),  
    emulsionadas, 465.  
    lavíceras, 465.  
    para suelos de madera, 468.  
    para suelos duros, 465.  
Cerecillo de Europa, 294.  
Certificado de defunción, 4.  
Cervellón, 296.  
Cerviespina, 303.  
Cesio, 730.  
Cetirizina, 801.  
Cetoacidosis alcohólica, 350, 355.  
Cetona-propano, 368.  
Cetonas, 366.  
Chaconina, 205.  
Champiñón silvestre, 254.  
Champúes, 316.  
    antiparasitarios, 316.  
    componentes antiseborrea, 316.  
    de selenio, 316.  
    productos anticasca, 316.  
    sustancias,  
        queratolíticas, 316.  
        queratoplásticas, 316.  
Chavos, 304.  
Chicle de nicotina, 823.  
China white, 415.  
Chinches, 267.  
Chopera, 304.  
Choriu, 301.  
*Chrondrus crispus*, 220.  
*Chrysaora hpsoscella*, 276.  
Chuchamel, 294.  
Cialotrina, 564.  
Cianazina, 570.  
Cianhídrico, 291.  
Cianocobalamina, 738.

- Cianuro, 610, 679, 738, 778.  
  calcico, 610, 778.  
  clínica, 611.  
    forma aguda, 611.  
    forma crónica, 612.  
    forma sobreaguda, 611.  
    forma subaguda, 612.  
  de mercurio, 610.  
  dosis letal, 611.  
  mecanismo de acción, 610.  
  potásico, 610, 778.  
  sódico, 610, 778.  
  tratamiento, 612.
- Cibro, 293.
- Cicasina, 206.
- Ciclamatos, 213.
- Ciclodienos clorados, 559.
- Ciclohexamina, 219.
- Ciclohexano, 559.
- Cicloheximida, 572.
- Ciclopirrolonas, 842.
- Cicutá (*Conium maculatum*), 206.
- Ciempién doméstico, *scutigera coleoptrata*, 274.
- Cifenotrina, 564.
- Cigarrillo(s), 823.  
  mentolados, 222.
- Ciguatera, 207.
- Ciguatoxina, 207.
- Cinamatos, 320.
- Cinamono, 295.
- Cinconismo, 171.
- Cineol, 301.
- Cinerinal, 564.
- Ciodrin, 555.
- Cipermetrina, 564.
- Ciproheptadina, 92.
- Cirerer de Betlem, 295.
- Cisaprida, 779. Citrato,  
  amónico férrico, 118.  
  de zinc, 329.  
  potásico, 215, 224.
- Citreoviridina, 201.
- Citrinina, 202.
- Claritromicina, 142.
- Clavaria, 236.
- Clenbuterol, 192.
- Clindamicina, 142, 156.
- Clitocybe*, 236-237.  
  clavipes, 242.
- Clobazam, 780.
- Clofazimina, 147, 161.
- Clomipramina, 780.
- Clonazepam, 100.
- Clonidina, 397, 781.
- Cloracepato, 99, 782.
- Cloralosa, 582.
- Cloranfenicol, 142, 154.  
  síndrome gris del recién nacido, 154.
- Clorato potásico, 571.
- Clordano, 559.
- Clordecona, 560.
- Clordiazepam, 100.
- Clordiazepóxido, 783.
- Clorfenvinfos, 549.
- Clorhexidina, 108.
- Clorina, 218.
- Clormequat, 570. Cloro, 676.  
  gaseoso, 492, 676.
- Cloroacetofenona, 690.
- Clorobencenos, 572.
- Clorobencilato, 559.
- Clorobencilideno malononitrilo, 690.
- Clorocianógeno (CK), 681.
- Clorofacinona, 585-586.
- Cloropicrina, 545, 582, 597, 677, 690.
- Cloroquina, 146, 171.
- Clorpirifos, 546.
- Clorpromazina, 122, 711, 783.
- Clorprotixeno, 122. Cloruro,  
  amónico, 691, 711.  
  de arsina, 683.  
  de cianógeno (CK), 678.  
  de cobre, 312.  
  de mercurio, 319.  
  de metiltionina, 706.  
  de plomo, 638.  
  de pralidoxima, 555, 688, 752.  
  férrico, 118.  
  ferroso, 118.  
  mercúrico, 635.  
  mercurioso, 319.
- Clostridium*,  
  *botulinum*, 185, 194, 199.  
  *fautyricum*, 185.

- difficile*, 140.  
*jejuni*, 198.  
*nigrificans*, 185.  
*perfringens*, 198.  
*thermosaccharolyticum*, 185.
- Cloxacilina, 141.  
 Cnidarios, 276.  
 Cobalto, 311.  
 Cobra, 260.  
 Cobre, 234,311.  
 Cocaetileno, 400.  
 Cocaína, 397, 785.  
   análisis toxicológicos, 400.  
   base, 398.  
   clorhidrato, 398.  
   en escamas, 398.  
   intoxicación aguda, 399.  
   rock, 398.  
   síndrome de abstinencia, 401.  
   toxicodinámica, 399.  
   tratamiento, 400.  
 Cóctel Molotov, 692.  
 Codeína, 388, 785.  
 Código,  
   Alimentario Español, 213.  
   del diamante, 653.  
   Europeo, 654.  
   HAZCHEM, 653, 656.  
   NFPA, 653, 657.  
   Penal, 4.  
 Coeficiente de etiloxidación, 348.  
 Colas, 423.  
 Colchicina, 109, 786.  
 Colecalciferol, 583.  
   vitamina D<sub>3</sub>, 138.  
 Coleópteros, 267.  
 Colestipol, 81.  
 Colestiramina, 81.  
 Cólico saturnino, 639, 642.  
 Colillas de cigarro, 823.  
 Colinesterasa,  
   intraeritrocitaria, 553.  
   sérica, 553, 712.  
 Colistina, 142, 157.  
 Colonia, agua de, 324.  
 Colorantes, 215, 219.  
 Comburentes, 692.  
 Compuestos,  
   antiarrugas, 318.  
   hormonales, 191.  
   dietilestireol, 191.  
   progestágenos, 191.  
   testosterona, 191.  
   organometálicos, 621.  
 Concentración hemática, 26.  
 Congoira, 289.  
*Conium maculatum* (cicuta), 206.  
 Conservantes, 214-216.  
   de la carne, 216.  
   de la leche, 530.  
   de la sal, 217.  
   del azúcar, 217.  
 Contaminación,  
   bacteriana de las heridas, 196.  
   cutánea, 70.  
   ocular, 71.  
*Contrathion*, 555, 751.  
 Control de motines, 596.  
 Convalamarina, 289.  
 Convalaria, 289.  
 Convalarina, 289.  
 Convalatoxina, 289.  
*Conuallaria majalis*, 289.  
 Convulsiones, 54.  
 Coprina, 235, 242.  
 Coriamirtina, 290.  
*Cortaria myrtifolia*, 286, 290.  
 Coriarina, 291.  
 Cornabais, 296.  
 Cornapuz, 301.  
 Cornejo, 300.  
 Cornogodinho, 296.  
 Cornus sanguínea, 300.  
 Corpúsculos,  
   de Negri, 280.  
   de Volpino, 280.  
 Correctores de máquina, 423.  
 Corticosteroides, 713.  
 Cortinarina, 245.  
*Cortinarius*, 234.  
   *gentilis*, 245.  
   *limonius*, 245.  
   *orellanus*, 245.  
   *speciosissimus*, 245.  
   *splendens*, 245.  
*Coscoll del vasc*, 293.  
 Cosméticos, 309.  
   compuestos antiarrugas, 318.

- faciales, 322.  
fórmulas antiestrias, 319.  
loción para bebés, 319.  
productos anticelulíticos, 319.  
Cotinina, 823.  
*Cotoneaster*,  
  *congestus*, 291.  
  *horizontalis*, 291.  
  *hybridus*, 291.  
  *integerrimus*, 291.  
  *melanocarpus*, 291.  
  *proecox*, 291.  
Cotrimoxazol, 147, 159.  
Crack, 398.  
Crebol, 293. Cremas,  
  antiarrugas, 318.  
  anticelulíticas, 318.  
  antiestrias, 318.  
  antisolares, 320.  
  clarificantes, 318.  
  de descamación, 322.  
  desmaquillantes, 322.  
  hidratantes, 318.  
  limpiadoras, 318.  
Creosota, 572.  
Creutzfeldt-Jacob, síndrome de, 197.  
Crio fluorano, 423.  
Crisantemo, 564.  
Crisofanol, 304.  
Cristalizadores de suelos duros, 466.  
Cromo,  
  clínica, 631.  
    intoxicación aguda, 631  
    intoxicación crónica, 632.  
  toxicocinética, 631.  
  toxicodinámica, 631.  
  tratamiento, 632.  
Cugat, 288.  
Culebra,  
  acuática de collar, 260.  
  bastarda, 260.  
  de cogulla, 260.  
Culeros, 401.  
*Culex pipiens*, 267.  
Cumacloro, 585.  
Cumafeno, 585.  
Cumafos, 549.  
Cumarina, 222, 292.  
Cumatetralilo, 585.  
Cumeno, 585.  
Cupripen, 749.  
Curcumina, 219.  
Cuscohigrina, 299.  
*Cyanide antidote*,  
  *kit*, 614, 714.  
  *package*, 614, 715, 761.  
Cyclone B, 679.  
Dafnetoxina, 292, 300.  
Dafnina, 292, 300.  
Dafnitina, 300.  
Dalapón, 570.  
*Daphne*,  
  *gnidium*, 291.  
  *laureola*, 300.  
  *mezereum*, 292.  
  *olea*, 292.  
Dapsona, 143, 161.  
Dazomet, 572.  
ddC, 166.  
DDD, 559.  
ddL, 166.  
DDT, 559.  
Decolorantes capilares, 312.  
Deferroxamina, 82, 717.  
  test de provocación, 119.  
Dehidroementina, 170.  
Delirio atropínico, 555.  
*Delirium tremens*, 352, 355.  
Deltametrina, 564.  
Demeclociclina, 154.  
Demeton, 549.  
Dentífricos, 328.  
Depilatorios, 324.  
Depuración metabólica, 25.  
Derivados arsenicales, 191.  
Desatascadores de cañerías, 478.  
Descomposición oxidativa, 81.  
Desengrasantes, 479.  
Desferin®, 120, 717.  
Deshabitación, 745.  
Deshidroxiacetona, 320.  
Desinfectantes, 464.  
  del WC, 474.  
  yodados, 110.  
Desipramina, 90, 787.

- Desmetilfluoxetina, 796.  
Desmetilsertralina, 834.  
Desmetilvenlafaxina, 838.  
Desodorantes, 321.  
Destilados del petróleo, 598.  
Detergentes,  
    de limpieza, 436.  
    de ropa, 450.  
        aditivos blanqueantes, 455.  
        apresto, 460.  
        de fibras delicadas, 450.  
        lavado a mano, 451.  
        lavado en lavadora, 452.  
        productos para el prelavado, 454.  
        quitamanchas, 456.  
        quitaóxidos, 458.  
        suavizantes, 455.  
Deterlejías, 493.  
Dexametasona (Decadran®), 714.  
Diacetoxiscirpenol, 202.  
Diálisis,  
    lipídica, 80.  
    peritoneal, 78.  
Diazepam, 99, 718, 788.  
Diazinas, 572.  
Diazinón, 546.  
Dibromuro de etileno, 545.  
Dibutilftalatos, 568.  
Dicamba, 570.  
Dicarboximida, 583.  
Diclofenac, 93.  
Diclofentión, 550.  
Dicloraminas, 474, 494.  
Diclorfention, 546.  
Dicloricida, 562.  
Dicloridifeniletano, 559.  
Dicloruro de obidoxima, 689.  
Diclorvos, 548.  
Dicofol, 559.  
Didanosina, 144, 148, 166.  
Dideoxicitidina, 166.  
Dideoxinosina, 166.  
Dieldrin, 559.  
Dietilamida, 420.  
    del ácido lisérgico, 420.  
Dietildicarbonatos, 215, 217.  
Dietilditiocarbamato, 644.  
Dietilenglicol, 378.  
Dietilestilbestrol, 191.  
Dietilfosfatos, 555.  
Dietilaminopentaacetato calcico trisódico (DTPA), 724.  
Dietiltoluamida, 568.  
Difacinona, 585-586.  
Difenacoum, 585.  
Difenadiona, 585.  
Difenhidramina, 92, 719.  
Difenilcianoarsina (DC), 690.  
Difenilcloroarsina (DA), 690.  
Difenilos,  
    polibromados, 189.  
    policlorados, 199.  
Difenol, 545.  
Difenoxilato, 390, 395.  
Difenzoquat, 570.  
Difetialona, 582, 585, 586.  
Difosfatos, 220.  
Difusión pasiva, 29.  
*Digitalis antidote*, 701.  
*Digitalis purpurea*, 290.  
Digtoxina, 701.  
Digoxina, 701, 789.  
Dihidrocumarina, 292.  
Dihidroxicumarina, 300.  
Dihidroxi-etoxiacético, 379.  
Diisocianato de tolueno (DIT), 608.  
Diltiazem, 87.  
Dilución, 80.  
Dimefox, 555.  
Dimenhidrinato, 92.  
Dimercaprol, 628, 641, 719.  
Dimetanfenol, 721.  
Dimeticona, 720.  
Dimetilan, 557.  
Dimetilcarbonatos, 217.  
Dimetilcetona, 368.  
Dimetilftalatos, 568.  
Dimetilpolisiloxano, 217.  
Dimetoato, 549, 551.  
Dinitroresol, 570.  
Dinitroortocresol, 545.  
Dinocap, 572.  
Dinofisostoxina-1, 212.  
Dinoflagelado, 207.  
*Dinophysis*,  
    *acuminata*, 212.  
    *acuta*, 212.  
    *fortü*, 212.



- mitra, 212.  
*norvegica*, 212.  
*rotundata*, 212.
- Dinorfinas, 389.
- Dinortriptilina, 770.
- Dinoseb, 570.
- Dioxacarbámico, 557.
- Dióxido,  
  de azufre, 214, 545.  
  de titanio, 219.
- Dioxinas, 580.
- Dipirona, 93.
- Dípteros, 267.
- Diquat, 570.
- Diquetopiperacinas, 222.
- Disolvente  
  de caucho, 599.  
  de Stoddard, 599.
- Disopiramida, 112.
- Distribución, volumen de, 35.
- Disulfatón, 549.
- Ditiocarbamatos, 569.
- Ditripentant®, 724.
- Diuresis neutra, 73.
- Diuron, 570.
- DMSA (ácido 2,3-dimercaptosuccínico, succímero), 722.
- D-N-metilpseudoefedrina, 293.
- D-nor-pseudoefedrina, 293.
- Dobutamina, 723.
- Dobutrex®, 723.
- Doce-amarga, 296.
- Dolcamara, 296.
- Dolcarnel, 294.
- Donepezilo, 113.
- Dopamina, 723.
- Dorosti, 293.
- Dosis,  
  letal (DL), 26.  
    50 (DL50), 26  
    baja, 26.  
    mínima (DLm), 26.  
  terapéutica, 26.  
  tóxica, 26.
- Doxepina, 790.
- Doxiciclina, 142.
- Doxilamina, 93. D-penicilamina, 642, 749.
- D-pseudoefedrina, 293.
- Drago, 277.
- Dragones marinos, 277.
- Drogas,  
  de síntesis, 405.  
    intoxicación aguda, 411.  
    intoxicación crónica, 412.  
  toxicocinética, 410.  
  toxicodinámica, 410.  
  tratamiento, 413.
- Droxicam, 93.
- Drupas, 287.
- DTPA (Dietilenaminopentaacetato calcico trisódico), 724.
- Dulcamara, 296.
- Dulce amarga, 296.
- Dulcina, 296.
- E. coli*, 198.  
  enteroinvasiva, 193.  
  enterotoxigénica, 193.
- Ebul, 304.
- Ebulo, 304.
- Ecgonina, 785.
- Ecgonina metil ester*, 398.
- Echiichthys vipera*, 211.
- Edema cerebral, 54.
- Edetato dicobáltico, 715.
- EDTA, 436.  
  calcico disódico, 82, 215, 221, 630, 640, 641.  
  calcico sódico, 725.  
  dicobáltico, 82, 614, 725.
- Edulcorantes, 219.
- Efedra fina, 293.
- Efedrina, 297, 409.
- Elementos químicos, 619.
- Eliminación, 40.
- Elixires bucales, 329.
- Emboratxacabres*, 290.
- Emborrachacabras, 286, 290.
- Emesis, 56.
- Emetina, 170, 738.
- Emulsionantes, agentes, 220.
- Enalapril, 790.
- Encefalinas, 389.
- Encefalopatía,  
  aluminicadel dializado, 619.  
  de Wernicke, 760.

- espongiforme bovina, 197.  
 plúmbica, 639.  
 saturnina, 641.  
 Encerado de suelos de madera, 468.  
 Endalaharra, 295.  
 Endocaína, 174.  
 Endorfinas, 389.  
 Endosulfán, 559.  
 Endotal, 570.  
 Endrín, 560.  
 Endurecedores de uñas, 327.  
 Enfermedad(es),  
   de Alzheimer, 188.  
   de Itai-Itai, 630.  
   de Kashin-Beck, 201.  
   de Kwok, 223.  
   de las vacas locas, 197.  
   de Lyme, 274.  
   de Minamata, 636.  
   por arañazo de gato, 282.  
 Engo, 304.  
 Enolcarboxamida, 809.  
 Entoloma, 235.  
   *lividum*, 236.  
   *rhodopollum*, 236.  
   *vernum*, 236.  
 Enzo, 304.  
 Eosinofilia-mialgia, síndromes de, 190.  
*Epeira diademat*us, 271.  
*Ephedra*,  
   *distachya*, 292.  
   *major*, 293.  
   *nebrodensis*, 293.  
 Epinefrina, 699.  
 Epoxycarbamazepina, 777.  
 Epóxidos, 217.  
 Equinodermos, 277.  
 Equinoideos, 277. Erenoski, 292.  
 Eretismo mercurial, 636.  
 Ergocalciferol, vitamina D<sub>2</sub>, 138.  
 Ergotamina, tartrato de, 204.  
 Ergotismo, 204.  
   fuego de San Antonio, 204.  
 Eritromicina, 142, 156.  
 Eritrosina, 219.  
 Erizos de mar, 277.  
   equinodermos equinoideos, 277.  
 Erramo, 301.  
 Erratza, 295.  
 Errebedarr, 288.  
 Erreñotza, 301.  
 Ervacobra, 289.  
*Erva-de-sao-cristovao*, 304.  
*Erythroxylon coca*, 397.  
 Escila roja, 582.  
 Escilarosido, 583.  
 Esclerosis lateral amiotrófica, 188.  
 Escolopendra, 274.  
   *scolopendra*,  
     *cingulata*, 274.  
     *morsitans*, 274.  
 Escombroides, intoxicación, 206, 209.  
 Escopina, 299.  
 Escopolamina, 299, 791.  
 Escornacabra, 296.  
 Escorpénidos, 279.  
 Escorpión,  
   amarillo, 269.  
   *buthus occitanus*, 269.  
   *centruroides nigrescens*, 269.  
 Escorpiora, 279.  
   *scorpaena natata*, 279.  
 Escurcó, 260.  
 Escurpión, 277.  
 Esencia de pino, 605.  
 Esencia de trementina, 605.  
 Eserina (Fisostigmina), 731.  
 Esilar, 303.  
 Esilarra, 303.  
 Esmalte de uñas, 326.  
   bases fijadoras, 326.  
 Esmilagenina, 295.  
 Espárrago de cruz, 289.  
 Espermidina, 186.  
 Espesantes-gelificantes, agentes, 221.  
 Espina cervina, 303.  
*Espinha-sempre-verde*, 293-294.  
 Espino cerval, 303.  
 Espiramicina, 142.  
 Espuma de uretano, 608.  
 Espuma de baño, 317.  
 Estabilizantes, agentes, 221.  
 Estaquibotriotoxicosis, 204.  
 Estavudina, 144, 148, 167.  
 Estearato de polioxi-etileno, 215, 221.  
 Esterigmatocistina, 202.  
 Estricnina, 548, 582.

- Estrobano, 559.  
Estrógenos, 88.  
Etambutol, 143, 160.  
Etanol, 335, 727.  
    hígado, 338.  
    piel, 337.  
    riñón, 338.  
    sistema cardiovascular, 337.  
    sistema endocrino, 338.  
    sistema nervioso central, 338.  
        muerte, 340.  
        período, de coma, 340.  
        de confusión, 339.  
        de estupor, 339.  
        de euforia, 339.  
        de excitación, 339.  
        subclínico, 339.  
técnicas analíticas, 352.  
toxicocinética, 340.  
    absorción, 340.  
    distribución, 343.  
    excreción, 347.  
    metabolismo, 345.  
    tracto gastrointestinal, 337.  
    tratamiento, 354.  
Éter de petróleo, 599.  
Etil,  
    alcohol, 218.  
    acetato, 325.  
Etilen-bisditiocarbamatos, 569-570.  
Etilenclorhidrina, 217.  
Etilenglicol, 217, 373.  
    clínica, 374.  
    diagnóstico, 375.  
    toxicocinética, 373.  
    toxicodinámica, 374.  
    tratamiento, 376.  
Etiltenanfetamina, 413.  
Etiología médico-legal, 1.  
Etiquetas de peligro, 653.  
*Euonymus europaeus*, 293.  
*Euscorpius carpathicus*, 269.  
Evol, 304.  
Evonim, 293.  
Evonimina, 293.  
Evónimo, 293.  
Evonimus, 293.  
Exanguinotransfusión, 78.  
*Exkerra-ayena*, 294.  
Éxtasis, 409.  
    líquido, 416.  
    verde, 413.  
Extrapiramidalismos, 709.  
  
Fabismo, 205. Factor  
    citrovorum, 698.  
Faloidinas, 235.  
Falolisina, 247.  
Falotoxinas, 247.  
Falsa hormiga, 267.  
    *mutiUa europaea*, 267.  
Falso boje, 293.  
Famciclovir, 163.  
Fanconi, síndrome de, 154.  
Faneca brava, 277.  
Fanfur, 549.  
Farmacocinética, 25.  
Farmacodinámica, 25.  
Farnesol, 289.  
Felbamato, 792.  
Fenacetina, 114.  
Fenciclidina, 415, 420.  
Fenclozvos, 549.  
Fenilacetona, 772.  
Fenilbutazona, 93.  
Fenilefrina, 132.  
Feniletilamina, 409.  
Fenilpropanolamina, 132, 409.  
Fenindiona, 585.  
Fenitoína, 728.  
Fenitrotión, 554.  
Fenobarbital, 95, 729, 792.  
Fenoles, 218, 572.  
Fenopropfen, 93.  
Fenotiazinas, 122.  
Fenotrina, 564.  
Fenpropatrina, 564.  
Fensulfatión, 549.  
Fentanilo, 388, 415.  
Fentión, 546, 549.  
Fenvalerato, 564.  
Ferbam, 572.  
Ferrihemoglobina, 721.  
Ferrocianidas, 217.  
Ferrocianuro férrico (Azul de Prusia), 730.  
Ferrocianuro potásico, 312, 610.

- Ficha de seguridad, 666.  
 Fiebre,  
     botonosa del Mediterráneo, 273.  
     de los fundidores, 629.  
 Fijadores, 315.  
 Filtración, 30.  
 Filtros solares, 320.  
 Finalizadores cárnicos, 191.  
 Fisiciona, 304.  
 Fisostigmina (Eserina), 731, 794.  
 Fitohemaglutininas, 205.  
 Fitomenadiona, 762.  
 Fitotoxinas, 286.  
 Flecaínida, 794.  
 Flor de primavera, 288.  
 Flucitosina, 145, 149, 170.  
 Flucitrinato, 564.  
 Fluconazol, 145, 149, 169.  
 Fluimucil®, 695.  
     antídoto, 696.  
 Flumazenil®, 101, 732.  
     Anéxate®, 101.  
 Flunitrazepam, 795.  
 Flúor, 116, 582.  
     Kin, 115.  
 Fluorados, 548.  
 Fluoroacetamida, 583.  
 Fluoroacetato sódico, 583.  
 Fluorocarbonados, 423.  
 Fluoroquinolonas, 158.  
 Fluoruro sódico, 100.  
 Fluosilicato de magnesio, 466.  
 Fluoxetina, 796.  
 Flupentixol, 122, 797.  
 Flurazepam, 99.  
 Flurbiprofen, 93.  
 Flutamida, 315.  
 Fluvalinato, 564.  
 Fluvoxamina, 797.  
 Folinato calcico, 698.  
 Folpet, 572.  
 Forato, 555.  
 Formaldehído, 327, 356, 370, 545.  
 Formalina, 370.  
 Fomepizole®, 742.  
 Formetanato, 557.  
 Formilglututión, 356.  
 Formol, 370.  
 Fórmula antiestrias, 319.  
 Foscarnet, 144, 148, 164.  
 Fosdrin, 553.  
 Fosfato trisódico, 318.  
 Fosfina, 545, 584.  
 Fosfonoformato, 164.  
 Fósforo, 548, 582, 691.  
 Fosforotioatos, 546. Fosfuro,  
     amarillo, 584.  
     blanco, 584.  
     de hidrógeno, 584.  
     de magnesio, 584.  
     de zinc, 584.  
 Fosgeno (CG), 678.  
 Fotoprotectores, 320.  
 Fragmentos Fab, 701.  
*Frángula alnus*, 304.  
 Frangulina, 304.  
*Fraxinus ornus*, 221.  
*Free-base*, 398.  
 Friegasuelos, 460.  
 Frinova®, 753.  
 Frusemida, 733.  
 Ftalatos, 568.  
 Ftalimidas, 572.  
 Fuego de San Antonio, 204.  
 Fuel-oil (gasóleo), 600.  
 Fumarato ferroso, 118.  
 Fumigantes, 545.  
 Fumígenos, 691.  
 Fumonisina B<sub>1</sub>, 202.  
 Fungicidas, clasificación, 569, 572.  
 Furazolidona, 170.  
 Furosemda, 733.  
*Fusarium*,  
     *equiseti*, 202.  
     *moniliforme*, 202.  
     *nivali*, 202.  
     *roseum*, 202.  
     *tricinctus*, 201.  
     *sporostrichilla*, 201, 204.  
 Fuseira, 293.  
  
*Gabius cringer*, 211.  
 Galactosamina, 252.  
 Galatos, 218.  
*Galeopsis tadanum*, 206.  
 Galerina, 234, 247.

- Gallineta*, 279.  
*helicolenus dactylopterus*, 279.  
 Galzeran, 295.  
*Gambierdiscus toxicus*, 207.  
 Gamma-hidroxibutirato sódico, 416.  
 Ganciclovir, 144, 148, 163.  
 Gandura, 304. Ganja, 417.  
 Garapalo, 290.  
 Garatxo-belarra, 300.  
 Garrapata común, 273.  
*Ixodes ricinus*, 273.  
 Garratz, 294. Gas,  
     CR, 597.  
     Cruz Amarilla, 681.  
     fosfuro, 584.  
     mostaza, 681.  
 Gasóleo (fuel-oil), 600.  
 Gasolina, 599.  
 Gatmaimó, 297.  
 Gato, enfermedad por arañazo de, 282.  
 Gaukarra, 298.  
 Gel de gasolina, 692.  
 Gentamicina, 142, 152.  
 Geraniol, 301.  
 Gerezierremu, 303.  
 Gerezu-erramua, 303.  
 Geulos, 304.  
 GHB, 416, 798.  
*Giardia lamblia*, 194, 199.  
 Giberelinas, 189.  
 Gilbarbeira, 295.  
 Gilbarbera, 295.  
 Giles de la Tourette, síndrome de, 736.  
 Giromitrina, 235, 244.  
 Glicerol, 215, 221.  
 Glicirrina, 222.  
 Glicirrismo, 222.  
 Glicoles, 372.  
 Glicopéptidos, 156.  
 Glifosato, 570, 578, 799.  
     clínica, 579.  
     toxicocinética, 578.  
     toxicodinámica, 579.  
     tratamiento, 580.  
 Glucagón, 734.  
 Glucofrangulinas, 304.  
 Gluconato,  
     calcico, 81, 735.  
     ferroso, 118.  
 Glucurónido de morfina, 388.  
 Glucósidos, 285.  
     bociógenos, 205.  
     cardiacos, 285.  
     cianogénicos, 285, 291, 296, 610.  
     faseolutina, 205.  
     linamarina, 205.  
     digitálicos, 701.  
 Glutamato monosódico, 215, 222-223.  
*Glycyrrhiza glabra*, 222.  
 Guillaran, 303. Goma,  
     arábiga, 215, 221.  
     dragón, 220.  
     guar, 221.  
     tragacanto, 220.  
     xantano, 221.  
 Gorosti, 293.  
 Gran araña, 277.  
 Greu, 293.  
 Greuler, 293.  
 Grevol de vise, 293.  
 Grevoler, 293.  
*Gripau verá*, 275.  
 Griseofulvina, 145, 168, 572.  
 Guerra,  
     del Golfo, síndrome, 675.  
     química, 204, 596, 675.  
 Guerrero portugués, 276.  
*physalia physalia*, 276.  
 Gykromitra, 234.  
 Gymnodinium breve, 210.  
*Gyromitra*, 234.  
     *esculenta*, 244.  
  
*Haematopoda pluuiialis*, 267.  
 Hagina, 297.  
 Hagintze, 297. Halón, 423.  
 Haloperidol, 122, 736, 799.  
*Hapalochlaena maculosa*, 211.  
 Harina de almortas, 205.  
 Hashish, 417.  
     efectos clínicos, 417.  
     intoxicación aguda, 418.  
     toxicocinética, 417.

- tratamiento, 419.  
HCH, 559.  
Hebeloma, 236.  
*Hederá helix*, 301.  
Hederagina, 301.  
Hederahelixina, 301.  
Hederina, 301.  
Hediondo, 304.  
Hedra del diable, 295.  
Helicidas, 581.  
*Helicolenus dactylopterus*, 279.  
Helixina, 301.  
Helvella, 243.  
Hemodiálisis, 75.  
Hemoperfusión, 76.  
Heparina sódica, 737.  
Heptacloro, 559.  
*Herbáis*,  
  *del vasc*, 305.  
  *das añades*, 288  
  *deis fias*, 292.  
  *dos lamparons*, 289.  
  *papeira*, 289.  
  *salgueira*, 294.  
Herbicidas, 569.  
  bipiridílicos, 707.  
  clasificación, 570.  
Heridas, contaminación bacteriana de las,  
  196.  
Heroína, 388, 800.  
Hesilaharra, 303.  
Heura, 301.  
Hexacianoferrato férrico potásico, 81.  
Hexaclorobenceno, 559-560.  
Hexacloroetano, 691.  
Hexaclorofeno, 329.  
Hexametafosfato de sodio, 318.  
Hexametilentetramina, 216, 679, 683.  
Hexamina, 214.  
Hidantoínas, 572.  
Hidrametilnona, 548, 567.  
Hidrocarburos, 598.  
  alifáticos, 598, 602.  
  aromáticos, 602.  
  benzopirenos, 186.  
  enantrenos, 186.  
  parafinicos, 483.  
  policíclicos, 186.  
Hidrocodeína, 388.  
Hidrofobia, 279-280.  
Hidrógeno sulfurado, 582.  
Hidroquinona, 319.  
Hidroxiaprazolam, 769.  
Hidroxibalaminina, 614, 738.  
Hidroximarina, 222, 300.  
Hidróxido,  
  calcico, 528.  
  de hierro, 219.  
Hidroxiimidazolam, 814.  
Hidroxiwarfarina, 841.  
Hidroxyzina, 801.  
Hiedra,  
  común, 301.  
  trepadora, 301.  
Hierba,  
  de Aarón, 288.  
  de la creu, 302.  
  de París, 302.  
  de San Cristóbal, 299.  
  mora, 305.  
  zapatera, 290.  
Hierro, 117.  
*High flash naptha*, 599.  
Himenópteros, 267.  
Hiperkaliemia, 54.  
Hipoclorito sódico, 455, 491.  
Histamina, 186.  
Hodernal®, 748.  
Hongo(s), 203, 231.  
  mágico, 420.  
Hormiga,  
  de terciopelo, 267.  
  *mutilla europaea*, 267.  
  roja chica, 267.  
  *myrmica rubra laeuinoides*, 267.  
Humillo, 288.  
Huntza, 301.  
Husera, 293.  
*Hyla arbórea*, 275.  
Ibuprofén, 93.  
Ictiosarcoide, intoxicación, 207.  
Idoxiridina, 162.  
Igel, 275.  
Ileicina, 294.  
*Ilex aquifolium*, 293.  
Ilexantina, 294.

- Iliceno, 294.
- Illarandoko, 288.
- Imipenem, 151.
- Imipramina, 90, 802.
  - intoxicación por, 734.
- Inchusa, 304.
- Indarrgoi, 289.
- Indigotina, 219.
- Indinavir, 144.
- Indometacina, 93.
- Inducción enzimática, 40.
- Infusión intraósea, 31.
- Inhalantes, 422.
- Inhibidores,
  - de acetilcolinesterasa, 547.
  - de la tripsina, 205.
  - de las proteasas, 205.
- Inocybes*, 236-237.
- Insecticidas, 546.
  - abamectina, 567.
  - agentes sinergistas, 567.
  - carbámicos, 557.
    - clasificación, 557.
    - clínica, 558.
    - datos de laboratorio, 558.
    - toxicocinética, 557.
    - toxicodinámica, 558.
    - tratamiento, 558.
  - naftaleno, 563.
- organoclorados, 559.
  - clasificación, 559.
  - clínica, 561.
  - toxicocinética, 560.
  - toxicodinámica, 560.
  - tratamiento, 561.
- organofosforados, 546, 686.
  - atropina, 554.
  - clasificación, 549.
  - clínica, 549.
  - datos de laboratorio, 552.
  - neuropatía periférica tardía, 551.
  - síndrome intermedio, 551.
  - toxicocinética, 546.
  - toxicodinámica, 547.
  - tratamiento, 553.
- paradichlorobenceno, 562.
- piretroides, 564.
  - clasificación, 564.
  - clínica, 565.
  - toxicocinética, 564.
  - toxicodinámica, 565.
  - tratamiento, 566.
- rotenona, 567.
- Insectos, 267.
- Integerrimus, 291.
- Interferón alfa 2a, 144, 164.
- Intermediarios del color, 311.
- Intolerancia alimentaria, 225.
  - alergia, 225.
  - aversión alimentaria, 225.
  - hipersensibilidad, 225.
  - no inmunológica, 225.
  - reacción idiosincrática, 225.
- Intoxicación,
  - botulínica, 703.
  - cardiovascular por setas, 242.
  - diarreica por mariscos, 212.
  - escombroides, 206, 209.
  - ictiosarcoide, 207.
  - mercurial, 533.
  - micoatropínica, 239.
  - neurotóxica breve por marisco, 210.
  - paralítica por mariscos, 209.
  - por ácido cianhídrico, 725.
  - por ácido valproico, 743.
  - por alcohol metílico, 727, 742.
  - por aluminio, 717.
  - por *Amonita Phalloides*, 755.
  - por anguila-morena, 209.
  - por anticolinérgicos, 731.
  - por antidepresivos cíclicos, 731.
  - por antifólicos, 698.
  - por antimonio, 720.
  - por antimuscarínicos, 731.
  - por arsénico, 719, 722.
  - por betabloqueantes, 734.
  - por calcio-antagonistas, 734.
  - por captopril, 743.
  - por cianuro, 721, 746.
  - por cicloserina, 750.
  - por etilenglicol, 727, 742, 750.
  - por heparina, 759.
  - por hidracina, 750.
  - por hierro, 717.
  - por imipramina, 734.
  - por isoniazida, 750.
  - por mariscos que cursan con gastroenteritis, 212.

- por mercurio, 719. por  
metales pesados, 724. por  
nitrito, 721.  
por opiáceos, 743.  
porparaquat, 717.  
por plomo, 720, 722, 725.  
por setas, 231  
borrachera, 238.  
cardiovascular, 242.  
hepatotóxicas, 247.  
fase coleriforme, 250.  
fase de agresión visceral, 250.  
tratamiento, 250.  
periodo de latencia, 250.  
toxinas, 247-249.  
trasplante hepático, 251.  
pronóstico, 252.  
nefrotóxicas, 245.  
periodo de incubación corto, 235.  
síndrome alucinatorio, 240.  
síndrome coprínico, 242.  
síndrome colinérgico, 237.  
síndrome delirante, 238.  
síndrome gastrointestinal, 235.  
síndrome hemolítico, 243.  
síndrome micoatropínico, 238.  
síndrome muscarínico, 237.  
síndrome nitritoide, 242.  
síndrome panterítico, 238.  
síndrome sudoroso, 237.  
periodo de incubación largo,  
síndrome ciclopeptídico, 247.  
síndrome cortinarínico, 245.  
síndrome faloidiano, 247.  
síndrome giromitriano, 244.  
síndrome hidracínico, 244.  
síndrome orellánico, 245.  
por sulfhídrico, 721.  
por sustancias radiactivas, 724.  
portalio, 730.  
Intxusa, 304.  
Iñaztarr, 288.  
Ion hipoclorito, 492.  
Ipecacuana, 738.  
Iperita (HD), 681.  
Ipomeanina, 201.  
Iprita, 681.  
Irbesartan, 803.  
Isobutirato de isobutilo, 568.  
Isocianatos, 608.  
Isoniazida, 143, 160.  
Isoprenalina, 739.  
Isoprocárbámico, 557.  
Isopropanol, 362.  
Isoproterenol, 132, 739.  
Isotiocianato de metilo, 545.  
Itai-Itai, enfermedad de, 629.  
Itraconazol, 145, 149, 169.  
Ivermectina, 548, 567.  
*Ixodes dommini*, 274.  
*Ixodes ricinus*, 273.  
Jabón(es), 436.  
blando, 439.  
de aluminio, 692.  
de pastilla, 317.  
de tocador, 317.  
duro, 439.  
líquido, 318.  
Jambú, 304.  
Jarabe de ipecacuana, 56, 738.  
Jarro, 288.  
Jasmolina I, 564.  
Josamicina, 142.  
Jusbarba, 295.  
Kanamicina, 152.  
Karoya, 221.  
Kashin-Beck, enfermedad de, 201.  
Kelocyanor, 614, 714, 725.  
Ketamina, 415, 420.  
Ketoconazol, 145, 149, 169.  
Ketoprofen, 93.  
Ketotifeno, 803.  
Khorostu, 294.  
*Klebsiella pneumoniae*, 209.  
Konación®, 762.  
micelas mixtas, 763.  
Koosti, 294.  
Korsakoff, síndrome de, 760.  
Kuru, 200.  
Kutkin, 252.  
Kutkosido, 252.



- Labetalol, 102.  
Lacas, 315.  
Lacearia, 236.  
Lactarius, 235.  
*Lactococcus lactis*, 218.  
Lactoflavina, 219.  
Lágrimas,  
    de David, 302.  
    de virgen, 289.  
Lamagueiro, 298.  
Lamivudina, 148, 167.  
Lamotrigina, 804.  
Lantana, 298.  
Lápices labiales, 325.  
Largactil, 122, 711.  
Laririjua, 289.  
Latirismo, 205.  
    mielosis funicular, 205.  
*Latrodectus tredecimguttatus*, 271.  
Laurel, 301.  
    cerezo, 303  
    común, 301.  
    de Apolo, 301.  
    hembra, 300.  
    noble, 301.  
    real, 303.  
Laureola, 300.  
    hembra, 292.  
Laurocerozo, 303.  
*Laurus nobilis*, 301.  
Lavado gástrico, 59.  
Lavado intestinal, 67.  
Lavavajillas,  
    manual, 445.  
    para máquinas, 445.  
    sal para el, 449.  
Laviceraz, 465.  
Laxante salino, 740.  
Leche(s),  
    albuminosa, 700.  
    conservantes de la, 530.  
    de limpieza facial, 322.  
    limpiadoras, 318.  
Lectinas, 205.  
Lederfolin®, 698.  
L-efedrina, 293.  
Lejía, 491.  
    concentrada, 492, 495.  
    neutra, 455, 493.  
    para ropa de color, 455, 497.  
    para WC, 493.  
Leño gentil, 292.  
Lepidópteros, 267.  
*Lepiota(s)*, 234, 698.  
    *ignioluata*, 247.  
Leptofos, 550.  
Lercanidipino, 805.  
Leucomainas, 186.  
Leucovorina, 698.  
Levadura, 223.  
Lewisia, 683.  
Ley de Enjuiciamiento Criminal, 4.  
Ley del medicamento, 309.  
Liberadores,  
    de calcio, 436.  
    de oxígeno, 436.  
Lidocaína, 174.  
Liga, 305.  
Lignina, 247.  
Ligustrina, 302.  
Ligustro, 301.  
Ligustrum vulgare, 301.  
Lila de Persia, 295.  
Limoneno, 222.  
Limpiaalfombras, 477.  
Limpiaacristales, 463  
Limpiadores,  
    con abrasivo, 462.  
    del WC, 473.  
    dentales, 330.  
Limpiahogares, 462.  
Limpiahornos, 483.  
Limpiametales, 484.  
Limpiamoquetas, 477.  
Limpiamuebles, 483.  
Limpiasuelos, 460.  
Limpia tapices, 477.  
Limpiazapatos, 485.  
Limpieza,  
    de acero inoxidable, 484.  
    de aluminio, 484.  
    de plata, 484.  
    del WC, 472.  
    detergentes, 436.  
    productos de, 436, 443.  
Limpieza intestinal, 741.  
Linamarina, 610.  
Lincomicina, 156.

- Lindano, 806.  
 Linsusa, 304.  
 Lintsusa, 304.  
 Linurón, 570.  
 Liria, 305.  
 Lirio,  
     convalio, 289.  
     de los valles, 289.  
     de Salomón, 289.  
 Listas de aditivos alimentarios, 213.  
*Listeria monocytogenes*, 194, 198.  
*Lithobius forficatus*, 274.  
 Lizca, 305.  
 Llampudol, 304.  
*Lligabosc atlantic*, 294.  
*Lligabosc dejará!*, 294. L/iri de  
*maig*, 289.  
 Lloreo, 301.  
 Llorer, 301.  
 Llorercirer, 303.  
 Lloreret, 300.  
 L-N-metilefedrina, 293.  
 L-norefedrina, 293.  
 Loción(es),  
     capilares, 315.  
     para bebés, 319.  
     para después del afeitado, 324.  
     para permanentes, 313.  
*Lonicera*,  
     *caprifolium*, 294.  
     *coeruella*, 302.  
     higra, 302.  
     *peryclymenum*, 294.  
     *xylosteum*, 294.  
 Lorazepam, 806.  
 Loureiro, 301.  
*Loxosceles rufescens*, 271.  
 LSD, 420.  
     intoxicación aguda, 420.  
     investigación toxicológica, 421.  
     tratamiento, 422.  
 Luteoskyrina, 202.  
*Lycosa*,  
     *radiata*, 271.  
     *tarentulla*, 271.  
 Lyme, enfermedad de, 274.  
*Lytta vesicatoria*, 267.  
 MAC (Máxima Concentración Admisible), 27.  
 Macrólidos, 142, 156.  
*Macroprotodon cucullatus*, 260.  
 Madera, trementina de, 606.  
 Madreselva, 294.  
     común, 294.  
     de jardín, 294.  
     perfollada, 294.  
 Maimó, 297.  
 Mairu-belar, 305.  
 Maitotoxina, 207.  
 Malaoxón, 548, 807.  
 Malatión, 546, 807.  
 Malmarudillo, 301.  
*Malpolon monspessulanus*, 260.  
 Mancozeb, 572.  
 Maneb, 570, 572.  
 Manganeseo, 188.  
 Manitol, 66, 215, 221, 742.  
 Maprotilina, 808.  
 Marea roja, 209.  
 Mareselva, 294.  
 Margasina, 295.  
 Marihuana, 417.  
     efectos clínicos, 417.  
     intoxicación aguda, 418.  
     toxicocinética, 417.  
     tratamiento, 419.  
 Mariscos,  
     intoxicación diarreica, 212.  
     intoxicación que cursa con amnesia, 212.  
     intoxicación que cursa con gastroenteritis,  
         212.  
     intoxicación neurotóxica breve, 210.  
     intoxicación paralítica, 209.  
 Mariselva, 294.  
 Marmarutila, 298.  
 Martín Polo, 300.  
 Máscaras limpiadoras, 322.  
 Matagallinas, 296.  
 Matapiojos, 293.  
 Matapoll, 291.  
 Matapollos, 291.  
 Matapulgas, 304.  
 Matavelles, 295.  
 Materias peligrosas, 649.  
     BLEVE, 659.  
     clasificación, 652.  
     ADR, 651.

- Naciones Unidas (ONU), 651.  
Real Decreto 886/88, 652.  
RID, 651.  
TPQ651.  
TPF, 651.  
ficha de seguridad, 666.  
fuentes de ignición, 669.  
identificación, 653.  
localización de siniestros, 649.  
perímetro de seguridad, 668.  
plan de actuación, 662.  
  alarma y movilización, 665.  
  aproximación, evaluación e información, 666.  
  intervención, 668.  
  productos implicados, 650.  
  situación de emergencia, 661.  
  plan de actuación, 662.  
  transporte, 655.  
  categorías de accidentes, 655.  
Maus, 304.  
Mausa, 304.  
Máxima concentración admisible (MAC), 27.  
MBDB, 410.  
MBK, 366. MBQ, 675.  
MDEA, 409-410.  
Mebendazol, 146, 172.  
Mecereo, 292.  
Mecerina, 300.  
Medusa(s), 276.  
  azul, 276.  
    *rhizostoma pulmo*, 276.  
  de compases,  
    *chrysaora hyosceia*, 276.  
  luminiscente, 276.  
    *pelagia nocticula*, 276.  
Mefloquina, 146, 172.  
Meixner, test de, 247.  
Meizer, reactivo de, 233.  
MEK, 367.  
Meleril®, 123.  
*Melia azedarach*, 295.  
Melitina, 268.  
Meloxicam, 93, 809.  
Menadiol, 588.  
Menadiona, 588.  
Mentol, 214, 222.  
Meperidina, 390, 415.  
Mepivacaína, 174.  
Merbromina, 120.  
Mercaptopurina, 810.  
Mercurio, 188.  
  cianuro de, 610.  
  clínica, 635.  
    intoxicación aguda, 635.  
    intoxicación crónica, 635.  
  cloruro, 635.  
  compuestos,  
    inorgánicos de, 633.  
    organometálicos, 634.  
  eretismo mercurial, 636.  
  intoxicación,  
    de Minamata, 188.  
    de Niigata, 188.  
  mercúrico, 635.  
  metálico, 633.  
  metil, 635.  
  organometálico, 635.  
  oxicianuro de, 610.  
  ribete gingival, 636.  
  temblor del, 636.  
  toxicocinética, 633.  
  toxicodinámica, 634.  
  tratamiento, 636.  
    2,3-dimercapto-l-propanosulfonato, 637.  
    ácido 2,3-dimercaptosuccínico, 637.  
    d-penicilamina, 637.  
  vapor de, 633, 636.  
Mercurocromo, 120.  
Merfox, 552.  
Meropenem, 151.  
Mescalina, 409, 420.  
Mesilatode deferroxamina (Desferin<sup>®</sup>), 120.  
Mesilatode pralidoxima, 752.  
Metabisulfito de sodio, 214.  
Metabolización, 38.  
Metacá, 304.  
Metadona, 388, 394-395, 810.  
Metahemoglobinemia, 216, 706.  
Metaldehído, 581.  
Metales, 619.  
  pesados, 620.  
Metalobisditiocarbamatos, 572.  
Metamidofos, 552.  
Metanfetamina, 409.  
Metanol, 698.

- clínica, 357.  
diagnóstico, 358.  
dosis tóxica, 357.  
toxicocinética, 356.  
toxicodinámica, 357.  
tratamiento, 359.  
Metaproterenol, 132.  
Metasilicato sódico, 436.  
Metasistox, 554.  
Metenammina, 142, 158.  
Metil,  
    2,5-dimetoxianfetamina (STP), 414,  
    ecgonina, 785.  
    éster, 785.  
    etilcetona, 367.  
    isocianato (MIC), 608.  
    N-amilcetona, 368.  
Metilaldehído, 370.  
Metilazoximetanol, 206.  
Metilbromuro, 545.  
Metilcarbamatos, 558.  
Metilcellosolve, 380.  
Metilcelulosa, 221.  
Metilcumarina, 222.  
Metildemetón, 555.  
Metildiazinón, 555.  
Metilendioxianfetamina, 409.  
Metil-etil-hidracina (MEH), 244.  
Metilfencaptón, 555.  
Metilmercurio, 635.  
Metilmetacrilato, 328.  
Metil-N-butil cetona, 366.  
Metilparaben, 176.  
Metilparatión, 551.  
Metilprednisolona (Urbasón<sup>1\*</sup>), 714.  
Meilsulfato de pralidoxima, 752.  
Metilteobromina, 105.  
Metiltiofanato, 572.  
Metilxantina, 836.  
Metiram, 572.  
Metisergida, 204.  
Metoclopramida, 811.  
Metomilo, 557, 812.  
Metoprolol, 102.  
Metotrexate, 698, 812.  
Metoxicloro, 559.  
Metronidazol, 142, 158.  
Mevinfos, 549.  
Mexacán, 296.  
Mezereína, 292.  
Mezereón, 292.  
Mezlocilina, 141.  
Mianserina, 813.  
Micetismo, 231.  
Micotoxina T2, 204.  
Micotoxinas, 201,  
Midazolam, 814.  
Midecamicina, 142.  
Midura, 305.  
Mielgo, 304,  
Mielosis funicular, 205.  
Migura, 305.  
Mihula, 305.  
Milnacipram, 815.  
Milosina, 297.  
Minamata,  
    enfermedad de, 636.  
    intoxicación de, 188.  
Minociclina, 147.  
Minoxidil, 315.  
Mipafox, 552.  
Miriápodos, 274.  
Miricetina, 291.  
Miristicina, 223.  
Mirtazapina, 815.  
Miru, 305.  
Mitrofora, 243.  
Mizolastina, 816.  
MMH, 235.  
Moclobemida, 817.  
Modificantes de textura, 215.  
Mohos, 201.  
Moixera de guilla, 296.  
Molinato, 570.  
Molusquicidas, 581.  
Monoacetato de glicerol, 583.  
Monoacetil morfina (6-MAM), 388.  
Monoacetin, 583.  
Monocloraminas, 474, 494.  
Monoetanolaminas, 313.  
Monolinuron, 570.  
Monometilglicoléter, 380.  
Monóxido de carbono, 593.  
Montelukast sódico, 121.  
Monurón, 570.  
Morchella, 243.  
Morella, 305.  
Morenobelar, 305.

- Morfamquat, 570.  
Morfina, 390, 801, 818.  
Morganella morganii, 209.  
Morrionera, 298.  
Mosca de España, 267.  
    *lyfa vesicatoria*, 267.  
Mosquitos, 267.  
    *culex pipiens*, 267.  
    *theobaldia annulata*, 267.  
Mostaza,  
    destilada, 681.  
    nitrogenada, 683.  
Moxalactam, 150.  
Moxonidina, 818.  
MPMC, 557.  
MPPP(l-metil-4-fenil-4-propiónico-  
    piperidina), 415.  
MPTP (l-metil-4-fenil-l-2-3-6-  
    tetrahidropiridina), 415.  
Muérdago, 305.  
Mugetatzte, 289.  
Muguet, 289.  
Muguete, 289.  
Mundillo, 298.  
Muscarina, 235, 237-238.  
Muscimol, 234-235, 238.  
Musgo irlandés, 220.  
*Mutilla europaea*, 267.  
*Mycromycetes*, 234.  
*Myrmica rubra laevinoides*, 267.  
Myrtifolina, 290.  
  
N,N-dietiltoluamida, 568.  
    psicosis paranoica aguda, 569.  
    síndrome de Reye, 569.  
Nabam, 571-572.  
*Nabo deu*, 289.  
*Nabo-do-diabo*, 289.  
NAC, 695.  
N-acetil,  
    cisteína, 127, 695.  
    -D-L-penicilamina (penicilamina), 122.  
    -paraquinoneimina, 125.  
    -p-penicilamina, 82.  
    procainamida, 128.  
Nadolol, 102.  
Nafcilina, 141.  
Nafta del petróleo, 598.  
  
Naftaleno, 563.  
Naftalina, 563.  
Naftol, 563.  
Naloxona, 395, 743.  
Naltrexona, 745.  
Napalm, 692.  
Napcoent, 289.  
Naproxen, 93.  
*Natrix natrix*, 260.  
N-desmetil-mirtazapina, 816.  
*Nebo da nouza*, 289.  
Necrosis,  
    colicuativa, 502.  
    licuefactiva, 502.  
Nefropatía intersticial crónica, 204.  
Negri, corpúsculos de, 280.  
Negro brillante, 219.  
Nelfinavir, 168, 819.  
Nematocidas, 545.  
Neomicina, 142, 152.  
Netilmicina, 152.  
Neurolépticos, 122.  
Neurotóxicos bélicos, 686.  
Neutralización química, 81.  
Neutralizantes, 80.  
Nevibolol, 823.  
Nevirapina, 166, 821.  
N-hexano, 367, 423.  
Niacina, 136, 224.  
Nicardipina, 87.  
Níctosamida, 172.  
Nicotina, 299, 548, 822.  
    chicle de, 823.  
Nicotinamida, 136, 224.  
Nifedipina, 87.  
Niigata, intoxicación de, 188.  
Nimesulida, 823.  
Nimodipina, 87.  
Níquel, 234, 311.  
Nisina, 218.  
Nitamicina, 218.  
Nitrato de plata, 311.  
Nitratos, 216.  
Nitrazepam, 824.  
Nitrilo triacetato sódico, 436.  
Nitrilos, 738.  
Nítriro(s),  
    deamilo, 424, 715, 746.  
    metahemoglobinemia, 216.

- sódico, 214, 216, 715, 746.  
Nitrofenoles, 571.  
Nitrof uranos, 191.  
Nitrofurantoina, 147, 158.  
Nitroglicerina, 825.  
Nitroprusiato sódico, 825.  
Nitrosaminas, 186, 214, 216.  
Nitrovin, 191.  
Nitzschia,  
    *pseudodelicatissima*, 212.  
    *pseudoseriata*, 212.  
    *pungens*, 212.  
Nivalenol, 204.  
N-metil,  
    -alfa-feniletilamina, 410.  
    -N-formilhidracina(MFH), 244.  
    -pirrolina, 299.  
N-monometilhidracina (MMH), 244.  
*Nogca-branca*, 289.  
Noratropina, 773.  
Norbomida, 583.  
Norgapreta, 297.  
Norcodeína, 786.  
Nordiazepam, 782, 788.  
Norefedrina, 772.  
Norfluoxetina, 796.  
Norma General de Etiquetado, 213.  
Normorfina, 388, 818.  
Nomicotina, 823.  
Norpropranolol, 831.  
Nortriptilina, 90, 770, 826.  
Norverapamilo, 839.  
Norwalk, virus de, 195.  
NTA, 436.  
Nuez blanca, 300. Nueza, 289.  
    negra, 297.  
  
Obidoxima, 555, 688, 748.  
Ocratoxinas, 204.  
Oilakaran, 304.  
Olanzapina, 827.  
Olaquinox, 191.  
Oleanilida, 189.  
Olivella, 292.  
Olivereta, 301.  
Olivillo, 301.  
Ollakabar, 293.  
  
Omphalotus, 235.  
Onyalai, 201.  
Opiáceos, 387.  
    análisis toxicológico, 392.  
    intoxicación aguda, 389.  
    complicaciones,  
        del sistema nervioso, 391.  
        dermatológicas, 391.  
        hematológicas, 391.  
        infecciosas, 390.  
        músculo esqueléticas, 391.  
        pulmonares, 391.  
    triada sintomática, 389.  
    síndrome de abstinencia, 396.  
    toxicocinética, 388.  
    toxicodinámica, 389.  
    tratamiento, 393.  
Orellanina(s), 235, 245.  
Orellina, 235.  
Órgano diana, 37.  
Organoclorados, 548.  
Organofosforados, insecticidas, 546, 686.  
Organotinas, 572.  
*Orelia d'ase*, 288. Oro, 219.  
Ortigas de mar, 276.  
Ortofenilendiaminas, 311.  
Orusco, 295.  
Osilla-pikoa, 304.  
Ostalizarra, 296.  
Oxacilina, 141.  
Oxalato(s), 205, 286.  
    calcico, 459.  
    potásico, 205.  
Oxamilo, 557.  
Oxazepam, 782, 788.  
Oxibato sódico, 416.  
Oxicams, 93.  
Oxicianuro de mercurio, 610.  
Óxido,  
    deetileno, 215, 217, 545.  
    de hierro, 219.  
    de mercurio, 319.  
    de mesitilio, 568.  
    de metileno, 370.  
    de propileno, 517, 545.  
    de tributilino, 572.  
    nitroso, 422.

- Oxifenbutazona, 93.  
Oxigenoterapia hiperbárica, 595.  
Oximas, 555, 688.  
Oximorfona, 388.  
Oxitetraciclina, 142.  
Oxprenolol, 102.
- P2S®, 752.  
Palo de cuatro carreras, 293.  
Pamoato,  
    depirantel, 172.  
    depirvinium, 172.  
Panaeolus, 240.  
Paneles de peligro, 653.  
Papaína, 214.  
Paraaminobenceno, 176.  
Paraaminobenzoato, 320.  
Paracetamol, 114, 124.  
    tratamiento antidótico, 127.  
    N-acetilcisteína, 127.  
Paradichlorobenceno, 476, 559, 562.  
Parafenilendiamina, 311.  
Parafina, 748.  
    líquida, 82.  
Paraoxón, 548, 828.  
Paraquat, 570, 827.  
    clínica, 574.  
    datos de laboratorio, 575.  
    toxicocinética, 572.  
    toxicodinámica, 573.  
    tratamiento, 576.  
Paratión, 546, 828.  
Paridina, 302.  
Parts quadrifolia, 302.  
Paristifina, 302.  
Paroxetina, 829.  
Parriza, 296.  
Parte de lesiones, 2.  
Parthenocissus quinquefolia, 302.  
Parvovirus, 194.  
Pastilla de jabón, 317.  
Patatas inmaduras, 205.  
Patulina, 202.  
Pauguirgoriño, 293.  
Paxillus, 233.  
    *involutus*, 236, 243.  
PDB, 562.  
Peçõia, 275.
- Pectinas, 221.  
Peelings, 322.  
Pegamentos, 423.  
Pelagia noctícua, 276.  
Penbutolol, 102.  
Penciclovir, 163.  
Penicilamina, 82, 628.  
Penicilina(s), 147, 214.  
    G, 141.  
    procaína, 149.  
Penicillium,  
    citreonigrum, 201.  
    citrinum, 202.  
    islandicus, 202.  
    ochrosalmoneum, 201.  
    rubrum, 202.  
Pentachlorofenol, 570, 572.  
Pentamidina, 172.  
Pentazocina, 388.  
Pentetato calcico trisódico, 724.  
Pentobarbital, 95.  
Pequeña araña, 277.  
    *echiichthys vípera*, 2.11.  
Pequeño acebo, 295.  
Perborato(s), 436, 498.  
    sódico, 314, 498.  
Percarbonato sódico, 313.  
Percloroetileno, 423.  
Perfume, 324.  
Permanente fría, 313.  
Permanganato potásico, 81, 750.  
Permetrina, 564. P  
    eróxido(s), 498.  
        de hidrógeno, 215, 217, 311, 455, 497,  
            530.  
        de urea, 312-313.  
        orgánicos, 188.  
Pertano, 559.  
Pesticidas, 545.  
Petrolato líquido, 748.  
Petróleo,  
    destilados del, 598.  
    éter de, 599.  
    nafta del, 598.  
Peudebou, 288.  
Peyote, 409, 420.  
Pez,  
    cabeza, 211.  
    erizo, 211.

- escorpión, 277.  
 globo, 211.  
 salvariego, 277.  
 sol, 211.  
 víbora, 278.  
 Peziza, 243.  
 pH urinario, 41.  
*Phoma sorghina*, 201.  
*Physa/iaphysa/ia*, 276.  
*Pica-folha*, 293.  
 Picarato, 293.  
*Picrorhiza kurroa*, 252.  
 Pie de becerro, 288.  
*Pieris japonica*, 206.  
 Pigura, 305.  
 Pila de botón, 532, 637.  
 Pildora del amor (MDA), 409.  
 Pildoras bronceaduras, 320.  
 Pimaracina, 218.  
 Pinchorra, 275.  
 Pindolol, 102.  
 Pindona, 585-586.  
 Pino, esencia de, 605.  
 Pinocitosis, 30.  
*Pinus plaustris*, 605.  
 Piojos, 267.  
 Piperazina, 146, 173.  
 Pirazinamida, 143, 161.  
 Pirazolidionas, 93.  
 Pirazonas, 93.  
 Piretrinas, 548, 564.  
 Piretroides, 564.  
 Piridostigmina, 689.  
 Piridoxina, 750.  
 Pirimetamina, 159, 698.  
 Piriminilán, 583.  
 Piritona de zinc, 317.  
 Piroxicam, 93.  
 pKa, 27. Plaguicidas, 545.  
 Plasmáfesis, 79.  
 Plata, 219.  
     limpieza de, 484.  
 Pleisiomonas, 199.  
 Plomo,  
     clínica,  
         intoxicación aguda, 638.  
         intoxicación crónica, 639.  
         saturnismo, 639.  
         cloruro de, 638.  
         sulfuro de, 638.  
         toxicocinética, 638.  
         toxicodinámica, 638.  
         tratamiento, 641.  
             ácido dimercaptosuccínico, 642.  
             dimercaprol, 641.  
             D-penicilamina, 642.  
             EDTA calcico disódico, 641.  
 PMMA, 410.  
 Policloroparadibenzodioxinas, 189.  
 Polietilenglicol, 67, 380.  
 Polifosfatos, 220, 436.  
 Poliganato, 302.  
 Polimixina(s), 142, 157.  
     E, 157.  
 Polineuropatía arsenical, 627.  
 Polioxietilenamina, 578.  
 Poliuretano, 608.  
 Polvo(s),  
     corporales, 322.  
     de ángel, 415, 420.  
     faciales, 322.  
     para después de afeitar, 322.  
*Polygonatum muhiifhrum*, 303.  
*Polygonatum odoratum*, 302.  
 Poppers, 424.  
 Potenciadores del sabor, 221.  
 Povidona yodada, 110.  
 Practolol, 102.  
 Pralidoxima, 688, 751.  
 Pramoxina, 176.  
 Praziquantel, 146, 172.  
 Precipitación, 81.  
 Prilocaina, 174.  
 Primaquina, 171.  
 Primer paso hepático, efecto, 26.  
 Primidona, 829.  
 Priones, *proteinaceous infectious particles*,  
     199.  
 Proamanulina, 247.  
 Proazamina, 753.  
 Procaína, 174.  
 Procainamida, 128, 752.  
 Procesionaria,  
     del pino, 267.  
         *thaumetopaea pityocampa*, 267.  
     del roble, 267.  
         *thaumetopaea processionea*, 267.



- uroterguito, 267.
- Procesos de biotransformación, 40.
- Proctocolitis, 351, 355.
- Progestágenos, 88, 191.
- Prolin, 585.
- Prolintano, 830.
- Prometazina, 753.
- Promotores del crecimiento, 191.
- Propanil, 570.
- Propifenazona, 93.
- Propilacetona, 366.
- Propilenglicol, 217, 377.
- Propilgalato, 218.
- Propineb, 572.
- Propionato sódico, 215, 224.
- Propionitrilo, 738.
- Propoxifeno, 390, 395.
- Propoxur, 557.
- Propranolol, 102, 754, 831.
- Proteasa(s),  
  inhibidores de las, 167, 205.  
  resistente a la proteína priónica (PrPres),  
    199.
- Proteína vegetal hidrolizada, 222.
- Proteinopexia, 36.
- Proteoglicanos, 318.
- Protiofos, 549.
- Protopam®, 555, 751.
- Protoporfirina zinc eritrocitaria, 641.
- Protriptilina, 90.
- Prunasina, 610.
- Prunus laurocerasus*, 303.
- Psalliota*, 236.
- Pseudoefedrina, 132.
- Psicodélicos, 420.
- Psicosis tóxica, 54.
- Psilocibina, 235, 240, 420.
- Psilocina, 235, 240.
- Psilocybe semilanceata*, 240.
- Psoraleno, 320.
- Ptalimidas, 570.
- Ptomáinas, 186.
- Pudamans, 304.
- Pudio, 304.
- Puhura, 305.
- Pulimentos autobrillantes, 465.
- Punta de relta, 288.
- Purgante salino, 740.
- Purgantes,  
  hiperosmolares,  
    manitol, 66.  
    sorbitol, 66.  
  salinos, 66.  
    sulfato magnésico, 166.  
    sulfato sódico, 66.
- Putrefacción proteica, 186.
- Putrescina, 186.
- Pyrethrum*, 564.
- Quazepam, 832.
- Quelantes,  
  BAL, 82.  
  biológicos, 83.  
  deferroxamina, 82.  
  EDTA,  
    calcico disódico, 82.  
    dicobalto, 82.  
  fisiológicos, 83.  
  N-acetil-p-penicilamina, 82.  
  penicilamina, 82.  
  sustitutivos, 82.
- Quercetina, 291.
- Queroseno, 599.
- Quinacrina, 170.
- Quinina, 146, 171, 214.
- Quinolonas, 142, 157.
- Quinonas, 572.
- Quintoceno, 572.
- Quitacutículas, 327.
- Quitaesmaltes, 325.
- Quitamanchas, 456.
- Quitaóxidos, 458.
- Quizque, 305.
- Ra das figueiras*, 275.
- Rabdomiólisis, 54.  
  alcohólica aguda, 351, 355.
- Rabia, 279.
- Rabiroi, 277.
- Rabirón, 277.
- Raim deguineu*, 302.
- Ramnocatardina, 303.
- Ramnoemodina, 303.
- Ranita de San Antonio, 275.
- Raola, 290.

- Rascado, 279.  
   *scorpaena porcus*, 279.  
 Raticidas, 582.  
 Raudor, 290.  
 Raya, 278.  
 Reactivo de Meizer, 233.  
 Rebozuelo, 247. Receptores  
   opíáceos, 389. Redor, 290.  
 Regaliz, 222.  
 Reineta, 275.  
 Repelentes de insectos, 568.  
 Residuos de polimerización,  
   catalizadores, 188.  
   monómeros, 188.  
   oligómeros, 188.  
   peróxidos orgánicos, 188.  
   sales metálicas, 188.  
 Resinas intercambiadoras aniónicas, 81.  
   colestipol, 81.  
   colestiramina, 81.  
 Resinoides, 286.  
 Resorcinol, 311.  
 Responsabilidad,  
   criminal, 16.  
   atenuantes, 16.  
   eximentes, 6.  
   imputabilidad, 16.  
   penal, 16.  
 Retinoides, 319.  
 Retinol, 135.  
 Retrotranscriptasa, inhibidores de la, 165.  
 Revientaelbuey, 289.  
 Reye, síndrome de, 203.  
*Rhamnus catharticus*, 303.  
*Rhamnus frángula*, 304.  
*Rhizostoma pulmo*, 276.  
*Rhododendron ponticum*, 206.  
*Rhodopollum*, 236.  
 Ribavirina, 148, 165.  
 Ribete,  
   de Burton, 639.  
   gingival mercurial, 636.  
 Ribovirina, 144.  
 Rifampicina, 142, 155.  
 Riluzol, 832.  
 Rimantadina, 148, 165.  
 Risperidona, 833.  
 Ritonavir, 144.  
 Rodela, 298.  
 Rodenticidas, 582.  
 Roldó, 290.  
 Roldón, 290.  
 Roldor, 290.  
 RosadeGueldres, 298.  
 Rosariera, 295.  
 Rotavirus, 194.  
 Rotenona, 548, 567.  
 Roxatidina, 833.  
 Roxitromicina, 142.  
 Rubber solvent naphta, 599.  
 Rubratoxina B, 202.  
 Rusco, 295.  
*Ruscus aculeatus*, 295.  
 Russula, 235.  
 Rutina, 304.  
*S. aureus*, 304.  
 Sabikoa, 304.  
 Sabor, potenciadores del, 221.  
 Sabu, 304.  
 Sabugo, 304.  
 Sabugueiro, 304.  
 Sabuguerinho, 304.  
 Sabuka, 304.  
 Sacarina,  
   calcica, 219.  
   potásica, 219.  
   sódica, 219.  
 Safrole, 206, 213.  
 Sal de Rochelle, 224.  
 Sal sódica del ácido láctico, 215.  
 Salamandra(s),  
   *ambystoma punctatum*, 211.  
   común, 275.  
 Salamandria, 275.  
 Salamunda, 300.  
 Salbutamol, 132, 755.  
 Salcedol®, 740.  
 Saldeja, 300.  
 Sales,  
   cianuradas, 610.  
   de baño, 317.  
   de cadmio, 312.  
   de calcio, 735.  
   de cloro, 571.  
   de cobalto, 312.

- de cromo, 493.  
de quinina, 315.  
metálicas, 188.  
solubles de cianuro, 725.  
Salfumant, 474.  
Salicilamida, 129.  
  de lisina, 129.  
Salicilato(s), 129.  
  de metilo, 129.  
  salicilúrico, 129-130.  
  sódico, 129.  
Salmonella, sp, 193.  
Saltasebes, 289.  
Samandarina, 275.  
Samandarona, 275.  
*Sambucus*,  
  *ebulus*, 304.  
  *nigra*, 304.  
  *racemosa*, 295.  
Sambunigrina, 304.  
Sanguña, 294.  
Sanguino, 300.  
Sapo,  
  común, 275.  
  verde, 275.  
Saquinavir, 144, 167.  
Saradomi, 292.  
Saradona, 300.  
Sarcosphaera, 243.  
Sarin (GB), 686.  
*Sarriassa dopada*, 288,  
*Sarsaparille*, 295.  
Sarsaponina, 295.  
Sarsapogenina, 295.  
Sarsaponósido, 295.  
Saturnismo, 722.  
*Sauc*, 304.  
  *puident*, 304.  
  *racemos*, 295.  
Saúco, 304.  
  mayor, 304.  
  menor, 304.  
  negro, 304.  
  rodel, 298.  
  rojo, 295.  
Sauquera, 295, 304.  
Sauquillo, 298, 304.  
Saurina, 209.  
Saxitoxina, 207, 209.  
*Schizotrix caldcóla*, 207.  
*Scleroderma*, 236. *Sclerotinia*  
*sclerotinorum*, 202. *Scolopendra*,  
  *cingulata*, 274.  
  *morsitans*, 274.  
*Scorpaena*,  
  *notata*, 279.  
  *porcus*, 279.  
  *seroja*, 279.  
*Scrapie*, 200.  
*Scutigera coleoptrata*, 274.  
Secobarbital, 95.  
Secuestrantes, 436, 445.  
*Segestria sexoculata*, 271.  
Seguril®, 733. Sello,  
  de la Virgen, 297.  
  de Salomón, 303.  
Senia, 288.  
Serbal, 296.  
  de cazadores, 296.  
  silvestre, 296.  
Serbellón, 296.  
Seridador, 296.  
*Serp verda*, 260.  
Sertralina, 834.  
*Serum Cholinesterase P Behring*, 712.  
Servicio de Información Toxicológica (SIT), 19.  
Sesquicarbonatos, 436.  
Sesterina, 303.  
Setas,  
  anillo, 233.  
  borrachera por, 238.  
  galerina, 698.  
  identificación, 231.  
  intoxicación nefrotóxica, 245.  
  intoxicación por, 231.  
  somberrillo, 232.  
  sombrero, 232.  
  volva, 233.  
*Shigella dysenteriae*, 193.  
Shock, 699, 723.  
  anafiláctico, 713.  
  insulinico, 699.  
*Silibinina*, 251, 755.  
  *Legalón sil*, 252.  
Silicato, 436.  
  de aluminio magnésico coloidal, 760.

- magnésico hidratado, 322.  
 Simazina, 570.  
 Simpaticomiméticos orales, 132.  
 Simuladores del bronceado, 320.  
 Sinalost, 681. Síndrome(s),  
   alucinatorio, 240.  
   anticolinérgico, 731.  
   ciclopeptídico, 247.  
   colinérgico, 237.  
   coprínico, 242.  
   cortinarínico, 245.  
   de abstinencia, 16-17, 97, 396, 401, 745.  
   de acrodinia, 636.  
   de Creutzfeldt-Jacob, 197.  
   de eosinofilia-mialgia, 190.  
   de Fanconi, 154.  
   de Giles de la Tourette, 736.  
   de itai-itai, 187.  
   de Korsakoff, 760.  
   de la Guerra del Golfo, 675.  
   de Reye, 203.  
   del aceite tóxico, 189.  
   del hombre rojo, 155-156.  
   del restaurante chino, 223.  
   delirante, 238.  
   faloidiano, 247.  
   gastrointestinal por intoxicación setas, 235.  
   giromitriano, 244.  
   gris del recién nacido, 154.  
     cloranfenicol, 154.  
   hemolítico, 243.  
   hidracínico, 244.  
   micoatropínico, 238.  
   muscarínico, 237, 704.  
   nitritoide, 242.  
   orellánico, 245.  
   panterínico, 238.  
   sudoroso, 237.  
 SIT (Servicio de Información Toxicológica), 19.  
 Smilax áspera, 295. Snappers, 424.  
 Solan, 570.  
 Solaneína, 296.  
 Solanidina, 205.  
 Solanina, 201, 205, 305.  
 Solano,  
   furioso, 299.  
   negro, 305.  
*Solanum*,  
   *dulcamara*, 296.  
   *nigrum*, 305.  
 Solasonina, 296.  
 Solución,  
   electrolítica de polietilenglicol (SEPEG), 67,  
     741.  
   evacuante Bohm®, 741.  
   oxidante de «Darkin» (cloramina-T), 685.  
 Solventes orgánicos, 423.  
 Soman(GD), 686.  
 Somatotropina, 189.  
 Sombra de ojos, 325.  
 Sorba, 296.  
 Sorbato sódico, 216.  
 Sorbitol, 66, 215, 220, 756.  
*Sorbus aucuparia*, 296.  
 Sosakusia, 302.  
 Sotalol, 102.  
 SPC, 559.  
*Speed-ball*, 396, 398.  
*Stachybotrys*, 204.  
*Staphylococcus aureus*, 193.  
 STEL, 27. Stesolid®, 719.  
 Stoddard, disolvente de, 599.  
 STP (metil-2,5-dimetoxianfetamina), 414.  
 Sublimado corrosivo, 319.  
 Succímero, 722.  
 Succinilcolina, 713.  
 Suero,  
   antiescorpión, 757.  
   antiofidio, 265.  
   *Ipser Europe Pasteur*, 265.  
   antirrábico, 281.  
   antivibora (*Ipser Europe Pasteur*), 757.  
*Suge*, 260.  
   -*artaburu*, 288.  
   -*Gorri*, 260. Suillus,  
   233. Sulbactam, 147, 152.  
 Sulfadiazina, 159.  
 Sulfametoxazol, 147, 159.  
 Sulfamidas, 159.  
 Sulfaquinosalina, 585.  
 Sulfasoxina, 159.  
 Sulfató(s),  
   de alcoholes grasos, 438.  
   de anfetamina, 406.

- de atropina, 554.  
de brucina, 320.  
de cobre, 570.  
de protamina, 759.  
ferroso, 118.  
magnésico, 66, 81.  
sódico, 66.  
Sulfinpirazona, 93.  
Sulfisoxazol, 147, 159.  
Sulfitos, 214.  
Sulfobetaina, 437.  
Sulfocianuro potásico, 610.  
Sulfonamidas, 191, 572.  
Sulfonato de poliestireno sódico, 81.  
Sulfosato, 578.  
Sulfóxido de dimetilo, 162.  
Sulfuro de selenio, 317.  
Sulfuro plúmbico, 638.  
Sulindac, 93.  
Sumial®, 754.  
Sumillo, 288.  
Sumiti6n, 551.  
Superwarfarinas, 585.  
Surrburu, 292.  
Suxametonio, 713.  
*Symphoricarpo rivuloris*, 305.  
*Symphoricarpos orbiculatus*, 297.
- Tabac bord*, 299.  
Tábano de la lluvia, 267.  
    *haematopoda pluvialis*, 267.  
Tabún (GA), 686.  
Talco, 322.  
Talcosis, 323.  
Talio, 582.  
    clínica,  
        intoxicación aguda, 643.  
        intoxicación crónica, 644.  
    toxicocinética, 643.  
    toxicodinámica, 643.  
    tratamiento, 644.  
Talio toxicosis, 644.  
Tamsulosina, 835.  
*Tamus communis*, 297.  
Taquiarritmias ventriculares, 53.  
Taquicardia sinusal, 52.  
Tarantismo, 271.  
Tarántula, 271.  
    *lycosa*,  
        *radiata*, 271.  
        *tarentulla*, 271.  
Tartracina, 213, 215.  
Tartrato,  
    de ergotamina, 204.  
    potásico, 215.  
    potásico-sódico, 224.  
    sódico, 215.  
Taxicantina, 297.  
Taxina, 297.  
Taxo, 297.  
*Taxus baccata*, 297.  
TCDD, 580.  
Tecnoceno, 572.  
*Tegenaria domestica*, 271.  
Teicoplanina, 142, 156.  
Teio *vidriciero*, 293.  
Teix, 297.  
Teixeira, 297.  
Teixeiro, 297.  
Teixo, 297.  
Tejo, 297.  
Tejón, 297.  
Tell, 291.  
Temazepam, 788.  
Temblor mercurial, 636.  
Temefos, 549.  
Tensoactivos, 437.  
    amónicos, 437.  
        alquilbenceno sulfonatos, 438.  
        alquiléter sulfatas, 438.  
        jabones, 439.  
        sintéticos, 436-437.  
        sulfates de alcoholes grasos, 438.  
    cati6nicos, 440.  
    no i6nicos, 440.  
Teobromina, 294.  
Teofilina, 133, 836.  
Terbucarb, 571.  
Terbutalina, 132.  
Termómetro clínico, 633.  
Terpenos, 605.  
    clorados, 559.  
Tertiapina, 268.  
Test de Meixner, 247.  
Testosterona, 191.  
Tetraciclinas, 144, 153, 214.  
Tetracloroetileno, 423, 545.

- Tetracloruro  
   de carbono, 252, 423.  
   de silicio, 691.
- Tetrahidroxibipiridilo, 245.
- Tetrametrina, 564.
- Tetrodotoxina, 211.
- Texo, 297.
- Thaumtopaea processioanae*, 267.
- Theohaldia annulata*, 267.
- Thioctacid*, 698.
- Threshold Limit Value* (TLV), 27.
- Threshold Limit Value-Short Term Exposure*  
 (TLV-STEL), 27.
- Threshold Limit Value-Time Weighted*  
*Average* (TLV-TWA), 28.
- Tiabendazol, 172, 572.
- Tiamina, 186, 760.
- Ticarcilina, 149.
- Tiempo letal,  
   50(TL50), 27.  
   medio (TL50), 27.
- Tierra de Fuller, 81, 760.
- Timolol, 102.
- Tina, 305.
- Tintes,  
   capilares, 311.  
   metálicos, 311.  
   para cabello, 311.  
   permanentes, 311.  
   semipermanentes, 311.  
   temporales, 311.
- Tintorell, 291.
- Tintorell divella*, 292.
- Tintura de opio, 388.
- Tintura de yodo, 110.
- Tiobendazol, 146.
- Tiocianatos, 191.
- Tioglicolatos, 313.
- Tioglucósidos, 205.
- Tionamidas, 191.
- Tioridazina, 123.
- Tiosulfato sódico, 311, 715, 721, 761.
- Tiotixeno, 122. Tioureas, 191, 572.
- Tioxantenos, 122.
- Tiram, 569, 572.
- Tiuram, 569.
- TLV (Threshold Limit Value), 27.
- TLV-STEL (Threshold Limit Value-Short Term  
 Exposure), 27.
- TLV-TWA (Threshold Limit Value-Time  
 Weighted Average), 28.
- TMB-4, 555.
- Tolmetín, 93.
- Tolueno, 423.
- Tomaquera del dimoni*, 305.
- Tomate de mar, 276.
- Tomatillos del diablo, 305.
- Tónico,  
   capilar, 315.  
   facial, 322.
- Topsin, 572.
- Torbiskao, 291.
- Torsades de poinies*, 53.
- Tortellatge*, 298.
- Torvisco, 291.  
   fêmea, 291.  
   macho, 300.
- Toxafeno, 559.
- Toxococinética, 25.
- Toxiinfecciones, 195.
- Toxina T2, 204.
- Toxinas, marinas, 206.
- Toxogonin®, 555, 748.
- Traganato, 215, 220.
- Tramantadina, 162.
- Tranchinus draco*, 211.
- Transporte,  
   activo, 30.  
   aseguramiento de la zona, 669.  
   aislamiento del lugar del incidente, 670.  
   control de acceso, 670.  
   evacuación, 670.  
   perímetro de seguridad, 670.  
   zona de descontaminación, 670.  
   zona restringida, 670.  
   plan de actuación, 662.  
   Puesto de Mando Avanzado, 671.  
   tratamiento médico, 669.
- Traurazeira, 296.
- Trazodona, 836.
- Trementina, 605.  
   de madera, 606.  
   esencia de, 605.
- Triamifos, 549.
- Triazinas, 571.
- Triazolam, 837.

- Tricholoma, 235.  
Triclorfón, 549.  
Tricloroetano, 423, 545.  
Tricloroetileno, 456.  
Tricloronato, 552.  
Tricloronitrometano, 597.  
Tricocenos, 203.  
Trifluralin, 570.  
Trifluridina, 162.  
Trifosfatos, 220.  
Trihalometanos, 218.  
Trimetoprim, 147, 159, 698.  
Triortocresilfosfato, 187, 551.  
Tripolifosfato sódico, 436.  
Tripsina, inhibidores de la, 205.  
Triptamina, 186.  
Trompera, 292.  
Tropano, derivados del, 299.  
    atropina, 299.  
    hiosciamina, 299.  
Tropina, 299, 773.  
Trovisco, 291.  
*Trycholoma*, 236.  
    *tigrum*, 236.  
Tuberculosstáticos, 143.  
Tuca, 289. Tucar, 289.  
Tujón, 223.  
  
Udalatx, 296.  
Umbeliferona, 300.  
Umbellona, 222.  
Untz, 301.  
Uñas artificiales, 328.  
Uretano, espuma de, 608.  
Urrutxizta, 304.  
Usta, 305.  
Ustain, 296.  
Utzuri, 305.  
Uva(s),  
    de mar, 292.  
    de oso, 302.  
    de raposa, 302.  
    de zorra, 302.  
    -de-caó, 296.  
    del diablo, 296.  
    *d'ocan*, 297.  
  
Vacor, 583.  
Vacuna antirrábica, 281.  
Valaciclour, 144, 163.  
Valona, 585.  
Valores límites biológicos (BLV), 28.  
Vancomicina, 142, 156.  
Vapor de mercurio, 633, 636.  
Velas del díaño, 288.  
Venlafaxina, 838.  
Ventolin®, 755.  
Verapamilo, 87, 839.  
Verde ácido brillante, 219.  
*Vern negre*, 304.  
Vesc, 305.  
Vesicantes, 681.  
    arsenicales, 684.  
*Vespa*,  
    *crabo*, 267.  
    *vulgaris*, 267.  
*Vespula*,  
    *germánica*, 267.  
    *rufa*, 267.  
Víbora,  
    común europea, 260.  
    de Seoane, 260.  
    hocicuda, 260.  
    peliade, 260.  
*Vibrio*,  
    *parahemolyticus*, 194, 198.  
    *vulnificus*, 198.  
Viburnina, 298.  
Viburno, 298.  
*Viburnum*,  
    *lantana*, 298.  
    *opulus*, 298.  
*Vicia fava*, 205.  
Vicina, 205-206.  
Vid,  
    de Canadá, 302.  
    negra, 297.  
Vida media (t½), 28.  
Vidarabina, 144, 148, 164.  
Viloxacina, 839.  
Vinclozolina, 572.  
Vípera,  
    áspid, 260.  
    *aspis*, 260.  
    *berus*, 260.  
    *latastei*, 260.

- seoane, 260.  
Virotoxinas, 247.  
Virus,  
  de Norkwalk, 195.  
  entéricos, 199.  
Vise, 305.  
Visco, 305.  
  blanco, 305.  
  cuercino, 305.  
Viscotoxina, 305.  
*Viscum álbum*, 305.  
Visque, 305.  
Visquera, 305.  
Visquerci, 305.  
Vitamina(s),  
  A, 135.  
  B<sub>1</sub>, 760.  
  B<sub>3</sub>, 136.  
  B<sub>6</sub>, 137, 750.  
  B<sub>12</sub>, 738.  
  C, 137, 762.  
  D, 138.  
  D<sub>3</sub>, 583.  
  K<sub>1</sub>, 762, 840.  
Viuda negra, 271.  
  *Latrodectus tredecimguttatus*, 271.  
VM & Naphtha, 599.  
Volpino, corpúsculos de, 280.  
Volumen de distribución, 35.  
Vomitoxina, 204.  
  
Warfarina, 585-586, 841.  
WC,  
  desinfectantes del, 474.  
  limpiadores del, 473.  
  limpieza del, 472.  
Wernicke, encefalopatía de, 760.  
  
Xabiroya, 277.  
  
Xairo, 288.  
Xardón, 293.  
Xilbarbeira, 295.  
Xira, 301.  
*Xuclamel negre*, 302.  
*Xuclamel xilosti*, 294.  
  
Yaro, 288.  
Yaroa, 288.  
Yedra, 301.  
  arbórea, 301.  
Yersinia enterocolítica, 194, 198.  
Yezgo, 304.  
Yododesoxiuridina, 162.  
Yoduro de pradiloxima, 555.  
  
Zalcitabina, 144, 148, 166.  
Zapatari-egur, 293.  
Zarza morisca, 295.  
Zarzaparrilla, 295.  
  de España, 295.  
Zauza-ziri, 304.  
Zearalenona, 202.  
Zeolitas, 436.  
Zidovudina, 144, 148, 165.  
Zinc,  
  cittrato de, 329.  
  piritona de, 317.  
Zineb, 572.  
Ziram, 572.  
Ziurre, 304.  
Zolpidem, 841.  
Zopiclona, 842.  
ZPP, 641.  
Zuclopentixol, 842.  
*Zuhandor gorria*, 300.  
Zumalakarra, 304.  
Zumillo, 288.





