



MINSALUD



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

# Guía para el Manejo de Emergencias Toxicológicas

**Convenio 344 de 2016**

Bogotá, junio 30 de 2017

**ALEJANDRO GAVIRIA URIBE**  
**Ministro de Salud y Protección Social**

**LUIS FERNANDO CORREA SERNA**  
**Viceministro de Salud Pública  
y Prestación de Servicios (E)**

**CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO**  
**Viceministra de Protección Social**

**GERARDO BURGOS BERNAL**  
**Secretario General**



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

**GINA WATSON LEWIS**  
**Representante**  
**OPS/OMS Colombia**

**JOSE ALEJANDRO SANTANDER NARVÁEZ**  
**Asesor Subregional para**  
**América del Sur PHE**

**ANDRÉS SUANCA SIERRA**  
**Administrador Representación**  
**OPS/OMS Colombia**

**LUCY ARCINIEGAS MILLÁN**  
**Oficial de Programas**  
**y Gestión de Proyecto**

## REFERENTES TÉCNICO ADMINISTRATIVOS DEL CONVENIO

**ALEJANDRA MENDOZA AGUDELO**  
**Consultor Nacional OPS/OMS**

**WILMER MARQUÍÑO QUEZADA**  
**Comité Técnico OPS/OMS**

**LAURA BEATRIZ RAMIREZ LEÓN**  
**Comité Técnico OPS/OMS**

**JOSE ALEJANDRO**  
**SANTANDER NARVÁEZ**  
**Comité Técnico OPS/OMS**

**MARTHA PATRICIA**  
**VEGA MORENO**  
**Administradora Convenios**  
**OPS/OMS**

**ANA DORELLY AGUDELO VEGA**  
**Referente Técnico MSPS**

**DIANA MARCELA**  
**SÁNCHEZ ALARCÓN**  
**Supervisión MSPS**

**LUIS FERNANDO CORREA SERNA**  
**Comité Técnico MSPS**

**TERESA SARMIENTO LÓPEZ**  
**Comité Técnico MSPS**

**ÁLVARO ANTONIO**  
**SARRIA ROMERO**  
**Comité Técnico MSPS**

**GLORIA LUCÍA HENAO**  
**Apoyo a la Supervisión MSPS**

## CONSULTORÍA

**MYRIAM DEL CARMEN GUTIÉRREZ DE SALAZAR**  
**Médica Magister en Toxicología**  
**Universidad Nacional de Colombia**  
**Profesional de apoyo OPS/OMS – Ministerio de Salud**  
**y Protección Social**

Este documento ha sido elaborado en el marco del Convenio 344 de 2016 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y la Organización Panamericana de la Salud.

Los productos resultantes del Convenio son propiedad de las partes. No podrán ser cedidos a ninguna persona natural o jurídica sin el consentimiento previo, expreso y escrito de la otra parte.

ISBN: 978-958-5401-33-4

## AUTORES

### **Alejandro Martínez Pérez**

Médico Residente de Toxicología Clínica Universidad de Antioquia  
Miembro Adherente Asociación de Toxicología Clínica Colombiana  
Miembro Junta Directiva Asociación Nacional de Internos y Residentes regional Antioquia

### **Álvaro Cruz Quintero**

MD Universidad de Cartagena  
Especialista en Medicina de Emergencias, Universidad de Costa Rica  
Especialista en Auditoría de la Calidad, Universidad de Cartagena  
Magíster en Toxicología, Universidad Nacional de Colombia  
Docente Universidad de Cartagena  
Director de Centro Regulador de Urgencias Emergencias y Desastres de Cartagena  
Coordinador del Centro de Información y Atención de Toxicología de Cartagena

### **Ana Dorelly Agudelo Vega**

Profesional Especializado  
Oficina de Gestión Territorial, Emergencias y Desastres  
Ministerio de Salud y Protección Social

### **Ana María Restrepo Muñoz**

Médico Residente de Toxicología Clínica, Universidad de Antioquia  
Miembro adherente Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–

### **Andrés Felipe Estrada Atehortúa**

Médico Especialista en Medicina de Urgencias CES  
Urgentólogo Hospital Pablo Tobón  
Docente Universidad Pontificia Bolivariana

### **Ariadna Rodríguez Vargas**

Médica Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Asesor médico Centro de Información de Sustancias Químicas, Emergencias y Medio Ambiente (CISTEMA) ARL SURA

### **Camilo Andrés Castellanos Moreno**

Médico Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Grupo Nacional de Clínica y Odontología Forenses  
Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses

### **Camilo Rojas**

Médico Cirujano Universidad Nacional  
Especialista Toxicología Clínica Universidad Del Rosario  
Toxicólogo Clínico Clínicos IPS  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –

### **Carlos Rodríguez Angarita**

Médico Psiquiatra  
Jefe División de Salud Mental-Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)

### **Diana Marcela Pava Garzón**

Médico Línea Nacional de Toxicología Ministerio de Salud y Protección Social  
Candidata a Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Miembro Grupo de Investigación sustancias psicoactivas  
Universidad Nacional de Colombia

### **Diana Uribe López**

Médica Especialista en Toxicología Clínica  
Toxicóloga Clínica Hospital Mental de Antioquia E.S.E  
Toxicóloga Clínica en Clínica las Américas Medellín  
Toxicóloga Clínica Neumomed, Medellín

### **Edgar Velandia Neira**

Médico Magíster en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Docente Postgrado de Salud Ocupacional Universidad Distrital, Bogotá  
Toxicólogo Centro de información y Asesoría Toxicológica del Convenio:  
Consejo Colombiano de Seguridad -CISPROQUIM –  
Ministerio de Salud y Protección Social

### **Fabio de Jesús Alzate García**

Médico y Cirujano Universidad de Antioquia  
Especialista en Toxicología Clínica Universidad de Antioquia  
Toxicólogo Clínico Hospital Marco Fidel Suarez E.S.E, Bello-Antioquia  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Toxicólogo Clínico Laboratorio de Toxicología Secretaria de Movilidad de Medellín  
Miembro de la Junta directiva de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana-ATCC-

**Gabriel Jaime Restrepo Chavarriaga**

Médico Residente de primer año de la especialización en Toxicología Clínica Universidad de Antioquia  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–

**Heriberto Puello Castillo**

MD Universidad de Cartagena  
Médico NUSE 123, Bogotá D.C.  
Especialista en Gerencia de Instituciones de Salud  
Especialista en Auditoría de Instituciones de Salud  
Instructor de BLS, ACLS, Laboratorio de Simulación FUCS  
Instructor de apoyo para componente Médico de la Dirección Nacional de Bomberos (DNB)  
Residente Especialidad Medicina de Urgencias, Pontificia Universidad Javeriana

**Hernando Andrés Olaya Acosta**

Médico y Cirujano. Especialista en Toxicología y Farmacología Clínica  
Toxicólogo Clínico, Clínica del Country y Hospital Infantil Universitario de San José. Bogotá D.C  
Profesor Asistente, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D.C  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana –ATCC  
Miembro de la Asociación Colombiana de Medicina Interna –ACMI

**Jaime Fernando La Rota Hernández**

Médico Especialista en Toxicología Clínica Universidad de Antioquia  
Médico Toxicólogo Clínica Hospital Santa Clara ESE, Bogotá  
Docente programa de postgrado Toxicología Clínica Universidad del Rosario Bogotá

**Jair Antonio Ruiz Garzón**

Médico Cirujano Universidad del Rosario  
Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –

**Jairo Alfonso Téllez Mosquera**

Médico Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Especialista en Salud Ocupacional Universidad de Antioquia  
DEA Doctorado en Neurotoxicología Universidad de Almería, España  
Coordinador Consejo Nacional de Acreditación Colombia

**Javier Eduardo Gómez Murcia**

Médico Asesor Línea Nacional de Toxicología  
Oficina de Gestión Territorial, Emergencias y Desastres  
Ministerio de Salud y Protección Social

**Javier Roberto Rodríguez Buitrago**

MD. MSc. Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Profesor de Toxicología, Facultad de Medicina-Universidad Militar Nueva Granada  
Profesor de Toxicología, Facultad de Medicina-Fundación Universitaria Sanitas  
Director Científico, Fundación Antídoto  
Instructor BLS-ACLS, Cruz Roja Seccional Bogotá y Cundinamarca

**Jenny Alexandra Rojo Mira**

Médica Residente de 1er año Toxicología Clínica Universidad de Antioquia, Medellín

**Jenny Cuesta Tafhurt**

Médica Toxicóloga Clínica Universidad de Antioquia  
Miembro Asociación de Toxicología Clínica Colombiana

**Jorge Alonso Marín Cárdenas**

Médico especialista en Toxicología Clínica Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Toxicólogo Clínico Laboratorio de Toxicología Secretaría de Movilidad de Medellín  
Docente de Farmacología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Presidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC.

**Juliana Quintero Aguirre**

Médica Residente de Toxicología Clínica Universidad de Antioquia  
Miembro Adherente Asociación de Toxicología Clínica Colombiana

**Karla Mabel Cárdenas Lizarazo**

Médica Magíster en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Profesional Especializado del Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos –ERIA- y Plaguicidas  
Instituto Nacional de Salud, Bogotá

**Laura Manuela Jaramillo Builes**

Médica Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –

**Lineth Alarcón Franco**

Médica Especialista en Toxicología Clínica  
Toxicóloga en la Línea CIEMTO Universidad de Antioquia  
Docente Universidad Cooperativa de Colombia

**Luis Carlos Rojas**

Médico Cirujano Universidad del Rosario  
Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica  
Colombiana – ATCC–

**Manuel José Martínez Orozco**

Médico Magister en Toxicología, Universidad  
Nacional de Colombia  
Médico Toxicólogo y Forense del Centro Regulador  
de Urgencias,  
Emergencias y Desastres (CRUED) Cartagena,  
Colombia  
Docente Facultad de Medicina. Universidad de  
Cartagena, Colombia.

**Marcela Preciado Correal**

Médica Residente de Toxicología Clínica  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud  
(FUCS)

**María Cristina Barbosa Villada**

Médica Especialista en Toxicología Clínica,  
Universidad del Rosario, Bogotá

**María Gabriela García Orjuela**

Médico Residente de Toxicología Clínica, Universidad  
de Antioquia  
Miembro adherente Asociación de Toxicología Clínica  
Colombiana – ATCC–

**Marie Claire Berrouet Mejía**

Médico Especialista en Toxicología Clínica  
Universidad de Antioquia  
Toxicóloga Clínica Hospital General de Medellín y  
Clínica Soma  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad  
CES, Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica  
Colombiana – ATCC–

**Marielena Baquero Salamanca**

Médica Residente de tercer año especialización en  
Toxicología Clínica, Universidad del Rosario, Bogotá

**Mario A. Lora A**

Estudiante de posgrado Medicina Interna,  
Universidad de Cartagena.

**Mario David Galofre Ruiz**

Médico Magister en Toxicología Universidad Nacional  
de Colombia  
Toxicólogo Centro de información y Asesoría  
Toxicológica del Convenio:  
Consejo Colombiano de Seguridad -CISPROQUIM –  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Médico Asesor, Centro de Información de Seguridad  
de Productos Químicos, CISPROQUIM.

**Marlyb Paloma Sánchez**

Médica Magister en Toxicología Universidad Nacional  
de Colombia  
Médica Toxicóloga Grupo de Evaluación de Riesgos  
en Inocuidad de Alimentos –ERIA– y Plaguicidas  
Instituto Nacional de Salud, Bogotá

**Miguel Antonio Tolosa Rodríguez**

Médico y Cirujano Especialista en Toxicología Clínica  
Toxicólogo Clínico, Hospital Infantil Universitario de  
San José. Bogotá D.C  
Profesor Asistente, Fundación Universitaria Ciencia  
de la Salud – FUCS  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica  
Colombiana –ATCC  
Miembro de la Academia Americana de Toxicología  
Clínica –AACT

**Myriam del Carmen Gutiérrez**

Médica Magister en Toxicología  
Universidad Nacional de Colombia  
Profesional de apoyo OPS/OMS - Ministerio de Salud  
y Protección Social  
Consultora FAO Regional /Naciones Unidas

**Nancy Patiño Reyes**

Magister en Gestión Ambiental Universidad  
Javeriana Bogotá  
Profesor Asociado – Docente de Toxicología Analítica  
Departamento de Toxicología de la Facultad de  
Medicina  
Universidad Nacional de Colombia

**Nayibe Cortés Rodríguez**

Médica Especialista en Toxicología Clínica  
Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo  
Centro de Investigación, Información y Asesoría  
en Farmacología y Toxicología Clínica de Boyacá  
(CITOXBOY) Tunja, Boyacá.

**Olga Lucia Melo Trujillo**

Médica Especialista en Toxicología Clínica  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica  
Colombiana – ATCC  
Miembro de la Sociedad Colombiana de Toxicología  
–SOCOTOX–  
Miembro de la Asociación Colombiana de Toxicología  
y Farmacodependencia

**Paula Fonnegra Uribe**

Médica Cirujano Universidad del Bosque  
Especialista Toxicología Clínica Universidad del  
Rosario  
Toxicóloga Clínica CLINICOS IPS  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica  
Colombiana – ATCC–

**Pilar Julieta Acosta González**

Médica Toxicóloga Clínica Hospital Santa Clara ESE, Bogotá  
Docente programa de postgrado en Toxicología Clínica Universidad del Rosario Bogotá  
Vicepresidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana.

**Ruber H. Arias C.**

Médico Especialista en Toxicología Clínica  
Docente de Farmacología, Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC

**Sara Margarita Lastra Bello**

Médica Magister en Toxicología, Universidad Nacional de Colombia  
Especialista en Adicciones, Fundación Universitaria Luis Amigó  
Toxicóloga en Unidad Telesalud del Centro de Información y Estudio de Medicamentos y Tóxicos – CIEMTO. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Silvia V. Blanco R.**

Estudiante de posgrado Medicina Interna, Universidad de Cartagena

**Ubier Eduardo Gómez Calzada**

Médico Especialista en Toxicología Clínica  
Profesor de Farmacología y Toxicología Universidad de Antioquia, Medellín  
Toxicólogo Hospital San Vicente Fundación de Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–

**Vania Cristina Chica Londoño**

Médica Especialista en Toxicología Clínica, Universidad de Antioquia  
Médica del Instituto Psicoeducativo de Colombia – Ipsicol-, Medellín  
Miembro del Comité Académico de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana -ATCC-.

**Verónica Manosalva Jiménez**

Médica y Cirujana  
Residente de Toxicología Clínica de la Fundación Universitaria Ciencia de la Salud –FUCS  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana –ATCC

**Yuly Katherine Guerrero Muñoz**

Médica Residente de segundo año de la especialización en Toxicología Clínica  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC



## Advertencia

La medicina es una ciencia en constante desarrollo, debido al surgimiento de diversos conocimientos que producen cambios en las formas terapéuticas, los autores y los editores han realizado el mayor esfuerzo para que las dosis de los medicamentos sean precisas y acordes a lo establecido en el momento de la publicación. No obstante, ante la posibilidad de errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya podido participar en la preparación de este documento garantizan que la información contenida sea precisa o completa; tampoco son responsables, de errores u omisiones ni de los resultados que de las intervenciones se puedan derivar.

Por esto, es recomendable consultar otras fuentes de datos, de manera especial, las hojas de información adjunta en los medicamentos. No se han introducido cambios en las dosis recomendadas o en las contraindicaciones de los diversos productos; esto es de particular importancia especialmente en los fármacos de introducción reciente. También es recomendable consultar los valores normales de los laboratorios ya que éstos pueden variar por las diferentes técnicas. Todas las recomendaciones terapéuticas deben ser producto de análisis, del juicio clínico y la individualización particular de cada paciente.

**Los Editores**



## Contenido

<b>1.</b>	<b>Introducción.....</b>	<b>17</b>
<b>2.</b>	<b>Red Nacional de Toxicología.....</b>	<b>19</b>
<b>3.</b>	<b>Generalidades de manejo.....</b>	<b>21</b>
	3.1 Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el servicio de urgencias .....	23
	3.2 Cambios electrocardiográficos en el paciente intoxicado.....	36
	3.3 Alteraciones hidroelectrolíticas y ácido base en el paciente intoxicado.....	46
	3.4 Secuencia rápida de intubación en el paciente intoxicado.....	53
	3.5 Uso de vasopresores en el paciente intoxicado.....	62
<b>4.</b>	<b>Plaguicidas.....</b>	<b>69</b>
	4.1 Inhibidores de la colinesterasa.....	71
	4.2 Piretrinas y piretroides.....	80
	4.3 Paraquat.....	88
	4.4 Glifosato.....	96
	4.5 Amitraz.....	100
	4.6 Rodenticidas anticoagulantes.....	105
	4.7 Fluoracetato de sodio .....	109
	4.8 Neonicotinoides.....	117
	4.9 Dithiocarbamatos .....	121

4.10 Fenoxiacéticos .....	125
<b>5. Medicamentos .....</b>	<b>131</b>
5.1 Acetaminofén .....	133
5.2 Anticoagulantes orales .....	143
5.3 Anticonvulsivantes .....	149
5.4 Antidepresivos tricíclicos.....	160
5.5 Otros antidepresivos .....	166
5.6 Antihistamínicos.....	172
5.7 Antipsicóticos .....	178
5.8 Betabloqueadores.....	189
5.9 Inhibidores de la ECA y otros antihipertensivos .....	197
5.10 Calcio-antagonistas .....	206
5.11 Glucósidos cardiacos .....	214
5.12 Metilxantinas .....	221
5.13 Anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) .....	226
5.14 Hierro .....	232
5.15 Insulinas e hipoglicemiantes orales.....	238
5.16 Litio .....	245
5.17 Salicilatos .....	251
5.18 Metotrexate .....	257
<b>6. Alcohol etílico, drogas de abuso y delictivas .....</b>	<b>263</b>

6.1 Alcohol etílico .....	265
6.2 Cocaína.....	274
6.3 Manejo del paciente "body packer" .....	284
6.4 Marihuana .....	295
6.5 Opiáceos y opioides .....	304
6.6 Síndrome de abstinencia a opioides.....	310
6.7 Síndrome de abstinencia a alcohol etílico .....	319
6.8 Síndrome de abstinencia neonatal a drogas de abuso .....	329
6.9 Anfetaminas .....	341
6.10 Nuevas drogas de abuso: drogas de síntesis y emergentes.....	346
6.11 Hipnóticos- sedantes .....	355
6.12 Paciente con patología mental y consumo de sustancias psicoactivas.....	364
6.13 Abordaje y manejo de urgencias del paciente Intoxicado con sustancias delictivas.....	379
<b>7. Tóxicos industriales y domésticos .....</b>	<b>389</b>
7.1 Cianuro.....	391
7.2 Metanol .....	399
7.3 Formaldehido .....	411
7.4 Etilenglicol y otros alcoholes .....	419
7.5 Solventes.....	430
7.6 Cáusticos .....	437
7.7 Monóxido de carbono .....	444

7.8 Gases tóxicos .....	457
<b>8. Metales pesados y metaloides .....</b>	<b>465</b>
8.1 Mercurio .....	467
8.2 Plomo .....	476
8.3 Arsénico .....	486
8.4 Fósforo blanco .....	491
<b>9. Animales, plantas venenosas y hongos .....</b>	<b>497</b>
9.1 Accidente ofídico .....	499
9.2 Accidente arácnido .....	508
9.3 Accidente escorpiónico .....	515
9.4 Accidente por lepidópteros .....	522
9.5 Accidente por himenópteros .....	531
9.6 Plantas tóxicas .....	536
9.7 Envenenamiento por hongos .....	544
<b>10. Enfermedades transmitidas por alimentos .....</b>	<b>551</b>
10.1 Intoxicación alimentaria .....	553
10.2 Ciguatera .....	564
<b>11. Manejo de antídotos .....</b>	<b>571</b>
11.1 Antídotos .....	573

<b>12. Laboratorio de toxicología .....</b>	<b>611</b>
12.1 Laboratorio de toxicología clínica .....	613
<b>13. Incidentes con materiales peligrosos .....</b>	<b>625</b>
13.1 Cadena de supervivencia en el manejo inicial de incidentes con materiales peligrosos .....	627
<b>14. Notificación de eventos tóxicos al SIVIGILA.....</b>	<b>641</b>
14.1 Importancia de la notificación de los eventos toxicológicos en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SIVIGILA).....	643
<b>15. Accidente laboral .....</b>	<b>645</b>
15.1 Normatividad ante accidente laboral .....	647
<b>Anexos .....</b>	<b>653</b>
1. Fisiopatología de salicilatos.....	655
2. Tratamiento de salicilatos .....	657
3 - 4. Treatment Guidelines for Neonatal Narcotic Abstinence Syndrome .....	659
5. Importación de medicamentos vitales no disponibles.....	667
6. Eventos toxicológicos que actualmente son de notificación obligatoria al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) .....	669
7. Ficha de notificación al SIVIGILA .....	671
8. Raticidas artesanales e ilegales.....	675





## 1. Introducción

Para mejorar la atención de las urgencias y emergencias médicas toxicológicas, el Ministerio de Salud y de la Protección Social de la República de Colombia y la Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS, a través del Convenio 344 de 2016, realizaron la actualización y segunda versión de las *Guías para el manejo de Urgencias Toxicológicas*, material que continuará siendo de ayuda y especial interés para el personal de salud que labora en los servicios de urgencias de las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud del país.

Estas guías tienen como objeto general reunir una serie de recomendaciones de manejo clínico, basadas en la mejor evidencia científica posible, así como minimizar la variación en los patrones del ejercicio profesional y maximizar la calidad de atención para lograr resultados óptimos en la atención del paciente intoxicado y a la vez aprovechar de la mejor manera los recursos humanos, físicos, financieros y tecnológicos disponibles.

Las presentes recomendaciones no son “camisas de fuerza”, que limiten o degraden la autonomía intelectual de los profesionales médicos, y demás profesionales de la salud, que intervienen en la atención clínica de los eventos tóxicos en los servicios de urgencias. Deben ser consideradas como sugerencias dadas por el conjunto de profesionales expertos en toxicología, en su mayoría docentes universitarios de las cátedras de farmacología y/o toxicología, de las diferentes facultades de medicina del país, con postgrado en toxicología y experiencia personal en el manejo clínico de pacientes intoxicados.

En el país existen diferentes niveles de capacidad tecnológica y, por lo tanto, los profesionales de la salud y los funcionarios de las diferentes instituciones de salud, deberán ejercer su buen criterio para determinar si el manejo adecuado de cada caso clínico específico se puede lograr con los recursos humanos y técnicos disponibles en su institución o si el paciente debe ser referido a un nivel superior de atención.

Para la actualización de los temas de las presentes guías, en esta oportunidad se tuvo en cuenta la información estadística y epidemiológica de la Línea Nacional de Toxicología del Ministerio de Salud y Protección Social del Sistema de Vigilancia Epidemiológica del Instituto Nacional de Salud, y la información obtenida en un panel de expertos realizado en la sede del Ministerio y en el cual participaron profesionales de las diferentes regiones del país.

En la segunda versión se conserva el modelo de desarrollo de cada temática e incluye aspectos esenciales de generalidades, mecanismo de acción, manifestaciones clínicas, ayudas diagnósticas, tratamiento, antídotos y criterios de remisión a nivel superior de atención y/o UCI.

En esta versión se incluye un aparte sobre la importancia de la notificación de los eventos toxicológicos al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), lo cual proporciona una valiosa orientación para definir áreas prioritarias de intervención en salud pública y orientar las acciones de prevención y control sectoriales e intersectoriales en el territorio nacional y con la comunidad.

Es pertinente insistir en la importancia de involucrar al personal de salud en tareas de promoción y prevención en salud, especialmente a través de capacitación para la comunidad sobre el uso racional de medicamentos, el manejo seguro de sustancias químicas a nivel doméstico y rural (plaguicidas, alcoholes, solventes, etc.) y a nivel laboral e industrial con el uso de elementos de protección y el fomento de programas de salud ocupacional.

**Comité Editorial**

## 2. Red Nacional de Toxicología

**Ana Dorelly Agudelo Vega**

*Profesional Especializado*

*Oficina de Gestión Territorial, Emergencias y Desastres  
Ministerio de Salud y Protección Social*

No son ingentes los esfuerzos en el mundo para evitar, o al menos mitigar, los grandes efectos negativos de los contaminantes químicos que pueden provocar alteraciones de forma inmediata, a corto y largo plazo, en lo que denominamos intoxicaciones agudas, o también generar daños por exposiciones prolongadas en el caso de intoxicaciones crónicas.

A través del tiempo, en Colombia se han venido trabajando importantes medidas preventivas relacionadas con esta problemática, tales como difusión de información, capacitación de las personas expuestas a sustancias químicas, dotación de equipos de protección a trabajadores en contacto con este tipo de sustancias, promoción del compromiso de la industria y de las instancias coordinadoras de la gestión del riesgo, implementación de la estrategia de atención primaria en salud en relación con todo tipo de intoxicaciones, desarrollo de procesos de capacitación para el correcto almacenamiento de sustancias químicas, producción y difusión de protocolos de actuación en caso de darse una situación de alarma, otorgamiento de competencias relacionadas con la atención de estos eventos, avance en el proceso de notificación de las intoxicaciones a través del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), entre otros.

Aun así, debido al desarrollo vertiginoso de la producción de nuevas sustancias, el desconocimiento y mal uso de las existentes, sumado a los direccionamientos a nivel de políticas mundiales; hacen que se deban desarrollar e implementar acciones que son reconocidas globalmente para la intervención, mitigación y respuesta oportuna en el manejo de este tipo de eventos toxicológicos en el país.

Doctrinalmente, se cuenta también con las recomendaciones realizadas por organizaciones internacionales, tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) mediante la implementación del Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas- IPCS, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) mediante el Centro Panamericano de Ingeniería Sanitaria y Ciencias de Ambiente y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), todas ellas dando directrices a los países sobre la creación de redes de toxicología y centros de información toxicológica para atender las urgencias presentadas por afectación a la salud humana y ambiental con sustancias químicas.

Para avanzar en el desarrollo de las acciones enunciadas y el fortalecimiento de la capacidad institucional para la implementación de este tipo de estrategias de

gestión, se requiere la articulación intersectorial planteada recientemente en el documento CONPES 3868 denominado *Política de gestión del riesgo asociado al uso de sustancias químicas* aprobado en octubre de 2016, el cual “busca integrar de manera coherente los procesos de gestión del riesgo y las etapas del ciclo de vida de las sustancias químicas para cubrir el amplio espectro de los problemas asociados con su uso, visto desde la óptica de dos objetos de interés: (i) la sustancia química y (ii) las instalaciones donde se usan; al tiempo que se fortalece la articulación y el compromiso de las entidades responsables del proceso de gestión”.

Con relación a la estrategia de comunicación de riesgos, frente al tema toxicológico se plantea la implementación de Líneas de Información y Asesoría Toxicológica que apuntan con fuerza a la conformación de los centros regionales de información toxicológica, que permitan el manejo intersectorial e interdisciplinario de los tantos eventos que a diario alteran las condiciones de salud y bienestar de la comunidad.

La creación de Centros Toxicológicos y la consolidación de la Red Nacional de Toxicología en Colombia se encuentra prevista desde el punto de vista reglamentario y de política pública, pues se plantea a partir del Plan Decenal de Salud Pública, en el numeral 7.7.3.2.4, relativo a las estrategias del componente de Respuesta en Salud ante situaciones de emergencia y desastres, en el cual se incluye:

“La movilización de los actores nacionales para la definición, conformación y mecanismo de operación (...) para la disposición de tele asistencia las 24 horas del día a las instituciones prestadoras de salud y a la comunidad. La gestión y administración de la tecnología informática y comunicación, y talento humano capacitado y especializado para ofrecer asistencia médica, asesoría sobre el diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones agudas y crónicas, así como realizar investigaciones relacionadas con este tema. Adicional a ello, consolidar, procesar y remitir información científica sobre toxicología a los laboratorios de la red y demás centros científicos del País”.

Así pues, la pretensión actual del Ministerio de Salud y Protección Social es consolidar la *Red Nacional de Toxicología* como un espacio de acción sectorial, transectorial y comunitario que propenda por la protección de los individuos, de los colectivos y de su entorno, ante los riesgos desencadenados por los eventos originados por sustancias potencialmente tóxicas en el país.

# 3

## Generalidades de manejo



### 3.1 Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el servicio de urgencia

**Jorge Alonso Marín Cárdenas**

*Médico especialista en Toxicología Clínica Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Toxicólogo Clínico Laboratorio de Toxicología Secretaria de Movilidad de Medellín  
Docente de Farmacología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín  
Docente de Farmacología y toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Presidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC.*

**Vania Cristina Chica Londoño**

*Médica especialista en Toxicología Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín*

**Jenny Alexandra Rojo Mira**

*Médica Residente de 1er año Toxicología Clínica Universidad de Antioquia, Medellín*

La atención del paciente intoxicado requiere una evaluación adecuada, efectiva, ágil y minuciosa que cuente con un interrogatorio enfocado y preciso, además de una evaluación física completa. Elementos indispensables para poder ubicar al paciente en cualquiera de los diferentes toxidromes, lo cual ayuda a orientar frente a la posible causa de la intoxicación y de esta forma realizar la aproximación diagnóstica acertada y ofrecer el tratamiento más adecuado en cada situación en especial<sup>1</sup>.

#### Anamnesis

La adecuada anamnesis al paciente y acompañantes, es la base para una correcta aproximación diagnóstica, por lo tanto es necesario indagar sobre: edad, ocupación, pasatiempos, antecedentes patológicos, antecedentes farmacológicos (medicamentos, vitaminas, productos herbales y homeopáticos), antecedentes toxicológicos (uso y abuso de sustancias psicoactivas y la exposición a las diferentes sustancias químicas), también es necesario interrogar frente a las sustancias que se encuentran disponibles en el hogar, tales como medicamentos, productos de limpieza o plaguicidas, que puedan orientar hacia la causa de la intoxicación. Procurar siempre recuperar el empaque del tóxico o medicamento implicado<sup>1</sup>. Incluir el interrogatorio a familiares y amigos, e incluso al personal que ingresa el paciente al servicio de urgencias para reconstruir la historia clínica. Se debe aclarar la vía y tiempo de exposición, así como el nombre exacto de la sustancia (los nombres comerciales pueden no corresponder al cuadro clínico esperado)<sup>2</sup>. Nunca se debe olvidar que más de un tóxico o medicamento pueden estar implicados en el cuadro del paciente<sup>3</sup>. Algunas preguntas que ayudaran a realizar este interrogatorio de manera adecuada pueden ser:

¿Con qué se presentó contacto?, ¿cuándo fue el contacto?, ¿cómo fue el contacto?, ¿dónde ocurrió?, ¿por qué ocurrió?, ¿es la primera vez que ocurre?, ¿qué sustancias están implicadas?, ¿qué antecedentes de enfermedades tiene el paciente?, ¿presenta uso de medicamentos, productos químicos u otras sustancias?

## Examen físico

En un paciente, en quien se sospecha o se sabe de una intoxicación, es necesario tratar de realizarle un diagnóstico sindromático para lograr una orientación frente a la causa toxica de las manifestaciones, con las que cursa el paciente. Esta herramienta tiene una alta importancia en pacientes con alteración en el estado de conciencia, o cuando no se refiere de manera adecuada la sustancia implicada en la intoxicación. Los toxidromes corresponden a un conjunto de signos y síntomas específicos que orientan hacia la posible sustancia que causa la intoxicación<sup>4</sup>. La evaluación física del paciente debe ser ordenada y adecuadamente estructurada para no perder elementos que puedan ayudar a realizar un diagnóstico eficaz.

Se debe iniciar con la evaluación de las condiciones clínicas del paciente, donde se puede incluir la técnica de evaluación basada en el ABC (airway, breathing and circulation), para identificar situaciones que comprometan la vida y requieran intervenciones inmediatas, al mismo tiempo se debe realizar la evaluación del estado de conciencia, continuar con los signos vitales del paciente y realizar una exploración céfalo caudal minuciosa del paciente. Nunca se debe olvidar que, en el escenario del paciente intoxicado, el electrocardiograma es una herramienta básica, que hace parte también del examen general del paciente<sup>5</sup>.

## Signos vitales

La evaluación de los signos vitales puede orientar frente a posibles causas de la intoxicación, mas es de recordar que lo ideal es realizar un diagnóstico sindromático, el cual podrá orientar mucho más frente al agente causal de la intoxicación. Las diferentes alteraciones en los signos vitales y su relación con diferentes sustancias se encuentran enumeradas en la **Tabla N° 1**.<sup>1,6</sup>



**Tabla N° 1. Manifestaciones producidas por distintas sustancias**

<b>Bradicardia</b>	<b>Taquicardia</b>
Betabloqueadores	Anticolinérgicos
Antagonistas de los canales de calcio	Antipsicóticos
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Antidepresivos tricíclicos
Opioides	Cocaína, anfetaminas, LSD
Gamahidroxi butirato	Metilxantinas
Digoxina	Hormona tiroidea
Hipnóticos sedantes	Síndrome de abstinencia a sedantes hipnóticos
	Antihistamínicos
<b>Hipotensión</b>	<b>Hipertensión</b>
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Cocaína
Opioides	Anfetaminas
Sedantes hipnóticos, etanol	Ketamina, fenciclidinas
Antidepresivos tricíclicos	Nicotina
Medicamentos antihipertensivos	Plomo (crónica)
Nitratos, Gamahidroxi butirato	Derivados del ergot
Antipsicóticos	Neonicotinoides
<b>Hipotermia</b>	<b>Hipertermia</b>
Amitraz	Anticolinérgicos
Etanol	Cocaína, anfetaminas, metanfetaminas, LSD
Gama hidroxibutirato	Fenoxiherbicidas (2,4D), dinitrofenol
Monóxido de carbono	Hormona tiroidea
Opioides	Fenciclidinas
Sedantes hipnóticos	Salicilatos, IMAO
	Síndrome serotoninérgico
	Síndrome neuroléptico maligno
<b>Bradipnea</b>	<b>Taquipnea</b>
Opioides	Salicilatos
Bloqueadores neuromusculares	Cocaína, nicotina, anfetaminas
Inhibidores de colinesterasa	Metanol, etilenglicol
Sedantes hipnóticos, etanol	Irritantes pulmonares (paraquat)
Gammahidroxi butirato	
Amitraz	

Fuente: autores

## Olor

A pesar que la percepción del olor es algo que puede entrar en el campo de la subjetividad existen algunos olores que clásicamente se han asociado a algunas sustancias como lo son:

- Ajo: organofosforados
- Gasolina: hidrocarburos
- Peras: hidrato de cloral
- Frutas: cetosis por isopropranolol
- Zanahoria: intoxicación por cicuta
- Almendras amargas: cianuro
- Huevos podridos: sulfuro de hidrogeno<sup>1</sup>.

## Piel

La evaluación minuciosa de la piel brinda herramientas para orientar frente a una causa toxica en el paciente. Es necesario evaluar la presencia de sudoración, el color y la temperatura. Se debe verificar que no existan parches de medicamentos o emplastos que puedan ser los causantes de la intoxicación<sup>7</sup>. Dentro de los hallazgos que se pueden encontrar se tienen:

- Coloración azul: metahemoglobinemia.
- Coloración roja o rosada: cianuro, monóxido de carbono, síndrome anticolinérgico, ácido bórico, niacina, o intoxicación escombroides (por pescados y mariscos).
- Bulas o ampollas: fenobarbital, salicilatos, accidente ofídico o picadura araña loxocelos.
- Seca: toxidrome anticolinérgico
- Diaforesis: toxidrome colinérgico, accidente por escorpiones.

## Pupilas

La evaluación del tamaño de la pupila y su reactividad, ayudan al enfoque, en el diagnóstico del paciente intoxicado. Los hallazgos clásicos corresponden a miosis o midriasis siendo sustancias causantes de dichas alteraciones, las siguientes:

- Miosis: organofosforados, carbamatos, opioides, clonidina, captopril, sedantes (barbitúricos, etanol, benzodiacepinas), hongos, fenoxiherbicidas, amitraz.
- Midriasis: cocaína, anfetaminas, nicotina, LSD, neonicotinoides, atropina, escopolamina, xantinas, sustancias anticolinérgicas, síndrome serotoninérgico<sup>8</sup>.

## Boca y nariz

- Sialorrea: organofosforados o carbamatos, accidente por escorpiones.
- Úlceras orales: cáusticos.
- Xerostomía: anticolinérgicos, anfetaminas y metanfetaminas.

- Residuos de polvo en la nariz: sospechar sustancias de abuso como cocaína o heroína si es blanco, heroína si es café o ketamina si es rosado<sup>7</sup>.

## Peristaltismo

Se considera normal entre 12 y 30 ruidos peristálticos por minuto. Las alteraciones en el peristaltismo pueden asociarse a:

- Disminución: toxidrome opioide, anticolinérgico y sedante hipnótico
- Aumento: toxidrome colinérgico y serotoninérgico, abstinencia a opioides<sup>8</sup>.

## Examen neurológico

Identificar la necesidad de protección de la vía aérea, especialmente si se va a realizar descontaminación gastrointestinal. Las manifestaciones más comunes son:

- Depresión neurológica: sedantes, plaguicidas, anticonvulsivantes, opioides.
- Agitación: anticolinérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos, delirium tremens.
- Convulsiones: delirium tremens, organoclorados, plaguicidas, simpaticomiméticos.
- Temblor: delirium tremens, litio, cafeína, teofilina, o anticonvulsivantes.
- Rigidez muscular: estriquina, síndrome neuroléptico maligno.
- Debilidad muscular: botulismo, accidente ofídico *elapídico*, síndrome intermedio.
- Fasciculaciones: sustancias colinérgicas<sup>9</sup>.

Cuando se realiza una correlación adecuada de las manifestaciones clínicas evidenciadas en el paciente tras la evaluación clínica, se puede llegar a la conclusión de un diagnóstico sindromático que brinda la posibilidad de una mejor aproximación diagnóstica <sup>4</sup>. Ver **Tabla N° 2**.

**Tabla N° 2. Toxidromes**

Grupo	Signos vitales				Estado mental	Tamaño pupilar	Peristaltismo	Sudoración	Otros
	PA	FC	FR	T					
Toxidrome colinérgico	↓	↓	↑	↓	Normal o deprimido	Miosis	Aumentada	Aumentada	Salivación, lagrimación, diarrea, broncorrea, fasciculaciones, parálisis

Grupo	Signos vitales				Estado mental	Tamaño pupilar	Peristaltismo	Sudoración	Otros
	PA	FC	FR	T					
Toxidrome anti-colinérgicos	↑	↑	↑	↑	Delirium Agitación	Midriasis	Disminuido Ausente	Ausencia	Mucosas secas, retención urinaria, piel roja
Toxidrome opioide	↓	↓	↓	↓	Depresión	Miosis	Ausente Disminuido	Aumentado Normal	Hiporreflexia palidez
Toxidrome hipnótico sedante	↓	↓	↓	↓*	Depresión Agitación	Miosis Normal	Disminuido Ausente	Aumentado Normal	Hiporreflexia palidez
Toxidrome simpatico-mimético	↑	↑	↑	↑	Agitación	Midriasis	Normal Disminuido	Aumentado Normal	Temblor, convulsiones

PA : Presión Arterial FC: Frecuencia Cardiaca FR: Frecuencia Respiratoria T: temperatura

\* En la intoxicación por fenobarbital suele haber hipertermia, por desacoplar la cadena respiratoria de electrones.

*Modificado de:* Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. Initial evaluation of the patient: vital signs and toxic syndromes. Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Goldfrank's Toxicologic emergencies. 10 ed. New York: McGraw Hill; 2015: p. 99-106.

## Medidas de descontaminación

### Descontaminación cutánea

Antes de iniciar la descontaminación se recomienda portar equipo de bioseguridad en el personal, con el objetivo de evitar intoxicaciones secundarias. Se debe remover la ropa del paciente y embalarla en bolsas realizando un cierre hermético. Posteriormente, se debe lavar toda la piel del paciente con abundante agua y jabón, incluyendo también los pliegues, las uñas, el cuero cabelludo, incluso las mucosas en general como la boca y los genitales. En caso de exposición a cáusticos evitar la neutralización con ácidos o álcalis, ya que se pueden producir reacciones exotérmicas que agravarían el daño local. Hay excepciones en las que la utilización de agua es mucho más deletérea, como en la contaminación con partículas o polvos de potasio, sulfuros, litio, zinc, uranio, titanio y zirconio, ya que hay riesgo de explosión. En estos casos, se recomienda retirar manualmente con gasas secas o pinzas y depositar los fragmentos en aceite mineral. En caso de exposición a fenoles, se puede utilizar polietilenglicol para la descontaminación. En caso de contacto con fósforo blanco se puede usar aceite mineral<sup>10,11</sup>.

## **Descontaminación ocular**

La irrigación ocular se usa principalmente con el fin de diluir el xenobiótico, remover cuerpos extraños y normalizar el pH. Previamente, se utilizan anestésicos tópicos y un retractor ocular. Se prefiere usar solución salina normal o lactato de ringer, ya que son soluciones isotónicas. Si no hay rápida disponibilidad de estos, está indicada la utilización del agua en el volumen necesario. Se puede realizar ciclos de irrigación de 15 minutos midiendo el pH ocular mediante una tira reactiva, y se pueden terminar una vez el pH esté entre 7.5 y 8. Cuando la sustancia es ácida es necesario irrigar el ojo mínimo una hora y cuando es alcalina mínimo dos horas. Se han descrito casos de irrigación ocular entre 4 y 24 horas. Cuando hay contacto con sustancias a base de metacrilato de vinilo (pegas caseras, pega loca) se recomienda la utilización de aceite mineral. Siempre que haya lesión ocular se debe remitir el paciente para valoración por oftalmología<sup>11</sup>.

## **Inducción del vómito**

La inducción del vómito es una técnica considerada como inadecuada y no recomendada en la actualidad. La administración de jarabe de ipeca, no se recomienda actualmente. Puede retrasar el inicio de la terapia antidotal sin ofrecer beneficio al paciente<sup>10</sup>.

## **Lavado gástrico**

Busca recuperar el mayor contenido de tóxico de la cavidad gástrica antes de que se dé su absorción. Se recomienda realizarlo dentro de la primera hora de la intoxicación, excepto en aquellas sustancias con efecto anticolinérgico donde se puede realizar incluso hasta dos horas después de la ingesta (hioscina, escopolamina, antihistamínicos de primera generación, biperideno y antidepresivos tricíclicos). Las indicaciones y contraindicaciones del lavado gástrico se encuentran en la **Tabla N° 3**. La técnica adecuada para realizar el lavado gástrico se encuentra a continuación<sup>13, 14</sup>:

1. Proteger la vía aérea realizando intubación orotraqueal, en caso de deterioro neurológico.
2. Ubicar al paciente en posición de trendelenburg y en decúbito lateral izquierdo, para disminuir el paso del xenobiótico a través del píloro.
3. Insertar una sonda orogástrica con un diámetro 36 - 40 French en el adulto y 22 - 28 French en el niño. La distancia se calcula midiendo desde la comisura labial, hasta el lóbulo de la oreja, y de allí hasta el apéndice xifoides.
4. Verificar la posición de la sonda en el estómago: inyectar aire y auscultar sobre el abdomen, aspirar contenido gástrico, o insertar el extremo libre de la sonda en un vaso con agua para verificar la formación de burbujas (lo cual se evidencia cuando la sonda se encuentra en la vía aérea).

5. Instilar 250 ml de solución salina al 0.9% o lactato de ringer a temperatura ambiente (se puede calentar a 37° C para disminuir la posibilidad de hipotermia) a través de la sonda oro gástrica y recuperar inmediatamente la misma cantidad. En niños, se recomienda 10-15 ml/kg de solución salina por cada instilación, máximo 250 ml.
6. Repetir el procedimiento hasta completar 3 a 5 litros en adultos y en niños 1 litro, o hasta que el líquido recuperado sea totalmente claro. No exceder 5 litros en adultos ni 1 litro en niños.

Las complicaciones a tener en cuenta en este procedimiento incluyen: lesiones en esófago y estómago, broncoaspiración, neumonitis, trastornos hidroelectrolíticos, por lo cual una selección del paciente y técnica adecuada son necesarios en todos los casos.

**Tabla N° 3. Indicaciones y contraindicaciones de lavado gástrico**

Indicaciones	Contraindicaciones
Ingesta de una sustancia toxica a dosis toxica. Ingreso en el tiempo de ventana. No tiene contraindicación para su realización. No existe emésis espontánea en el momento. A pesar de que el tóxico es adsorbido por el carbón activado, se ingirió una gran cantidad.	Depresión neurológica sin protección de la vía aérea. Ingesta de hidrocarburos: riesgo de bronco aspiración. Ingesta de cáusticos: riesgo de perforación. Paciente correo humano (body packer), o cualquier situación donde la presentación de la sustancia tiene un gran tamaño y no podría pasar por la sonda. (Algunos medicamentos de liberación prolongada) Emesis espontánea abundante al momento del procedimiento. Cantidad mínima o sin potencial tóxico. Riesgo de sangrado gastrointestinal.

Fuente: autores

### **Carbón activado**

El carbón activado disminuye la absorción y la circulación entero hepática de ciertos tóxicos, ejerciendo su acción en el tracto gastrointestinal. Es necesario tener en cuenta que el paciente cumpla con las indicaciones para realizar la técnica, ver **Tabla N° 4**.

Se puede utilizar la misma sonda de lavado gástrico, una vez este haya concluido, para pasar el carbón activado, o si el paciente colabora darlo vía oral<sup>14</sup>. Se recomienda administrarlo en la primera hora de la intoxicación en dosis de 1 g/kg de peso en una solución al 20-25% (4 cc por cada gramo de carbón activado), preparada con solución salina, lactato de ringer o agua (no en agua destilada). En caso de estar

indicado se puede utilizar dosis múltiples o repetidas, a 0.5 g/kg de peso cada 6 a 8 horas vía oral o por sonda orogástrica, por un período de 24 horas. Las dosis múltiples de carbón activado están recomendadas en las intoxicaciones por sustancias que cuenten con circulación entero hepática, como lo son la carbamazepina, dapsona, fenobarbital, quinina, teofilina, y en la intoxicación grave por colchicina<sup>15</sup>. Si el paciente presenta emesis posterior a la administración del carbón, se debe repetir la dosis de este lentamente y se puede adicionar un antiemético. Previo al retiro de la sonda, se recomienda succionar y esperar dos horas después de la última dosis, para disminuir el riesgo de bronco aspiración<sup>14,15,16</sup>.

Entre las complicaciones más comunes tras el uso del carbón activado están: constipación, náuseas, vómito, broncoaspiración con neumonitis, compromiso pulmonar grave por mal posicionamiento de la sonda, íleo y la obstrucción intestinal <sup>16</sup>.

**Tabla N° 4. Indicaciones y contraindicaciones para administrar carbón activado**

Indicaciones	Contraindicaciones
Ingesta de una sustancia a dosis alta o toxica. El paciente está dentro de la primera hora después de la ingestión del tóxico. El paciente ingirió una sustancia que es adsorbida por el carbón activado. No hay contraindicaciones para su uso.	Depresión neurológica sin protección de la vía aérea. El paciente ingirió una sustancia que NO es adsorbida por el carbón activado, como metales (plomo, mercurio, hierro y litio), alcoholes o acetona. Ingesta de cáusticos: por entorpecimiento de la visión endoscópica posterior. Ingesta de hidrocarburos: riesgo de bronco aspiración.

Fuente: autores

### ***Irrigación intestinal total***

Se realiza mediante la administración de polietilenglicol, una solución con capacidad osmótica, para hacer un barrido del contenido intestinal. Útil tras la ingestión de sustancias donde el carbón activado no tiene utilidad como los metales, además en ingesta de medicamentos de liberación prolongada y correos humanos (body packers - mulas). El polietilenglicol viene en sobres con polvo y se diluye un sobre en un litro de agua<sup>17</sup>. Se administra por vía oral o por sonda nasogástrica, 1-2 litros por hora, hasta que el efluente rectal sea claro. En niños la dosis es 10-15 ml/kg por hora. Entre los efectos adversos se han descrito: dolor abdominal, náuseas, emesis, enrojecimiento facial y dolor anal<sup>18</sup>.

**Tabla N° 5. Indicaciones y contraindicaciones de irrigación gastrointestinal total**

<b>Indicaciones de irrigación intestinal total</b>	<b>Contraindicaciones de irrigación intestinal total</b>
Ingesta de medicamentos de liberación sostenida.	Signos de íleo u obstrucción gastrointestinal.
Ingesta de sustancias que no se fijan al carbón activado (plomo, mercurio, hierro, litio).	Hemorragia del tracto gastrointestinal.
Remoción de capsulas en el paciente que es correo humano (body packer).	Emesis persistente.
	Vía aérea sin protección.
	Signos clínicos de ruptura de los paquetes de cocaína

Fuente: autores

### **Catártico**

Actualmente, no se recomienda el uso rutinario de catártico, excepto en el caso de uso de dosis repetidas de carbón activado o disminución del peristaltismo después de administrar carbón activado<sup>19</sup>. Se puede utilizar manitol al 20% a dosis de 5 ml (1 g) por Kilo vía oral, o hidróxido de magnesio 30 ml en una toma en el adulto o mayores de 12 años, 15 ml en niños de 6 a 11 años, y 5 ml en niños de 2 a 5 años<sup>17</sup>.

### **Cirugía y endoscopia**

La cirugía está indicada en los pacientes que son correos humanos, al ingerir múltiples capsulas que contienen sustancias ilícitas como la cocaína o heroína (body packer) con signos clínicos de ruptura u obstrucción gastrointestinal. La endoscopia se utiliza cuando se han formado bezoares, o para la remoción de paquetes de drogas correspondientes a pequeñas cantidades dispuestas para distribución de la sustancia "bolsas" o "papeletas", cuando el paciente las ingiere, en el caso que el paciente consulte de forma temprana y se sospeche que estos elementos se encuentran en el estómago o duodeno (body stuffer), preferiblemente en unidad de cuidados intensivo<sup>14</sup>.

### **Medidas de eliminación**

#### **Alcalinización urinaria**

Útil para aumentar la eliminación de tóxicos que son ácidos débiles como los salicilatos, el metotrexate, el fenobarbital, el 2-4 D (2,4 diclorofenoxiacético), la clopropamida, el formato y el diflunisal. Basados en la ecuación de Henderson-Hasselbach, al alcalinizar, se logran aumentar las formas iónicas de los tóxicos



que son ácidos débiles, lo que disminuye su reabsorción renal y aumenta su eliminación (*trampa iónica*). Se inicia con 1-2 mEq/kg de peso de bicarbonato de sodio (ampollas 1mEq/mL en 10mL), en infusión rápida. Luego, se prepara una infusión con 100 mEq + 1000mL de dextrosa en agua destilada al 5%, para pasar a una velocidad de 100mL/hora. El objetivo es mantener el pH urinario entre 7,5 y 8 sin sobrepasar el pH sérico de 7,55. Se debe monitorear el pH cada media hora y, una vez sea alcanzado el objetivo, cada hora. Entre las reacciones adversas se encuentran: hipernatremia, hipervolemia, alcalosis metabólica, hipokalemia, tetania, edema cerebral, hiperosmolaridad y disminución del calcio no ionizado. Como la hipokalemia es a veces marcada se puede agregar por cada litro de infusión de la solución previa, 20 mEq de cloruro de potasio. Es necesario determinar el estado ácido base, los electrolitos, la glicemia, y la función renal previo al inicio de la terapia<sup>20</sup>.

### **Hemodiálisis**

Es un método útil para separar un xenobiótico de la sangre a través de una membrana semipermeable. Las sustancias tóxicas dializables por excelencia son alcoholes, litio, salicilatos y teofilina. Para ser dializable, la sustancia debe ser hidrosoluble, de peso molecular menor a 5000 daltons, con baja unión a proteínas y bajo volumen de distribución. Se debe solicitar siempre la valoración por nefrología, por lo que el paciente debe ser enviado donde se cuente con este recurso. La hemodiálisis se indica durante 6 a 8 horas continuas por cada sesión. En ciertas intoxicaciones con compromiso clínico grave o altas concentraciones sanguíneas, podría estar indicada la hemodiálisis, por ejemplo en la intoxicación por fenobarbital, ácido valpróico, metformina, alcoholes y salicilatos<sup>21,22</sup>.

### **Hemoperfusión con carbón activado**

Es similar a la hemodiálisis, con la ventaja de que el xenobiótico puede quedar atrapado en un filtro con carbón activado, por lo que una condición necesaria es que este xenobiótico sea adsorbido por el carbón activado. En este caso no se requiere baja unión a proteínas de los tóxicos. Se ha reportado utilidad en casos de intoxicación temprana por paraquat (menos de seis horas de ingestión), carbamazepina, talio, teofilina, acetaminofén y procainamida<sup>22</sup>.

### **Bibliografía**

1. Trevonne M. Thompson JT, Lu J, Erickson TB. The general approach to the poisoned patient. *Disease-a-Month*. 2014; 60: 509–524.
2. Erickson TE, Thompson JT, Lu J. The Approach to the Patient with an Unknown Overdose. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2007. 25: 249–281.

3. Frithsen IL, Simpson WM, Recognition and management of acute medication poisoning. *American Family Physician*. 2010; 81:316-23.
4. Holstege CP, Borek HA. Toxidromes. *Critical Care Clinics*. 2012. 28: 479-498.
5. Boyle JS, Bechtel LK, Holstege CP. Management of the critically poisoned patient. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2009, 17:29.
6. Lawrence DT, Bechtel L, Walsh JP. The evaluation and management of acute poisoning emergencies. *Minerva Med*. 2007; 98(5):543-68.
7. Aristizabal JJ. Diagnóstico clínico del paciente intoxicado. En: Peña LM, Arroyave CL, Aristizabal JJ, Gómez UE. *Fundamentos de medicina. Toxicología clínica*. Medellín IB. 2010. p 61-71.
8. Mokhlesi B, Leiken JB, Patrick Murray, Corbridge TC. Adult Toxicology in Critical Care. Part I: General Approach to the Intoxicated Patient. *CHEST* 2003; 123:897-922.
9. Paepe P, Lemoyne S, Buylaert W. Disorders of Consciousness Induced by Intoxication. *Neurol Clin*. 2012. 30: 359-384.
10. Shannon MW. Emergency Management of Poisoning. Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Haddad and Winchesters. *Clinical Management of Poisoning and Drug overdose*. 4 ed. Philadelphia Saunders Elsevier. 2007. p 13-30.
11. Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. Principles of managing the acutely poisoned or overdosed patient. Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Goldfrank LR. *Goldfrank's Toxicologic emergencies*. 10 ed. New York: McGraw Hill; 2015. p. 106-117.
12. Höjer J, Troutman WG, Hoppu K, Erdman A, Benson BE, Mégarbane B, Thanacoody R, Bedry R, Caravati EM; American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. Position paper update: ipecac syrup for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Mar; 51(3):134-9.
13. Hoegberg LC, Gude AB. Techniques used to prevent gastrointestinal absorption. Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. *Goldfrank's Toxicologic emergencies*. 10 ed. New York: McGraw Hill; 2015: p. 202-232.
14. Albertson T,E, Owen K,P, Sutherland M,E, Chan A,L. Gastrointestinal decontamination in the acutely poisoned patient. *International Journal of Emergency Medicine* 2011, 4:65.
15. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005; 43(2):61
16. Elder GM: Activated charcoal: to give or not to give? *Int Emerg Nurs*. 2010 Jul;18(3):154-7.
17. Lopera WD, Puerta JD. Gastroenterología en: González Agudelo MA, Lopera Lotero W, Arango Villa A. *Fundamentos de medicina*. Manual

- de terapéutica 2012-2013. 15 ed. Corporación para investigaciones biológicas. 2012. P 342-345.
18. Thanacoody R, Caravati EM, Troutman B, Höjer J, Benson B, Hoppu K, Erdman A, Bedry R, Mégarbane B. Position paper update: whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients Clin Toxicol (Phila). 2015 Jan;53(1):5-12.
  19. American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position Paper: Cathartics. J Toxicol Clin Toxicol. 2004;42(3):243-53.
  20. Proudfoot AT, Krenzelo EP, Vale JA. Position Paper on urine alkalinization. J Toxicol Clin Toxicol. 2004;42(1):1-26.
  21. Fertel BS, Nelson LS, Goldfarb DS. Extracorporeal removal techniques for the poisoned patient: a review for the intensivist. J Intensive Care Med. 2010 May-Jun;25(3):139-48.
  22. Ghannoum M, Roberts DM, Hoffman RS, Ouellet G, Roy L, Decker BS, Bouchard J. A stepwise approach for the management of poisoning with extracorporeal treatments. Semin Dial. 2014 Jul-Aug;27(4):362-70.

## 3.2 Cambios electrocardiográficos en el paciente intoxicado

**Marie Claire Berrouet Mejía**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica UDEA  
Toxicóloga Clínica Hospital General de Medellín -Clínica Soma  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad CES, Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

**Andrés Felipe Estrada Atehortúa**

*Médico Especialista en Medicina de Urgencias CES  
Urgentólogo Hospital Pablo Tobón  
Docente de Universidad Pontificia Bolivariana*

**Ubier Eduardo Gómez Calzada**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica  
Profesor de Farmacología y Toxicología Universidad de Antioquia, Medellín  
Toxicólogo Hospital San Vicente Fundación de Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

### Generalidades

En Colombia se puede observar como las intoxicaciones vienen en aumento en los últimos años, reportando al SIVIGILA durante el período del 2010 al 2012 23.844, 27.126 y 27.252 intoxicaciones respectivamente. Hasta la semana epidemiológica 41 del año 2016 se habían reportado 27.117 casos con una incidencia de 55.6 por cada 100.000 habitantes siendo las causas más comunes los medicamentos, con 8.292 casos, luego plaguicidas con 6.857 casos y finalmente sustancias psicoactivas con 6.172 casos<sup>1</sup>.

Las complicaciones que más frecuentemente se presentan en el paciente urgente, agudamente intoxicado, son: convulsiones, depresión respiratoria y arritmias. Entendiendo lo anterior dentro de las ayudas diagnósticas más pertinentes y costoefectivas del paciente intoxicado está el electrocardiograma (ECG), ya que tiene utilidad diagnóstica, pronóstica y su buena interpretación permite tomar decisiones terapéuticas, incluida la administración de medicamentos.

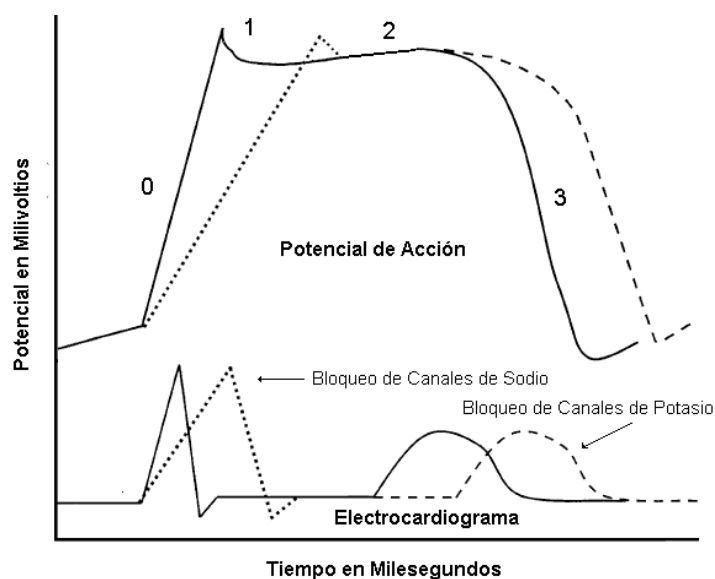
El ECG constituye un método económico, objetivo y rápido de obtener información sobre la etiología de la intoxicación y su gravedad, facilita la toma de decisiones preventivas y permite evaluar la eficacia de las medidas terapéuticas implementadas<sup>3-5</sup>.

Con frecuencia, se omite ordenar el ECG basándose en el hallazgo clínico de un pulso rítmico o bien se sustituye por el monitoreo cardíaco. El monitoreo cardíaco no permite visualizar la totalidad de las derivaciones y hace subjetiva la apreciación de los intervalos ya que toma solo dos derivaciones y la ubicación de los electrodos es diferente con respecto a los del ECG perdiendo así información valiosa que puede contribuir tanto al diagnóstico como al manejo del paciente.

Para identificar las diferentes manifestaciones de toxicidad es importante identificar algunos aspectos básicos del proceso de despolarización y repolarización en el miocardiocito. El flujo rápido de iones hacia el interior de la célula miocárdica origina la despolarización normal. Cuando este flujo es sobrepasado por el flujo de potasio que va hacia el exterior, se da la repolarización miocárdica. En el potencial de acción se identifican diferentes fases<sup>3-5</sup>:

- **Fase 0:** se provocan cambios súbitos en la permeabilidad iónica, de forma que el sodio (predominantemente), entra en la célula mientras que el potasio inicia su salida.
- **Fase 1:** el pico del potencial de acción está dado por el cierre de los canales de sodio y la activación de los canales de potasio.
- **Fase 2:** es también conocida como fase de repolarización lenta. En ella todavía persiste la entrada de iones sodio y comienza la entrada de calcio mientras que el potasio sale del interior celular. Esto explica la meseta en el potencial de acción.
- **Fase 3:** se caracteriza por la salida masiva de potasio de la célula, y se aumenta la permeabilidad de la membrana para el sodio.
- **Fase 4:** se activa la bomba de sodio-potasio ATPasa que saca de la célula cardiaca tres iones de sodio, intercambiándolos por dos iones de potasio para mantener el potencial eléctrico del miocito<sup>3-5</sup>.

**Gráfico N° 1. Fases del potencial de acción cardiaco**



Entendiendo que el electrocardiograma es una representación de la actividad eléctrica del corazón, la descripción juiciosa de las alteraciones en ondas, segmentos e intervalos asociados a la clínica permitirá establecer asociaciones.

Dentro de las alteraciones más comúnmente encontradas en el electrocardiograma están<sup>10-13</sup>:

**Tabla N° 6. Alteraciones electrocardiográficas en tóxicos**

Tipo de alteraciones	Xenobióticos
Aumento en la duración de la Onda P	Bloqueadores de canales de sodio y potasio
Segmento PR prolongado	Betabloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de colinesterasa
Segmento PR acortado	Digital
QRS ensanchado	Bloqueadores de canales de sodio
Punto J – segmento st	Se puede elevar en consumo de vasoconstrictores como coca, feniletilaminas, simpaticomiméticos
QT corto	Digital
QT largo	Inhibidores de colinesterasas, amiodarona, macrolidos, quinolonas, haloperidol, metadona
Patrón de Brugada	Bloqueadores de canales de sodio: antidepresivos tricíclicos, cocaína, antiarritmicos

Fuente: autores

En resumen, la despolarización ventricular se representa en el ECG por el intervalo QRS, la repolarización por el segmento ST y la onda T. La actividad eléctrica ventricular en conjunto, es reflejada por el intervalo QT. El intervalo QT se mide desde el principio de la onda Q hasta el final de la onda T y se debe corregir según la frecuencia cardiaca. Se acepta que su valor normal sea menor a 440 ms. Otros autores establecen el límite superior del QTc en varones a 450 ms, mientras que en las mujeres se asume un valor normal del QTc hasta los 470 ms<sup>6-8</sup>.

$$QTc = \frac{QT \text{ (en segundos)}}{\sqrt{R - R \text{ (segundos)}}} = \text{Segundos}$$

**Tabla N° 7. Valores normales del QT**

Valor del QT	Niños 1-15 años	Hombres > 15años	Mujeres >15años
Normal	<0.44	<0.43	< 0.45
Límite	0.44-0.46	0.43-0.45	0.45-0.46
Prolongado	>0.46	>0.45	> 0.46

Fuente: autores

Existen diversas fórmulas: Bazett, Frederica, Hodges y Framingham para calcular el QT, siendo la más común  $Bazett\ QTc = 2\sqrt{RR}$ . Así como es importante la medición de este, la utilización de otros parámetros como la dispersión del QT también son indicativos de variaciones en la repolarización de los ventrículos, asociándose a mayor riesgo de aparición de arritmias. En la práctica, la dispersión se calcula como la diferencia entre el QT máximo y mínimo en un ECG de 12 derivaciones<sup>9</sup>.

El aumento del intervalo QTc refleja una alteración en la repolarización ventricular, de tal manera que, si durante el retraso de la repolarización un foco ectópico ventricular se activa, se puede desencadenar una taquicardia ventricular polimorfa (TVP). Esta arritmia se asocia más comúnmente a intervalos QTc mayores de 500 msec y se caracteriza en el ECG por ser una taquicardia en la cual los complejos QRS son de diferente amplitud y porque las puntas de dichos complejos QRS varían alrededor de la línea isoelectrónica en forma sinusoidal.

Existen numerosas causas de alteración del QT prolongado adquirido, dentro de éstas están alteraciones hidroelectrolíticas, (hipomagnesemia, hipocalcemia), medicamentos (antibióticos como linezolid, macrólidos, quinolonas, psicofármacos como haloperidol, olanzapina, ziprasidona), opioides como la metadona y antiarrítmicos como sotalol y bloqueadores de canales de sodio (especialmente antiarrítmicos tipo IA por prolongar el periodo vulnerable)<sup>9</sup>.

Los xenobióticos pueden producir alteraciones electrocardiográficas por varios mecanismos:

1. Efecto central: como en el caso de la intoxicación por opioides, en el que la depresión central lleva a la hipoxemia y secundariamente a bradicardia con extrasistolia.
2. Efecto periférico: sustancias, tales como los bloqueadores tipo alfa 1 llevan a disminución de la resistencia periférica y a taquicardia compensadora.
3. Efecto mixto: tóxicos como la cocaína y anfetaminas producen inhibición de la recaptación de catecolaminas, con taquicardia por efecto en receptores beta 1 en corazón y cerebro, vasodilatación por efecto en receptores beta 2 vasculares y vasoconstricción por efecto en los receptores alfa 1 vasculares.
4. Efecto cardíaco directo: para producir daño directo los mecanismos moleculares más comunes son el bloqueo de canales de sodio, potasio, calcio, el bloqueo de la bomba sodio potasio ATPasa o de receptores beta 1.

Luego de entender los diferentes mecanismos generales de toxicidad, las manifestaciones de cardiotoxicidad se pueden agrupar en alteraciones del ritmo y alteraciones de la conducción.

Las alteraciones del ritmo a su vez se pueden agrupar en taquiarritmias siendo asociadas a un aumento en la producción de catecolaminas, estímulo de receptores beta, inhibición de la fosfodiesterasa o en compensación a alteraciones en la resistencia vascular periférica o como respuesta a la acidosis.

Con respecto a las bradiarritmias éstas pueden ser por bloqueo de receptores adrenérgicos, aumento del tono vagal o efectos centrales (ejemplo clonidina, gabamiméticos tipo fenobarbital).

De manera general los mecanismos que explican la arritmogénesis son tres:

- Formación anormal del impulso (las sustancias que aumenten la pendiente de la fase 4, disminuyen el umbral de disparo o aumenten el potencial de membrana de reposo, producirán aumento en la frecuencia de disparo).
- Conducción anormal del impulso (reentrada).
- Aumento del automatismo<sup>10</sup>.

Considerando las causas de daño directo es importante reconocer los hallazgos asociados al bloqueo de canales y bombas que impactan el miocardiocito.

### **Toxicidad por bloqueadores de canales de sodio:**

A esta categoría pertenece una amplia cantidad de medicamentos, si bien es cierto los principales son los antidepresivos tricíclicos, es importante recordar que muchos psicofármacos como la carbamazepina, topiramato, fenitoina y la lacosamida bloquean canales de sodio, con respecto a drogas de abuso tal vez la más frecuentemente asociada es cocaína y dentro de los betabloqueadores el propranolol.

Es de suma importancia identificar hallazgos que sugieran bloqueo de canales de sodio para hacer una elección adecuada del medicamento responsable y evitar mayores riesgos cardiovasculares y neurológicos, entendiendo que algunos estudios han evidenciado que estas alteraciones no solo predicen alteraciones cardiovasculares sino neurológicas como las convulsiones<sup>11-15</sup>.

El efecto del bloqueo de canales de sodio se puede manifestar por ensanchamiento del QRS (> 100 mseg), Desviación a la derecha del eje (S > R en la derivación DI y R en AVR > 3mv)<sup>11-15</sup>.

Respecto a los antidepresivos tricíclicos puntualmente se pueden observar otras manifestaciones como: taquicardia sinusal por bloqueo de receptores muscarínicos, y como efecto compensador por disminución de la resistencia vascular periférica por bloqueo de receptores alfa 1, este hallazgo puede persistir una vez se han resultado otros hallazgos de toxicidad<sup>11-15</sup>.



## Toxicidad por bloqueadores de la Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPasa

Los glucósidos cardiacos son sustancias que inhiben la bomba de sodio-potasio adenosina trifosfatasa (Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPasa). Además de la digoxina en nuestro medio existen otras fuentes como plantas y toxinas animales como: *Thevetia peruviana* (adelfa amarilla, india, nuez de la india, haba de San Ignacio o amancay), *Nerium oleander* (laurel de flor, rosa laurel, baladre o trinitaria), (y los bufadienólidos presentes en las glándulas venenosas del sapo de caña (*Bufo marinus*)). La inhibición de esta bomba lleva a un aumento del potasio extracelular y del sodio intracelular, el cual reduce el gradiente de transmembrana y aumenta la actividad del intercambiador sodio-calcio. La elevación intracelular de calcio aumenta la contractibilidad, adicionalmente se reporta un aumento del tono vagal generando cronotropismo negativo. Dentro de los cambios electrocardiográficos característicos están el denominado “efecto digital” que se ve puede dar en concentraciones normales viendose como una onda T bifásica, con un componente inicial negativo y uno final positivo, acoplada con el segmento S-T, por lo tanto puede verse con un descenso de concavidad hacia arriba, se puede observar el intervalo QTc acortado y prolongación del intervalo PR<sup>16</sup>.

La intoxicación iatrogénica se asocia frecuentemente a condiciones como insuficiencia renal, falla cardiaca, trastornos hidroelectrolíticos, alcalosis metabólica, hipotiroidismo, medicamentos simpaticomiméticos o interacciones medicamentosas (omeprazol, macrólidos, amiodarona, betabloqueadores).

Dentro de las anormalidades electrocardiográficas en el paciente intoxicado por digitálicos se reportan taquiarritmias y bradiarritmias y combinación de actividad excitatoria e inhibitoria, como taquicardia auricular con bloqueo AV. La bradicardia o la aparición de un ritmo regular en un paciente con fibrilación auricular previa, sugiere la intoxicación. Adicionalmente se pueden ver hallazgos por las alteraciones hidroelectrolíticas asociadas como hipercalemia en el escenario agudo y en la toxicidad crónica hipocalemia. Las taquiarritmias bidireccionales son un indicador de severidad<sup>17,18</sup>.

## Toxicidad por bloqueadores de canales de potasio

El bloqueo de la salida de potasio desde el espacio intracelular hacia el extracelular se asocia a prolongación del intervalo QT. Como se planteó, el aumento del intervalo QTc refleja una alteración en la repolarización ventricular, aumentando el riesgo de taquicardia ventricular polimorfa (TVP), la cual se caracteriza en el ECG por ser una taquicardia en la cual los complejos QRS son de diferente amplitud y porque las puntas de dichos complejos varían alrededor de la línea isoelectrica en forma sinusoidal. Dentro de las causas adquiridas es importante tener en cuenta hipocalemia, hipomagnesemia, macrólidos, quinolonas, amiodarona, metadona, azoles, haloperidol, antihistamínicos y

productos naturales como aloe vera, naranja amarga (bebidas energizantes), guaraná, regaliz, organofosforados y litio. Es importante tener presente fuentes de consulta como [www.torsades.org](http://www.torsades.org)<sup>19,20</sup>.

## Toxicidad por bloqueadores de canales de Calcio y betabloqueadores

El impacto fisiológico común de estos antihipertensivos es el calcio: los bloqueadores de canales de calcio (BCC) inhiben los canales de calcio voltaje sensibles, de tipo L, inhibiendo el paso transmembrana de calcio desde el espacio extracelular al intracelular, generando lentitud en la conducción, disminución del inotropismo, del gasto cardíaco y vasodilatación con hipotensión. Los BCC de la clase dihidropiridínicos tienen más afinidad por el músculo liso periférico, asociándose a hipotensión y taquicardia; por otra parte, los BCC no dihidropiridínicos, tienen mayor afinidad por los canales de calcio a nivel cardíaco, generando bradicardia con hipotensión.

En general los BCC inicialmente generan bradicardia y en la medida que la intoxicación progresa, se presentan grados variables de bloqueo AV y bradiarritmias de la unión o ventriculares. Se puede encontrar ensanchamiento del QRS causado tanto por el rimo de escape ventricular como por el bloqueo de los canales de calcio. Finalmente sobreviene la asistolia<sup>21,22,23</sup>.

Por su parte, los betabloqueadores ( $\beta$ Bs) al inhibir los receptores  $\beta$ 1 producen inotropismo y cronotropismo negativos, la inhibición de los receptores  $\beta$ 2 produce disminución en la glucogenolisis, disminución en la gluconeogénesis y en la relajación del músculo liso vascular, bronquios y tracto gastrointestinal. Es importante resaltar que algunos betabloqueadores tienen capacidad de bloqueo  $\alpha$ 1 como carvedilol, o bloqueo de canales sodio asociándose con ensanchamiento de QRS como el propranolol o bloqueo de canales de potasio como sotalol asociándose a prolongación del QTc. Dentro de las manifestaciones electrocardiográficas se puede ver grados variables de bloqueo AV e hipotensión<sup>24,25</sup>.

A continuación se hace un listado de manifestaciones electrocardiográficas comunes de intoxicaciones frecuentemente reportadas en nuestro medio.

**Tabla N° 8. Manifestaciones electrocardiográficas comunes en intoxicaciones**

Intoxicación	Manifestaciones	Mecanismo
Antipsicóticos	Taquicardia sinusal	Bloqueo alfa 1
	Taquicardia ventricular polimórfica	
	Prolongación del QT ensanchamiento del QRS.	Efecto anticolinérgico

<b>Intoxicación</b>	<b>Manifestaciones</b>	<b>Mecanismo</b>
<b>Organofosforados</b>	Bradycardia sinusal, bloqueo auriculoventricular, retraso de la conducción interventricular, ritmos idioventriculares, latidos ventriculares prematuros y arritmias ventriculares polimorfas, prolongación de los intervalos PR, QRS, QTc y alteración del segmento ST.	Bloqueo de canales de potasio  Agonismo muscarínico
<b>Litio</b>	Aplanamiento o inversión de la onda T. Puede encontrarse además la aparición de ondas U y prolongación del intervalo QTc.	Alteraciones hidroelectrolíticas
<b>Cocaína</b>	Taquicardia sinusal, elevación del segmento ST ensanchamiento del QRS.	Bloqueo de canales de sodio Efecto simpaticomimético
<b>Fluoracetato de sodio</b>	Cambios en el segmento ST, anormalidades en la onda T y la prolongación del intervalo QTc con arritmias ventriculares.	Metabolismo anaeróbico  Hipocalcemia
<b>Etanol</b>	Aplanamiento de la onda T, ondas U prominentes, bloqueo de rama derecha, depresión del segmento ST, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia auricular paroxística, marcapasos auricular migratorio, taquicardia ventricular e incluso fibrilación ventricular.	Asociada a alteraciones hidroelectrolíticas Descarga simpática en la abstinencia Efecto tóxico directo del alcohol

Fuente: autores

## Referencias

1. Instituto Nacional de Salud –Semana epidemiológica, número 41 de 2016, 09 octubre - 15 octubre.
2. Delk Christopher, Holstege, Brady W. Electrocardiographic abnormalities associated with poisoning. American Journal of Emergency Medicine. 2007; 25: 672 – 687.
3. Aristizabal JM, Restrepo A. Los trastornos electrolíticos farmacológicos y tóxicos del equilibrio ácido básico que alteran el electrocardiograma. Capítulo 9 en: Uribe W. electrocardiografía clínica de lo básico a lo complejo. Editorial distribuna.
4. Lanza Tarricone, Giuseppe. Fórmulas para el QT corregido y consideraciones clínicas. Gaceta Médica de Caracas, 2008; 116(3): 224-234.

5. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003; 89(11):1363-72.
6. Khan IA. Long QT syndrome: Diagnosis and management. *Am Heart J*. 2002;143:7-14.
7. Rautahazju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol*. 1992; 8:690-695.
8. Tolvonen L. More light on QT interval measurement. *Heart*. 2002; 87:193-194.
9. Molina, R. Z., Garriga, R. E. D., & Sánchez, M. D. Dispersión del intervalo QT: un predictor de arritmias ventriculares malignas. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, 2014. 14(2).
10. Restrepo A, Berrouet M, Peña L. Cambios electrocardiograficos en el paciente intoxicado. *Guía para el manejo del paciente intoxicado*. Cuarta edición DSSA.
11. Effects of drugs on the electrocardiogram. En Chou`s *Electrocardiography in clinical practice*. Borys Surawicz, Timothy K. Knilans. Saunders, Elsevier. 6th ed. 2008.
12. Barish et al. The electrocardiographic manifestations of cyclic antidepressant therapy and overdose: a review. *Journal of Emergency Medicine* 1990; 8,5: 597-605
13. Camm et al. Drug induced Brugada syndrome. *Europace* 2009; 11(8):989-994.
14. Thanacoody, HK Ruben; Thomas, Simon HL. Tricyclic antidepressant poisoning. *Toxicological reviews*, 2005; 24(3): 205-214.
15. Liebelt, Erica L et al. ECG Lead aVR Versus QRS Interval in Predicting Seizures and Arrhythmias in Acute Tricyclic Antidepressant Toxicity. *Ann Emerg Med* August 1995; 26:195-201.
16. Chen JY, Liu PY, Chen JH, et al. Safety of transvenous temporary cardiac pacing in patients with accidental digoxin overdose and symptomatic bradycardia. *Cardiology* 2004; 102(3):152-5.
17. Harrigan RA, Perron AD, Brady WJ. Atrioventricular dissociation. *Am J Emerg Med* 2001; 19(3):218-22.
18. Irwin J. Intensive care medicine. In: Kirk M, Judge B, editors. *Digitalis poisoning*. 5th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
19. Sides GD. QT interval prolongation as a biomarker for torsades de pointes and sudden death in drug development. *Dis Markers* 2002; 18(2):57-62.
20. Kaye P, O'Sullivan I. The role of magnesium in the emergency department. *Emerg Med J* 2002; 19(4):288-91
21. Goldfrank L Goldfrank's toxicologic emergencies. In: DeRoos F, editor. *Calcium channel blockers*. 10th edition. New York: McGraw-Hill; 2002.
22. Holstege C, Kirk M, Furbee R. Wide complex dysrhythmia in calcium channel blocker overdose responsive to sodium bicarbonate therapy [abstract]. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36(5):509.

23. Tanen DA, Ruha AM, Curry SC, et al. Hypertonic sodium bicarbonate is effective in the acute management of verapamil toxicity in a swine model. *Ann Emerg Med* 2000; 36(6):547–53
24. Love JN, Enlow B, Howell JM, et al. Electrocardiographic changes associated with betablocker toxicity. *Ann Emerg Med* 2002; 40(6):603–10.
25. Reith DM, Dawson AH, Epid D, et al. Relative toxicity of beta blockers in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34(3):273–8.

### 3.3 Alteraciones hidroelectrolíticas y ácido base en el paciente intoxicado

**Marie Claire Berrouet Mejía**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica UDEA  
Toxicóloga Clínica Hospital General de Medellín -Clínica Soma  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad CES, Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

**Andrés Felipe Estrada Atehortua**

*Médico Especialista en Medicina de Urgencias CES  
Urgentólogo Hospital Pablo Tobón  
Docente Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana*

**Ubier Eduardo Gómez Calzada**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica  
Profesor de Farmacología y Toxicología Universidad de Antioquia, Medellín  
Toxicólogo Hospital San Vicente Fundación de Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

#### Generalidades

Una de las claves importantes para sospechar que estamos ante un paciente intoxicado, es el compromiso de uno o más sistemas del cuerpo. Las alteraciones hidroelectrolíticas y ácido base son hallazgos frecuentes tanto en los cuadros agudos como crónicos, su identificación temprana no solo brinda una clave diagnóstica importante para el abordaje de pacientes con intoxicación desconocida, sino que la corrección de estas mismas alteraciones es fundamental para la recuperación del paciente y la disminución de las secuelas<sup>1-3</sup>.

El registro sistemático de los signos vitales no solo será de utilidad en el abordaje del paciente intoxicado, sino que puede ayudar a sospechar la presencia de algunos desórdenes ácido base y de electrolitos. Por ejemplo, un paciente hipotenso en el contexto de una sobredosis de bloqueadores de canales de calcio, betabloqueadores o bloqueadores  $\alpha_1$ , por la hipoperfusión asociada se puede sospechar una acidosis metabólica<sup>1-3</sup>.

El patrón respiratorio aporta claves diagnósticas y se debe tener en consideración, alteraciones como la taquipnea, que puede ser secundaria a un estímulo directo del centro respiratorio como el producido por los salicilatos puede ser una respuesta compensadora a un xenobiótico que esté produciendo acidosis metabólica. La bradipnea por su parte puede asociarse a opioides o sustancias sedantes como alcohol, clozapina, antihistamínicos, benzodiazepinas y antidepresivos<sup>1-3</sup>.

Con respecto al estado de hidratación evaluado a través de la humedad de las mucosas, es importante tener en consideración que muchas sustancias como fenotiazinas, antihistamínicos, antidepresivos entre otros pueden producir

mucosas secas por un efecto anticolinérgico sin que esto signifique que el paciente se encuentra deshidratado. Lo anterior es fundamental para hacer uso racional de los cristaloides, pues no todo paciente requiere grandes cantidades de cristaloides, dado que estos en ocasiones pueden empeorar un estado de acidosis basal (por ejemplo la solución salina al 0.9%, que por cada litro de solución aporta 154 mEq de sodio y 154 mEq de cloro: acidosis hiperclorémica).

Los paraclínicos fundamentales para valorar el estado ácido base y las alteraciones hidroelectrolíticas son el ionograma y los gases arteriales o venosos. Este último aspecto es importante entendiendo que si se sospecha una alteración metabólica se puede evaluar a través de gases venosos, un procedimiento de recolección más sencillo, menos doloroso y complicado para el paciente. En centros de baja complejidad que no cuentan con este recurso es válido recordar que a partir de otras ayudas diagnósticas se puede obtener una aproximación a alteraciones electrolíticas, este es el caso del electrocardiograma; en la **Tabla N° 9**, se enumeran algunas alteraciones hidroelectrolíticas y su asociación con hallazgos electrocardiográficos<sup>4</sup>.

**Tabla N° 9. Hallazgos electrocardiográficos en alteración electrolítica**

Hallazgo en el electrocardiograma	Alteración hidroelectrolítica	Sustancias implicadas
Ondas T planas, aparición de ondas U, depresión del ST prolongación del QT	Hipocalcemia	Diuréticos, organofosforados, paraquat
Ondas T picudas	Hipercalemia	Betabloqueadores, digital, succinilcolina
Intervalo QT prolongado , prolongación del segmento ST	Hipocalcemia	Bloqueadores de canales de calcio, fluoracetato de sodio
Intervalo Qt corto, segmento ST corto	Hipercalemia	Diuréticos tiazídicos, litio, calcitriol

Fuente: autores

Algunos otros paraclínicos como el citoquímico de orina nos aporta información a partir de variables como la gravedad específica, un valor mayor a 1.015 evidencia una orina concentrada y se puede asociar a un estado de depleción de volumen, valores menores a 1.010 que indican hipostenuria muestran una incapacidad para concentrar orina, lo cual se puede asociar a intoxicaciones como: litio, antiinflamatorios no esteroideos o envenenamiento crotálico<sup>5</sup>.

Además de los valores anteriores, el citoquímico de orina nos permite evaluar la presencia de cuerpos cetónicos los cuales se pueden ver en la cetoacidosis alcohólica y en la intoxicación por salicilatos<sup>5</sup>.

## Alteraciones ácido base en el paciente intoxicado

### *Acidosis metabólica*

El término acidosis y alcalosis hace referencia a un cambio en el pH. La acidosis metabólica es definida como un pH <7.35 y acompañada de una disminución de bicarbonato y una base exceso negativa; es una alteración frecuente de encontrar en pacientes intoxicados.

La importancia de su rápido reconocimiento y corrección radica en que puede empeorar el pronóstico al asociarse a alteraciones del sensorio, arritmias, hipotensión y otras alteraciones electrolíticas como hipercalemia entre otras<sup>6-8</sup>. Los tóxicos asociados a acidosis metabólica pueden explicar esta alteración fundamentalmente por los siguientes mecanismos:

1. Compensación de una alcalosis respiratoria.
2. Aumento en la producción de ácido bien sea porque se trata de sustancias ácidas, se generen metabolitos ácidos o cetoácidos.
3. Alteración en la eliminación de ácido (ejemplo acidosis tubular renal tipo 1 y tipo 4).
4. Interferencia con la producción de ATP.
5. Pérdida de bicarbonato.

### ***Brecha aniónica (anión gap):***

En el abordaje del paciente con acidosis metabólica se pueden considerar dos opciones: una con brecha aniónica (anión gap) aumentada y la otra con brecha aniónica normal. Para calcular la misma se utiliza la siguiente formula:

$$AG = [Na^+] - [Cl^-] + [HCO_3^-]$$

El valor normal de la brecha aniónica se encuentra entre 8 y 12 mEq/L, si bien es cierto que situaciones como la hipoalbuminemia y la hipofosfatemia pueden dificultar su interpretación, en el paciente intoxicado, donde la mayoría de las veces no tienen comorbilidades y son cuadros agudos, éste método tiene una gran utilidad clínica<sup>9-11</sup>.

Existe una nemotecnia para recordar las sustancias asociadas a acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada: CATMUDPILES

- C = Cianuro
- A = Cetoacidosis alcohólica
- T = Tolueno
- M = Metanol - metformina

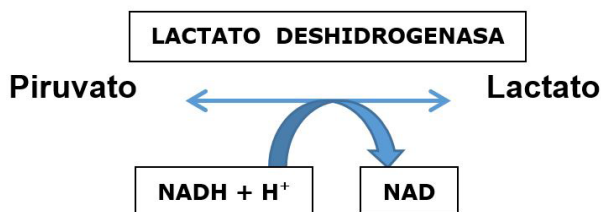


U = Uremia  
D = Cetoacidosis diabética  
P = Paraldehído  
I = Hierro  
L = Lactato  
E = Etilenglicol  
S = Salicilatos

### Acidosis láctica

Sabiendo que una causa de acidosis en el paciente intoxicado es la acidosis láctica, vale la pena recordar que el metabolismo del lactato es influenciado por el estado redox de la célula, el cual a su vez se refleja en la relación entre las formas oxidada y reducida de la Nicotinamida Adenina Dinucleótido: NAD (forma oxidada) y NADH (forma reducida). La importancia de esta coenzima, es su papel en el intercambio de electrones e hidrogeniones en los procesos de producción de energía<sup>9-11</sup>.

Una reacción fundamental en que interviene es la reacción de equilibrio en la producción entre ácido pirúvico y ácido láctico como se muestra en el siguiente esquema:



Podemos concluir que la relación piruvato lactato está influenciada por la relación  $\text{NAD}^+$  y NADH, así que los factores que alteren el equilibrio redox pueden aumentar la producción de lactato.

En general hay tres mecanismos fundamentales que explican el exceso de lactato en sangre, dentro de ellos están:

1. Incremento en la producción de piruvato (ejemplo: alcalosis respiratoria, intoxicación por salicilatos).
2. Alteración en el estado redox con acúmulo de NADH alterando la conversión de piruvato a lactato (ejemplo: convulsiones, intoxicaciones por monóxido de carbono, cianuro, zidovudina).
3. Alteraciones en la utilización de lactato: falla hepática, alcoholismo, etc.

La acidosis metabólica puede clasificarse a su vez en tipo A, la cual es explicada por alteraciones en la oxigenación de los tejidos y en tipo B donde no se identifica hipoperfusión y generalmente se asocia a toxinas que alteren el metabolismo celular, como en el caso de algunos tóxicos hematológicos: cianuro, monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno, sustancias que produzcan metahemoglobina, etc.<sup>10-13</sup>.

### **Acidosis asociada a cetonas**

Dentro de las principales causas tóxicas de cetosis están: la cetoacidosis alcohólica, isopropanol, acetona (removedor de esmalte), ácido valproico y salicilatos. De ellas, las que se asocian con acidosis son la cetoacidosis alcohólica y los salicilatos<sup>12, 16,17</sup>.

La cetoacidosis alcohólica es un diagnóstico que se debe tener presente en los servicios de urgencias, como diagnóstico diferencial de alcoholes tóxicos como metanol, ésta ocurre en alcohólicos crónicos que beben por periodos prolongados sin una buena nutrición<sup>12,16,17</sup>.

### **Alcalosis metabólica**

Aunque es un poco menos frecuente en el intoxicado, también se debe sospechar, esta se acompaña de un pH >7.45, elevación del bicarbonato y una base exceso positiva. Los mecanismos que la pueden explicar son<sup>12,14-15</sup>:

1. Pérdida de cloro.
2. Aumento de bicarbonato.
3. Aumento de la acción mineralocorticoide.
4. Compensación de acidosis respiratoria.

**Tabla N°. 10. Sustancias asociadas a trastorno ácido base**

<b>Trastorno ácido base</b>	<b>Sustancias asociadas</b>
Acidosis metabólica	Salicilatos, metanol, etanol, etilenglicol, ingesta de hongos tóxicos (amanita).
Acidosis láctica tipo A	Antidepresivos tricíclicos, bloqueadores de canales de calcio, betabloqueadores, hierro.
Acidosis láctica tipo B	Cianuro, monóxido de carbono, metformina, antiretrovirales (NRTIs), etanol, hierro, propofol, rotenona.
Alcalosis metabólica	Álcalis, laxantes, diuréticos del asa y tiazidicos, corticoesteroides, regaliz (planta Glycyrrhiza glabra).

Fuente: autores

## **Acidosis y alcalosis respiratoria**

La acidosis respiratoria puede ser considerada como un marcador de hiperventilación y tiene como características un  $\text{PH} < 7.40$  y la presencia de hipercapnia. Dentro de las causas tóxicas asociadas se encuentran: barbitúricos, opioides, antidepresivos, gamahidroxibutirato (éxtasis líquido) sustancias con efecto sedante y se puede ver como complicación del síndrome intermedio asociado a organofosforados<sup>9,12</sup>.

La alcalosis respiratoria resulta de un aumento en la eliminación de  $\text{CO}_2$  teniendo como característica un  $\text{pH} > 7.40$  y la presencia de hipocapnia, aunque frecuentemente se asocia a la compensación de otro trastorno como la acidosis metabólica. Los xenobióticos asociados a la misma son: salicilatos, siendo en esta intoxicación uno de los primeros hallazgos encontrados y explicado por un efecto directo central que lleva a un aumento en la frecuencia respiratoria<sup>9-12</sup>.

Cabe señalar que hay muchos medicamentos o toxicidades crónicas que pueden producir patrones de hiperventilación para tratar de compensar una alteración en el intercambio gaseoso, dentro de estas causas se debe tener en cuenta las sustancias asociadas a fibrosis como: paraquat, amiodarona, metotrexate, nitrofurantoina, bleomicina, silicosis y asbestosis entre otras<sup>9,10,12</sup>.

También es importante considerar como causas de alcalosis respiratoria aquellas condiciones o toxinas asociadas a edema pulmonar dentro de ellas están: bloqueadores de canales de calcio, desferoxamina, envenenamiento por escorpiones, glifosato y naloxona<sup>9, 10,12,14</sup>.

## **Manejo y criterios de remisión**

El pronóstico del paciente intoxicado no depende en la gran mayoría sólo del manejo de antídotos sino además de hacer un correcto abordaje inicial, identificar y corregir complicaciones para disminuir secuelas.

El manejo de cada alteración debe ser dirigido a identificar la causa y corregirla (hipoperfusión, alteraciones en la ventilación, etc). Conociendo que muchos medicamentos producen alteraciones ácido base y electrolíticas es fundamental tener un alto índice de sospecha de las diferentes alteraciones para hacer un manejo adecuado. En intoxicaciones donde se sospeche la presencia de estas alteraciones y por la baja complejidad no se cuente con las ayudas diagnósticas necesarias es importante remitir a un centro de mayor complejidad para un manejo multidisciplinario, pues en ocasiones se requerirá de diferentes técnicas como cuantificación de iones y electrolitos, monitoreo invasivo o terapia de reemplazo renal según el caso.

## Bibliografía

1. Erickson T. The Approach to the Patient with an Unknown Overdose. *Emerg Med Clin N Am.* 2007; 25: 249–281.
2. Hill. G , Babatunde O, Dawood N. Patients Presenting with Acute Toxin Ingestion. *Anesthesiology Clin.* 2010; 28: 117–137.
3. Vale A, Bradberry S. Acute Medicine: Part 2 Management of poisoning *Medicine*, 2013; 41(3): 179-181.
4. Germán, C. M., Mario, A. G. El Uroanálisis: un gran aliado del médico. *Sociedad Colombiana de Urología.* 2007.
5. Enger E. Acidosis, gaps and poisoning. *Acta Med Scand.* 1982; 212: 1-3.
6. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-basedisturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:2246.
7. Harrigan RA, Nathan MS, Beattie P. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity, and treatment. *Ann Emerg Med.* 2001; 38:68.
8. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 2594–602.
9. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med.* 1980; 92:227.
10. Luchette FA, Jenkins WA, Friend LA, et al. Hypoxia is not the sole cause of lactate production during shock. *J Trauma.* 2002; 52:415.
11. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006; 12:315.
12. Wiener SW. Toxicologic Acid-base disorders. *Emerg Med Clin North Am.* 2014 Feb; 32(1):149-65
13. Sia P, Plumb TJ, Fillaus JA. Type B lactic acidosis associated with multiple myeloma. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 633.
14. Jones A. Poisoning: Part 1 of 2 Metabolic effects of poisoning What's new? *Practice points Medicine*, 2012;40(2): 55-58.
15. Nelson L, Lewin N, Howland MA, Hoffman R, Goldfrank L, Flomenbaum N. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, Ninth.

### 3.4 Secuencia rápida de intubación en el paciente intoxicado

**Andrés Felipe Estrada Atehortúa**

Médico Especialista en Medicina de Urgencias CES  
Urgentólogo Hospital Pablo Tobón Uribe Medellín  
Docente Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana

**Marie Claire Berrouet Mejía**

Médico Especialista en Toxicología Clínica UDEA  
Toxicóloga Clínica Hospital General de Medellín - Clínica Soma  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad CES, Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–

#### Introducción

El deterioro respiratorio y neurológico son dos de los riesgos a los cuales se puede ver enfrentado un paciente intoxicado. Dado lo anterior, se hace de vital importancia anticiparse a éste deterioro y asegurar la vía aérea para evitar morbimortalidad; parte de este trabajo se ha logrado con el uso de medicamentos que ayudan a atenuar la respuesta autonómica de la laringoscopia, inducir al paciente a un plano de sedación profundo y relajar las estructuras musculares<sup>1</sup>. El éxito aumenta si se conoce adecuadamente el tóxico (o se sospecha mediante la presentación clínica del paciente), el conocer el mecanismo de acción del tóxico y los medicamentos a utilizar en la secuencia evita interacciones y favorece una respuesta adecuada en el paciente, haciendo el proceso de intubación urgente más fácil y seguro. Es este abordaje desde la fisiopatología la mejor forma de abordar estos pacientes de una forma segura ya que en la literatura es poco lo que se encuentra sobre secuencia rápida de intubación en el paciente intoxicado.

Hay que tener en cuenta que este procedimiento no es inocuo, los medicamentos utilizados pueden generar cambios importantes en el estado hemodinámico del paciente, el tiempo requerido puede favorecer la aparición de hipoxemia e incluso perder una vía aérea llegando al escenario de requerir una vía aérea quirúrgica urgente.

Típicamente el procedimiento ha sido descrito durante siete pasos, incluso en el paciente intoxicado. Estos son<sup>1</sup>:

1. Preparación
2. Preoxigenación
3. Pretratamiento
4. Parálisis con inducción
5. Protección y posicionamiento
6. Posicionamiento del tubo en tráquea
7. Cuidados post intubación

## Preparación

Consiste en tener listos todos los posibles elementos necesarios durante el procedimiento de intubación. Aquí encontramos desde accesos venosos, medicamentos, fuentes de oxígeno y dispositivos para administrarlo, succión, otros dispositivos de manejo de la vía aérea, monitores, ente otros. Se recomienda siempre hacer una lista de chequeo antes de iniciar la secuencia<sup>1</sup>.

## Preoxigenación

Se trata en administrar oxígeno con la FiO<sub>2</sub> más alta posible (100%), para reemplazar el nitrógeno por oxígeno en la capacidad funcional residual del paciente, y lograr así que el paciente permanezca más tiempo con buena saturación mientras se realiza la intubación. Esto se logra administrando este oxígeno por 3 a 5 minutos o si el tiempo es limitado y el paciente colabora, realizando cuatro capacidades vitales. Esto no implica realizar presión positiva, dado que así se puede aumentar el riesgo de insuflación gástrica y broncoaspiración. Con este procedimiento, se logra un rango de tiempo aproximado de 4-5 minutos con saturaciones aceptables (excepto obesos, cirróticos o niños, que tardan menos tiempo en tener saturaciones más bajas, aproximadamente 2 minutos). Otra consideración que se debe tener en cuenta es el beneficio o perjuicio del suministro de oxígeno en algunos tipos de intoxicaciones, siendo este deletéreo en altas concentraciones en las intoxicaciones por bupropión (diquat y paraquat) pero necesario en altas concentraciones (100%-2 atm) en intoxicación por monóxido de carbono, en el cual el modo de suministro ideal sería por medio de una cámara hiperbárica que no es ampliamente disponible en nuestro medio<sup>2</sup>. Sin embargo, el uso de oxígeno suplementario no se contraindica en ningún caso.

## Pretratamiento

Este punto es fundamental, dado que la mayoría de pacientes intoxicados que tienen depresión respiratoria y requieren manejo de su vía aérea tienen labilidad hemodinámica, y los medicamentos que se utilizan en este punto de la secuencia tienen el potencial de producir hipotensión y bradicardia (atenúan el tono adrenérgico evitando reacciones como tos, estornudos, espasmo muscular, taquicardia, hipertensión, aumento de la presión intracraneana e intraocular), por lo que en la mayoría de los casos se prefiere utilizar la menor dosis de cada medicamento. Básicamente en el paciente intoxicado las opciones se reducen a dos medicamentos: benzodiacepinas (midazolam) y opioides (fentanil) que se discutirán más adelante<sup>1</sup>.

Otro medicamento que podría ser considerado en casos seleccionados es la atropina a dosis de 0.01-0.02 mg/kg intravenoso (sin pasar de 0.5-1mg/dosis), ya que es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la bradicardia por estimulación vagal y bloqueos auriculoventriculares de bajo grado. En el contexto de pacientes con un tono vagal aumentado como lo son los niños, las intoxicaciones por organofosforados, accidente lachesico, carbamatos y en casos controvertidos los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos, que, según estudios realizados en animales, pueden causar bradicardia por estimulación del núcleo motor dorsal del nervio vago, este medicamento sería de elección para evitar bradicardias profundas durante la maniobra de laringoscopia y disminuir secreciones en la vía aérea<sup>3</sup>.

### **Parálisis con inducción**

Consiste en administrar un medicamento con el potencial de llevar al paciente a un plano de sedación profundo, su selección es de vital importancia, dado que de acuerdo a los efectos fisiológicos del tóxico específico se debe escoger el inductor que menos interacciones con éstos, el que cumpla con el mejor perfil de seguridad para el paciente y produzca efectos benéficos. Básicamente se hace referencia a barbitúricos (tiopental), anestésicos disociativos (ketamina) y otros moduladores del GABA (etomidato, propofol). En algunos casos se pueden utilizar también los opioides y benzodiacepinas en este punto. Posteriormente y de acuerdo al tiempo de latencia del medicamento utilizado, se usará el bloqueante neuromuscular, en el contexto de urgencias y del paciente intoxicado se tienen dos opciones: succinilcolina (bloqueante neuromuscular despolarizante) y rocuronio (bloqueante neuromuscular no despolarizante). Nunca deben ser administrados con el paciente consciente. Se debe haber utilizado previamente premedicación e inducción<sup>4</sup>.

### **Protección y posicionamiento**

Hace referencia a alinear el eje boca-faringe-laringe con el objetivo de facilitar la laringoscopia y proteger el paciente de broncoaspiración<sup>1</sup>.

### **Posicionamiento del tubo en tráquea**

Laringoscopia para colocar el tubo en la tráquea<sup>1</sup>.

### **Cuidados post intubación**

Asegurar el tubo o fijarlo a la piel del paciente y mantenerlo en dicha posición<sup>1</sup>.

## Principios farmacológicos de medicamentos utilizados en intubación

### Midazolam

Agente utilizado en pre tratamiento e inducción. Sus beneficios radican en que tiene un rápido inicio de acción y una vida media corta. Tiene efecto sedante, amnésico, hipnótico, ansiolítico, relajante muscular, anticonvulsivante. Puede producir hipotensión y bradicardia.

Puede causar depresión respiratoria, pero no es de preocupar este efecto en el caso de intoxicaciones cuando se pretende asegurar una vía aérea.

Dosis de 0.05 máximo 3mg/g intravenoso, se recomienda reducir la dosis en pacientes ancianos y cuando se administre junto con opioides (y también en pacientes con baja reserva cardiovascular, falla renal o hepatopatía avanzada), dado que se potencian efectos adversos cardiovasculares<sup>5</sup>.

### Fentanil

Es un opioide sintético de la categoría de las fenilpiperidinas, es 100 veces más potente que la morfina. Tiene un tiempo de inicio de acción rápido y una duración del efecto poco tiempo después de suspender su infusión. Con su administración rápida se puede producir rigidez muscular (tórax leñoso), un efecto mediado por mecanismos centrales y que se resuelve solo con la relajación neuromuscular del paciente, no con la administración de naloxona. Tiene efectos cardiovasculares negativos como un discreto descenso de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, y en dosis supratrapéuticas puede disminuir el umbral convulsivo favoreciendo la aparición de convulsiones, por lo que no es ideal su administración en pacientes con patologías que los predispongan a estatus convulsivo (toxicidad adrenérgica importante como convulsiones por cocaína), donde se prefiere utilizar benzodiacepinas como premedicación. Su dosis recomendada es 1-2mcg/kg intravenoso<sup>6</sup>.

### Propofol

Agente inductor. Tiene un efecto agonista del receptor GABA A aumentando la conducción del cloro y la hiperpolarización neuronal.

Sedante e hipnótico, tiene un inicio de acción rápido (45-60 segundos) y una duración del efecto corto (aproximadamente 20 minutos). Efectos adversos varían desde hipotensión y bradicardia, sobretodo si se administra rápidamente. Estos efectos lo hacen poco útil en casos de inestabilidad hemodinámica importante y poca reserva cardiovascular. Es un medicamento ampliamente utilizado en el contexto del paciente intoxicado, sobretodo cuando predomina un



aumento de aminas biogénicas (cocaína, fenciclidina, feniletilaminas). También reduce el consumo de oxígeno neuronal, haciéndolo muy seguro en casos de neurotoxicidad y estabilidad hemodinámica.

En pacientes víctimas de envenenamiento por sustancias con efecto gabaérgico o gabamimético (ácido valproico, benzodiazepinas y barbitúricos) no debería utilizarse, tampoco en aquellos que se encuentran o tienen riesgo de estar hipotensos o bradicárdicos (betabloqueadores, calcioantagonistas, inhibidores de colinesterasa, amitraz, clonidina)<sup>7</sup>.

La dosis utilizada es de 1-2mg/kg intravenoso lento.

### Tiopental sódico

Agente inductor. Actúa mediante la activación directa y la facilitación de la activación del receptor GABA A, permitiendo la entrada de cloro a la célula haciendo que se hiperpolarice, también tiene efectos sobre los receptores de glutamato, adenosina y nicotínicos de acetil colina, inhibe la liberación de neurotransmisores dependientes de calcio. Reduce el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno neuronal por lo que se hace el medicamento de elección para inducir pacientes con compromiso neurológico por tóxicos, como es el caso de estatus convulsivo por cocaína y simpaticomiméticos y antidepresivos tricíclicos y bupropión<sup>8</sup>.

Produce vasodilatación periférica con hipotensión importante y depresión cardiovascular por lo que no es de elección en el paciente con inestabilidad hemodinámica (intoxicado con betabloqueadores, calcioantagonistas, clonidina, amitraz, organofosforados y carbamatos). No debe usarse en pacientes con riesgo de neumonitis: hidrocarburos y solventes orgánicos, ni tampoco en pacientes intoxicados por fármacos gabaérgicos o gabamiméticos. Se contraindica también en pacientes asmáticos o con patología obstructiva de la vía aérea y en pacientes con porfiria<sup>9</sup>.

La dosis recomendada en el paciente intoxicado es de 1 a 3 mg/kg intravenoso, pudiendo aumentarla hasta 5mg/kg si el estado hemodinámico del paciente lo permite.

### Etomidato

Agente inductor. Estimula los receptores GABA y deprime el sistema reticular activante.

Es el medicamento por elección en los casos de inestabilidad hemodinámica dado que no modifica de forma significativa este perfil, además tiene efecto al reducir la presión intracraneana y la tasa metabólica neuronal generando un

efecto neuroprotector. Aunque inhibe la 11- $\beta$ -hidroxilasa (una enzima necesaria en la síntesis de esteroides adrenales), no hay evidencia que una dosis única de éste medicamento produzca insuficiencia adrenal que tenga repercusión en el estado clínico del paciente, eso sí, su uso no está indicado como infusión continua posterior a la intubación orotraqueal. Por estos efectos es un medicamento seguro en el paciente con compromiso neurológico y hemodinámico por tóxicos, sin embargo se debe evitar su uso en los casos de intoxicación por sustancias que inhiben la síntesis de esteroides como por ejemplo: alcohol, espironolactona, antimicóticos, agonistas dopaminérgicos, antagonistas serotoninérgicos, ácido valproico, reserpina, análogos de la somatostatina<sup>10</sup>.

La dosis utilizada es de 0.3mg/kg intravenoso, no se recomienda su administración en infusión continua posterior a la intubación. Otro efecto que se puede observar es mioclonus hasta en el 50% de los pacientes.

## **Ketamina**

Agente inductor, anestésico disociativo (interrumpe los tractos de conexión entre la neocorteza y el sistema límbico) y analgésico. Mientras actúa permite al paciente mantener reflejos de la vía aérea. En el paciente intoxicado su utilización depende de las interacciones del tóxico con los múltiples mecanismos de acción de la ketamina (bloqueo del receptor NMDA, Bloqueo de canales de sodio, calcio y potasio, bloqueo del receptor muscarínico, agonista opioide).

Produce un incremento en el tono adrenérgico, aumentando la frecuencia cardiaca, presión arterial y por ende el gasto cardiaco y la presión intracraneana, es por esto que es un medicamento seguro en casos de inestabilidad hemodinámica y poco seguro en el paciente con neurotoxicidad y toxicidad que perpetúe un tono adrenérgico o nicotínico (cocaína, fenciclidina, feniletilaminas, neonicotinoides, opioides, antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos, fenitoina, carbamazepina, ácido valproico fenitoina, carbamazepina).

Es de elección en casos de patología obstructiva pulmonar (porque libera catecolaminas endógenas que estimulan receptores  $\beta$  2 del músculo liso bronquial), por ejemplo, en el contexto de toxicología, a la hora de abordar la vía aérea en un paciente con anafilaxia. Produce aumento de las secreciones en cavidad oral y vía aérea. La dosis recomendada es de 1-2mg/kg intravenoso<sup>11</sup>.

## **Succinilcolina**

Son parte de los compuestos de amonio cuaternario, similar a la acetilcolina. Relajante neuromuscular despolarizante que compite con la acetilcolina por unirse a los receptores de nicotina de las fibras de músculo estriado (produce un cambio conformacional en el receptor), causando su despolarización

sostenida, modificando de esta forma el flujo de iones sodio al miocito e impidiendo la contracción muscular<sup>1</sup>. Tiene también (al igual que los relajantes no despolarizantes) acción en diferentes sitios nicotínicos y muscarínicos del sistema nervioso autónomo, por lo que se explican otros efectos sistémicos.

Es metabolizada por las colinesterasas plasmáticas (pseudocolinesterasas o butirilcolinesterasas), una vez se libera de su sitio de acción; punto importante a tener en cuenta cuando se requiere relajar un paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasa o que se conozca que padece de la patología "colinesterasas atípicas", dado que el tiempo de relajación será mucho más prolongado (por falta de la enzima que metaboliza la succinilcolina, esto también puede pasar en pacientes con hepatopatía). Se contraindica de forma absoluta en pacientes con historia familiar y/o personal de hipertermia maligna (aunque en urgencias no siempre estará disponible este antecedente) y casos severos de hipercalemia, aunque algunos estudios aportan que el nivel máximo de aumento del potasio sérico por su uso es 0.5meq/L sobre su basal (cuidado en las intoxicaciones que pueden producir rabdomiólisis e hipercalemia o que tengan disfunción renal avanzada de base, no utilizarla en estos casos por riesgo de arritmias por hipercalemia). Es importante tener en consideración los pacientes con miastenia gravis, dado que tienen fisiopatológicamente una alteración en receptores nicotínicos y las dosis habituales suelen no ser efectivas. Tampoco se recomienda en casos de miopatías de base y en los pacientes consumidores crónicos de cocaína disminuyen el porcentaje de colinesterasas plasmáticas, o en presencia de hipotermia, acidosis respiratoria, hipocalemia, hipermagnesemia, hipocalcemia, aminoglicósidos, clindamicina, lidocaína, quinidina, procainamida, calcioantagonistas, furosemida, azatioprina, diuréticos tiazidas, clorpromazina, fenitoína; los cuales prolongan la acción del bloqueo neuromuscular.

El tiempo de inicio de acción con dosis de 1mg/kg es aproximadamente 45-60 segundos, con un tiempo de duración del efecto de aproximadamente 10 minutos.

Puede producir hipotensión y bradicardia por efecto antimuscarínico. Otros efectos que puede tener es un discreto aumento de la presión intracraneana e intraocular sin repercusión clínica importante (no se contraindica aquí su uso), trismus y fasciculaciones<sup>12</sup>.

## Rocuronio

Relajante muscular no despolarizante que produce una inhibición competitiva al bloquear la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular, es decir, evita que la acetilcolina se una al receptor, y, por ende, impide que se de la despolarización del miocito y la contracción muscular (es por esto que no hay fasciculaciones al administrar este medicamento).

Estudios comparativos con succinilcolina demuestran que dosis de 1.2mg/kg IV son comparables con succinilcolina a dosis e 1mg/kg en cuanto se acorta la latencia del primero de aproximadamente 90 segundos hasta 60 segundos, objetivo que se busca en el escenario urgente<sup>13</sup> increased intracranial pressure, or to facilitate intubation. Traditionally succinylcholine has been the most commonly used muscle relaxant for this purpose because of its fast onset and short duration; unfortunately, it can have serious side effects. Rocuronium has been suggested as an alternative to succinylcholine for intubation. This is an update of our Cochrane review published first in 2003 and then updated in 2008 and now in 2015. \nOBJECTIVES: To determine whether rocuronium creates intubating conditions comparable to those of succinylcholine during RSI intubation. \nSEARCH METHODS: In our initial review we searched all databases until March 2000, followed by an update to June 2007. This latest update included searching the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2015, Issue 2. Su tiempo de acción es aproximadamente 20 minutos.

La principal indicación de su uso es cuando una condición del paciente o intoxicación puntual contraindican el uso de succinilcolina (intoxicación por inhibidores de colinesterasa, hipercalemia grave con cambios electrocardiográficos asociada o no a rabiomólisis por tóxicos, patologías de la placa neuromuscular o miopatías)<sup>12</sup>.

No se puede olvidar los pacientes víctimas de accidente ofídico micrúrico y crotálico, cuyos venenos causan bloqueo post-sináptico de receptores nicotínicos de acetilcolina en la unión neuromuscular al unirse competitivamente a estos. Causando finalmente parálisis muscular por lo cual no es recomendado utilizar relajantes neuromusculares. Al igual que en el envenenamiento por curare<sup>14</sup>.

## Referencias

1. Challenges and Advances in Intubation: Rapid Sequence Intubation-ClinicalKey [Internet]. [citado 26 de febrero de 2017]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0733862708000990?returnurl=null&referrer=null>
2. Comportamiento de la intoxicación por sustancias químicas, medicamentos y sustancias psicoactivas en Colombia, 2010, reportados en Sivigila - ProQuest [Internet]. [citado 27 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://search.proquest.com/openview/b2af26de14b18c46e7f35895f77c5b30/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2035763>
3. Yaramis A, Soker M, Bilici M. Amitraz poisoning in children. Hum Exp Toxicol. 1 de agosto de 2000;19(8):431-3.
4. Rincón DA, Navarro JR. Entubación con Inducción de Secuencia Rápida: Recomendaciones para el manejo de la Vía Aérea [Internet]. Revista Colombiana de Anestesiología. 2004 [citado 27 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195117835002>

5. Goodman L, Gilman A. Hipnóticos y sedantes. Manual de farmacología y terapéutica, 2e. AccessMedicina. McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 27 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1468&sectionid=93492199>
6. Goodman L, Gilman A. Opioides, analgesia y tratamiento del dolor Manual de farmacología y terapéutica, 2e. AccessMedicina. McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 27 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1468&sectionid=93492371>
7. Goodman L, Gilman A. Anestésicos generales y gases terapéuticos. Manual de farmacología y terapéutica, 2e AccessMedicina McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 27 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1468&sectionid=93492700>
8. Untitled-1 - Pharmacological-Neuroprotection.pdf [Internet]. [citado 27 de febrero de 2017]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Rupa\\_Sreedhar/publication/265266169\\_Pharmacological\\_Neuroprotection/links/5536ba0d0cf218056e95319e/Pharmacological-Neuroprotection.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Rupa_Sreedhar/publication/265266169_Pharmacological_Neuroprotection/links/5536ba0d0cf218056e95319e/Pharmacological-Neuroprotection.pdf)
9. Turner BK, Wakim JH, Secrest J, Zachary R. Neuroprotective effects of thiopental, propofol, and etomidate. AANA J. agosto de 2005;73(4):297-302.
10. Díez JJ. Tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing. Rev Cuba Med. marzo de 1999; 38(1):35-66.
11. Pai A, Heining M. Ketamine. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. 1 de abril de 2007; 7(2):59-63.
12. Fármacos que actúan en la unión neuromuscular y en los ganglios del sistema autónomo | Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 26 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1468&sectionid=93491035>
13. Tran DTT, Newton EK, Mount VAH, Lee JS, Wells GA, Perry JJ. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. Cochrane Database Syst Rev. 29 de octubre de 2015; (10):CD002788.
14. Manock SR, Suarez G, Graham D, Avila-Aguero ML, Warrell DA. Neurotoxic envenoming by South American coral snake (*Micrurus lemniscatus helleri*): case report from eastern Ecuador and review. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1 de noviembre de 2008; 102(11):1127-32.

### 3.5 Uso de vasopresores en el paciente intoxicado

**Marie Claire Berrouet Mejía**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica UDEA  
Toxicóloga Clínica Hospital General de Medellín - Clínica Soma  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad CES, Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana - ATCC-*

**Andrés Felipe Estrada Atehortúa**

*Médico Especialista en Medicina de Urgencias CES  
Urgentólogo Hospital Pablo Tobón Uribe Medellín  
Docente Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana*

#### Introducción

En lo corrido de la semana epidemiológica número 3 del año 2017 en Colombia, según el SIVIGILA van aproximadamente 1.659 casos de intoxicaciones por sustancias químicas, de los cuales el primer lugar lo ocupan los medicamentos con 511 casos reportados, jugando un papel importante todos aquellos con potencial toxicidad cardiovascular<sup>1</sup>, especialmente cuando se habla de beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio y antidepresivos tricíclicos.

Las manifestaciones de toxicidad cardiovascular varían en un rango entre injuria miocárdica, shock, alteraciones del ritmo (arritmias ventriculares) y paro cardíaco<sup>2</sup>, con reportes tan altos como 16.9% de pacientes hospitalizados por intoxicaciones medicamentosas. De aquí la importancia de reconocer estos estados para tener en mente las mejores opciones terapéuticas en nuestros pacientes, incluido el adecuado uso de medicamentos vasopresores<sup>3</sup> (además, porque el punto final donde convergen todas estas vías es el shock vasodilatado en la mayoría de casos).

Para evitar las consecuencias del estado de choque, hace aproximadamente 50 años se utilizan sustancias que mejoran la presión arterial (vasopresores) y el gasto cardíaco (inotrópicos), incluso desde el servicio de urgencias. Estos fármacos tienen diferentes características, cada uno de ellos variando de acuerdo a los receptores estimulados y su afinidad por los mismos. Casi todos tienen en común la estimulación del sistema nervioso simpático (algunos con estímulo directo sobre receptores, otros estimulando la liberación de neurotransmisores), hecho del que partiremos para entender sus efectos en el organismo<sup>4</sup>. Dado la gran variedad de vías fisiopatológicas por las cuales se puede entrar en estado de shock secundario a una intoxicación, es fundamental entender estos mecanismos de acción para elegir la mejor estrategia de abordaje de éstos pacientes en el servicio de urgencias y evitar interacciones medicamento-tóxico que puedan resultar deletéreas para éste<sup>2</sup>.

Cabe anotar que cuando se habla de shock, se va más allá de una simple medida de presión arterial que denota hipotensión (presión arterial media menor a 65mmHg), aunque es importante, hay que tener presente otras variables como el estado ácido-base, llenado capilar, estado de conciencia, gasto urinario y otros signos de hipoperfusión tisular que orienten al inicio temprano de soporte vasoactivo.

## Fisiología

El control vasomotor e inotrópico se ejerce a través de receptores adrenérgicos y no adrenérgicos. Cuando se habla de receptores adrenérgicos se hace alusión principalmente a los receptores alfa 1-2, beta 1-2-3 y dopaminérgicos. Al hablar de receptores no adrenérgicos se hace referencia a receptores de vasopresina y a los que modulan la fosfodiesterasa a nivel intracelular<sup>4</sup>.

Los receptores alfa 1 están localizados principalmente a nivel del músculo liso de estructuras vasculares periféricas, produciendo vasoconstricción al ser estimulados, mientras que los receptores alfa 2 post sinápticos se encuentran a nivel central, al ser estimulados producen vasodilatación mediante la producción de óxido nítrico endotelial. Los receptores beta 1 se encuentran localizados en el músculo cardíaco, al ser estimulados aumentan la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica llevando a una mejoría en el gasto cardíaco. Los receptores beta 2 se encuentran a nivel de músculo liso mediando su relajación cuando se activan, una pequeña porción se encuentra en músculo cardíaco produciendo un efecto inotrópico positivo muy débil y sin mayor significancia clínica<sup>2</sup>.

Los receptores dopaminérgicos descritos en los seres humanos son aproximadamente 7, de éstos el D4 tiene relevancia clínica dado que se localizan en el miocardio y al ser estimulados mejoran su contractilidad y aumenta la frecuencia cardíaca.

Los receptores de vasopresina V1 se encuentran a nivel del músculo liso de las arteriolas periféricas y su estimulación produce vasoconstricción sistémica.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se puede deducir que la mezcla de estos medicamentos puede generar interacciones potenciando o antagonizando sus efectos, y de ahí que se produzcan complicaciones como arritmias, isquemia tisular (digital, miocárdica, renal) y alteraciones metabólicas (hiperglicemia por resistencia a la insulina). Es por esto que se debe ser juicioso al momento de elegir el mejor medicamento, que produzca los efectos deseados en el caso específico de una intoxicación aguda<sup>2</sup>.

## Principales agentes vasopresores:

### Epinefrina o adrenalina

Se produce en mayor cantidad en la médula adrenal a partir de norepinefrina y tiene efectos alfa y beta potentes. Con dosis de 2-10 mcg/min predomina su efecto beta, es decir, aumenta la frecuencia cardiaca (cronotrópico positivo) y el volumen latido (inotrópico positivo), y también ejerce un discreto efecto vasodilatador periférico por estímulo beta 2, sin embargo, su efecto neto se traduce en taquicardia y aumento de las resistencias vasculares periféricas. Su dosis puede iniciar desde 0.5mcg/min<sup>5</sup>. Se recomienda su uso en casos de bradiarritmias inestables en intoxicación por calcioantagonistas y betabloqueadores como medida puente a un marcapasos transcutáneo o transvenoso, al igual que en casos de reanimación cardio-cerebro-pulmonar en el paciente intoxicado como se utiliza en reanimación convencional. Dosis por encima de los 10mcg/min produce mayor efecto alfa 1, es decir vasoconstricción periférica y estímulo adicional a nivel renal para su producción de renina, otro agente vasoconstrictor.

### Norepinefrina

Principal neurotransmisor postganglionar de los nervios simpáticos con efectos alfa y beta. Produce vasoconstricción (mayor estímulo alfa 1, muy discreto estímulo beta 2); este efecto es mucho más pronunciado sobre la presión arterial sistólica que sobre la diastólica, generando así bradicardia refleja, que, si se suma a su efecto cronotrópico débil, no genera mayores cambios en la frecuencia cardiaca del paciente<sup>4</sup>. Su dosis terapéutica oscila entre los 2-10 mcg/minuto, llegando en casos de shock profundo a requerir dosis superiores. Es el vasopresor de elección cuando hay casos de shock en intoxicaciones múltiples<sup>6</sup>, especialmente calcioantagonistas, betabloqueadores, agonistas alfa 2 centrales (como amitraz y clonidina) y cianuro. Nunca se debe olvidar que en caso de encontrarse en la baja complejidad y no disponer de este vasopresor, siempre la dopamina o la adrenalina serán opciones en el manejo de paciente con bradiarritmias en estado de shock, teniendo presente el probable inicio de acción más rápido de la adrenalina.

### Dopamina

Precursor inmediato de norepinefrina. Tiene efectos directos e indirectos, al estimular receptores alfa y beta, al igual que la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas. A dosis bajas (menor a 2mcg/kg/min) estimula receptores D1, produciendo vasodilatación renal, esplácnica, coronaria y cerebral. A dosis intermedias (2-5mcg/kg/min) estimula liberación de norepinefrina, mientras que a dosis mayores (mayor a 5-10mcg/kg/min) estimula receptores beta 1,



produciendo aumento del gasto cardiaco por inotropismo positivo. Dosis mayores a las mencionadas (10-20mcg/kg/min) predomina el efecto alfa, generando mayor grado de vasoconstricción. También sirve como medida puente a un marcapasos transcutáneo o transvenoso en el caso de bradiarritmias inestables. Por este mismo mecanismo de acción multimodal, se convierte en un medicamento con potencial arritmogénico a tener en cuenta a la hora de seleccionar el vasopresor ideal en el paciente intoxicado<sup>7</sup>, sin perder de vista que si es el único agente disponible, el beneficio puede sobrepasar dichos riesgos.

## Vasopresina

Hormona endógena con potencial vasoconstrictivo que se depleta en estados profundos de shock. Es utilizada para el tratamiento de shock refractario en combinación con otros agentes vasopresores. Su dosis terapéutica varía entre 0.01-0.03 unidades/minuto en infusión continua. No hay evidencia clara sobre su uso en el paciente intoxicado, solo reportes de casos que fundamentan su uso en pacientes en shock refractario a otras medidas farmacológicas por antidepressivos tricíclicos<sup>8</sup>.

Otros agentes que pueden ser causa de shock y que ameriten uso de vasopresores en el paciente intoxicado son: los alcoholes tóxicos (metanol, propilenglicol), opioides (cuando hay depósito en tejido graso por dosis altas y por uso durante largos periodos de tiempo), otros antihipertensivos, antianginosos antiarquinsonianos y antipsicóticos<sup>2</sup>.

## Otros agentes

### Glucagón

Hormona polipéptida utilizada en shock secundario a intoxicación por bloqueadores de canales de calcio y betabloqueadores. Se piensa que actúa sobre receptores propios que aumentan la producción intracelular de AMPc mediante la adenil ciclasa, produciendo efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. Nunca es la primera elección para el manejo del shock en intoxicaciones. Su dosis terapéutica es 5 a 10mg intravenoso en bolo, con infusión posterior entre 1-5mg/h, hasta un máximo de 10mg/h. Esta estrategia se ve limitada por la poca disponibilidad de dicho medicamento en los servicios de urgencias de gran parte de los hospitales de nuestro país<sup>4</sup>.

### Hiperinsulinemia euglicémica: insulina

Mejorando el transporte de glucosa y lactato al interior de la célula miocárdica, modula homeostasis del calcio y promueve la liberación de catecolaminas. Se debe recordar que en casos de shock secundario a intoxicación por calcioantagonistas

y beta bloqueadores, la primera línea de tratamiento, antes que cualquier catecolamina, siempre será el calcio intravenoso (en nuestro medio, gluconato de calcio al 10%, con bolos de 45mg/kg IV)<sup>9</sup>. La dosis de insulina (de acción rápida: cristalina es una buena opción) es un bolo inicial de 1U/Kg de peso en dextrosa al 10%. Posteriormente se continúa una infusión de 0.5 a 1U/kg/h por una hora<sup>9</sup>.

## Emulsiones lipídicas

Históricamente ha sido utilizada en el tratamiento de intoxicación sistémica por anestésicos locales, sin embargo, en la última década se ha documentado su utilidad en casos de intoxicación por otros fármacos como calcioantagonistas, betabloqueadores, bupropion (y otros antidepresivos) y antipsicóticos cuando las medidas iniciales de tratamiento para cada sustancia no dan resultado satisfactorio y el paciente continúa en shock. Se trata de uno de los compuestos de la nutrición parenteral (Intralipid®), que actúa atrapando como “una esponja” sustancias y tóxicos lipofílicos (definidos como logaritmo de  $P > 2$ ), seprándolos del plasma y evitando que se unan a blancos en el organismo, además tiene un efecto directo en miocardio siendo inotrópico positivo. La dosis propuesta es un bolo de emulsión lipídica al 20% de 1.5ml/kg durante un minuto, con una infusión posterior de 0.25-0.5ml/kg/min por 30-60 minutos sin pasar de 10ml/kg. Tener en cuenta que, aunque con poca frecuencia, puede alterar la medición de algunos exámenes en sangre, producir pancreatitis, SDRA e interferir con la acción de los vasopresores, pero ninguna de estas reacciones contraindica su uso en casos de shock<sup>10,11</sup>.

## Azul de metileno

Inhíbe la vía óxido nítrico – GMP cíclico, reduciendo así su efecto vasodilatador y aumentando la sensibilidad a los vasopresores. Inicialmente descrito en el tratamiento de metahemoglobinemia, posteriormente se han documentado casos exitosos en pacientes con shock refractario de etiología múltiple, inclusive en el paciente intoxicado. Basados en este principio, se utilizan dosis de 1.5mg/kg en bolo, posteriormente infusiones de 1-0.75mg/kg hora por 12 a 24 horas. Nunca es la primera opción, siempre después de agotar los vasopresores mencionados al comienzo. Se debe evitar su uso en paciente con hipertensión pulmonar y SDRA<sup>12,13</sup>.

## Referencias

1. 2017 Boletín epidemiológico semana 03.pdf [Internet]. [citado 3 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2017%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2003.pdf>

2. Cardiologic Principles II: Hemodynamics. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 10e. AccessPharmacy. McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 22 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=65091105&bookid=1163>
3. Jang DH, Spyres MB, Fox L, Manini AF. Toxin-induced cardiovascular failure. *Emerg Med Clin North Am.* febrero de 2014; 32(1):79-102.
4. Ellender TJ, Skinner JC. The use of vasopressors and inotropes in the emergency medical treatment of shock. *Emerg Med Clin North Am.* agosto de 2008; 26(3):759-786, ix.
5. Themes UFO. Inotropic and Vasoactive Agents in the Cardiac Intensive Care Unit | Anesthesia Key [Internet]. [citado 13 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://aneskey.com/inotropic-and-vasoactive-agents-in-the-cardiac-intensive-care-unit/>
6. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 de febrero de 2016;2:CD003709.
7. Mongardon N, Dyson A, Singer M. Pharmacological optimization of tissue perfusion. *BJA Br J Anaesth.* 1 de julio de 2009; 103(1):82-8.
8. Vasopressin treatment for cyclic antidepressant overdose - Journal of Emergency Medicine [Internet]. [citado 23 de febrero de 2017]. Disponible en: [http://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(06\)00289-7/abstract?cc=y=](http://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(06)00289-7/abstract?cc=y=)
9. Gunja N, Graudins A. Management of cardiac arrest following poisoning. *Emerg Med Australas EMA.* febrero de 2011; 23(1):16-22.
10. Cao D, Heard K, Foran M, Koyfman A. Intravenous Lipid Emulsion in the Emergency Department: A Systematic Review of Recent Literature. *J Emerg Med.* marzo de 2015; 48(3):387-97.
11. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny J-M. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol.* enero de 2010; 48(1):1-27.
12. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol.* septiembre de 2013; 9(3):242-9.
13. Fisher J, Taori G, Braitberg G, Graudins A. Methylene blue used in the treatment of refractory shock resulting from drug poisoning. *Clin Toxicol Phila Pa.* enero de 2014; 52(1):63-5.



# 4

## Plaguicidas



## 4.1 Inhibidores de la acetilcolinesterasa

**Myriam del Carmen Gutiérrez**

*Médica Magister en Toxicología*

*Universidad Nacional de Colombia*

*Profesional de Apoyo OPS/OMS -Ministerio de Salud y Protección Social*

*Consultora FAO Regional /Naciones Unidas*

### Generalidades

Dentro de los plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa se encuentran los organofosforados y carbamatos.

Organofosforados (OF): son sustancias clasificadas químicamente como ésteres, derivados del ácido fosfórico y ácido fosfónico utilizadas como plaguicidas para el control de insectos; son biodegradables, poco solubles en agua y muy liposolubles, su presentación más frecuente es en forma líquida. Hay que recordar que estos productos comerciales pueden contener en algunas presentaciones líquidas solventes derivados de hidrocarburos, los cuales pueden por si mismos generar intoxicación. Además, existen armas químicas que pertenecen al grupo de los organofosforados extremadamente tóxicos, como por ejemplo el gas sarín.

Carbamatos: estos compuestos son derivados del ácido carbámico. El cuadro clínico tóxico es similar al estudiado en los organofosforados. En relación al tratamiento, es básicamente igual a los organofosforados, con la salvedad de no utilizar oximas reactivadoras en varios de ellos, pues van a formar compuestos carbamilados que pueden potenciar los efectos del inhibidor.

### Toxicocinética y toxicodinamia

Los inhibidores de la colinesterasa se pueden absorber por todas las vías: oral (en intentos de suicidio principalmente y accidental usualmente en niños), inhalatoria (en trabajadores agrícolas, fumigadores), dérmica (en trabajadores agrícolas y niños). También puede entrar por vía conjuntival, vaginal y rectal.

Se metabolizan a nivel hepático mediante distintos procesos químicos, que en oportunidades aumentan la actividad tóxica del compuesto, como es el caso de parathion, malathion, diazinon y chlorpyrifos los cuales sufren un proceso de oxidación, formando compuestos más tóxicos para humanos y seres vivos, tipo oxon.

Sus metabolitos pueden almacenarse principalmente en tejidos adiposo, riñón, hígado y glándulas salivares; su excreción se realiza principalmente por vía renal. Tienen como acción principal la inhibición de la enzima acetil-colinesterasa tanto la colinesterasa eritrocítica o verdadera como la plasmática o pseudocolinesterasa.

Los organofosforados actúan por fosforilización enzimática originando una unión muy estable que se considera “irreversible”, mientras que los carbamatos actúan por carbamitación de la enzima siendo esa unión más débil e inestable, lo que la hace reversible. Ambos causan pérdida de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa necesaria en el organismo para la hidrólisis de la acetilcolina, permitiendo la acumulación de acetilcolina en la hendidura sináptica y estimulando excesivamente el SNC, los receptores muscarínicos de las células eefectoras parasimpáticas, los receptores nicotínicos presentes en la placa neuromuscular y en los ganglios autónomos traducido clínicamente en **un síndrome colinérgico**.

La dosis tóxica depende de la potencia del organofosforado o carbamato y de muchos otros factores como la vía y el tiempo de exposición. Es importante conocer la categoría toxicológica del compuesto involucrado para determinar junto con la cantidad ingerida o absorbida por las diferentes vías, la severidad del cuadro clínico y por lo tanto tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

## Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas pueden presentarse dentro de pocos minutos hasta 1 a 2 horas posteriores a la exposición.

Se presenta un deterioro progresivo estableciéndose el cuadro clínico de síndrome colinérgico agudo cuyas manifestaciones pueden ser de tres tipos: muscarínicas, nicotínicas o de sistema nervioso central. Los síntomas nicotínicos tienden a ser los primeros en aparecer.

- **Síndrome muscarínico:** visión borrosa, miosis puntiforme que puede llegar a parálisis, es un signo característico en intoxicaciones por organofosforados o carbamatos pero puede presentarse inicialmente midriasis en la fase primaria de la intoxicación, ocasionada por una liberación de adrenalina endógena, o en la fase final de la intoxicación por acción nicotínica o parálisis muscular la cual es premonitrice de muerte. Además, lagrimeo, sialorrea, diaforesis, broncorrea, broncoespasmo, disnea, vómito, dolor abdominal tipo cólico, diarrea, disuria, falla respiratoria, bradicardia.
- **Síndrome neurológico:** ansiedad, ataxia, confusión mental, convulsiones, colapso, coma, depresión cardio-respiratoria central.
- **Síndrome nicotínico:** midriasis inicial, calambres, mialgias, fasciculaciones musculares que se evidencian en los grupos musculares de la región palpebral, músculos faciales y dedos, llegando a generalizarse y persistir



aún después de la muerte durante unos minutos debido a la acumulación de acetil colina en las placas neuromusculares.

- **Síndrome intermedio:** en 1974 Wadia describe un nuevo síndrome, el intermedio, que aparece entre las 24 y 96 horas de iniciada la intoxicación y que se caracteriza por una parálisis proximal que involucra pares craneanos, músculos flexores de nuca y músculos de la respiración, originando gran dificultad respiratoria y llevando a la muerte al paciente si no se proporciona soporte ventilatorio. Se han enunciado como posibles responsables a los plaguicidas fenthion, dimethoate, monocrotophos, methamidofphos. Se ha descrito como “recaída del tercer día” y se cree que ello se debe a varios factores:
  - La liposolubilidad del fosforado que le permite almacenarse por algunas horas o días en el tejido graso del paciente.
  - La prolongada sobre-estimulación de la acetilcolina en los receptores nicotínicos postsinápticos de la unión neuromuscular que causa agotamiento y deterioro de dichos receptores.
  - La persistencia del tóxico a cualquier nivel de organismo probablemente a nivel del tracto digestivo (especialmente intestinal), tracto que por la “atropinización” se somete a parálisis y se ha observado que en el tiempo que se presenta la “recaída” (tercer día), se coincide con la reducción de la atropinización y el reinicio del peristaltismo intestinal, con lo cual se facilitaría que el material tóxico remanente intestinal se ponga en contacto con nuevas partes de mucosa y se produzca “reintoxicación”. La medicación adecuada y oportuna, y sobre todo la “exhaustiva descontaminación”, especialmente de intestino, de piel, cuero cabelludo, uñas, conducto auditivo externo, disminución de la reabsorción de metabolitos excretados por sudor o secreciones que persisten en contacto con el paciente, permiten que la incidencia de esta complicación disminuya.

Algunos efectos cardiacos incluyen bloqueo A-V, cambios en el segmento ST, prolongación del QT y arritmias ventriculares. La hipersecreción bronquial, broncoconstricción y depresión respiratoria sobrevienen en casos severos lo que puede llevar a falla respiratoria y muerte.

Se proponen 5 grados para clasificar clínicamente la severidad de la intoxicación y de esta manera orientar el tratamiento. Todo paciente con grado 2 o más debe ser tratado en una UCI por el riesgo de empeoramiento progresivo o aún súbito del cuadro clínico.

**Tabla N° 11. Evaluación de severidad de intoxicación por organofosforados y/o carbamatos**

Grado	Estado del paciente
0	Historia sugestiva sin signos clínicos de intoxicación.
1	Alerta y despierto, aumento de secreciones y fasciculaciones (+).
2	Somnoliento, broncorrea severa, fasciculaciones (+++), sibilancias y estertores, hipotensión TAS < 90 mmHg.
3	Comatoso con todas las manifestaciones anteriores de síndrome colinérgico. Aumento de la necesidad de FiO <sub>2</sub> pero sin ventilación mecánica.
4	Comatoso con todas las manifestaciones de síndrome colinérgico. PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg con FiO <sub>2</sub> > 40%; PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg. Requerimiento de ventilación mecánica. Rx de Tórax anormal (opacidades difusas, edema pulmonar).

Fuente: Critical Care Toxicology, 2005.

## Diagnóstico

- Anamnesis que incluirá exposición a plaguicidas del grupo de inhibidores de colinesterasa.
- El cuadro clínico que presenta signos y síntomas claves como son: miosis, sialorrea, bradicardia, diaforesis, piel fría, dificultad respiratoria y aún convulsiones.
- Medición de niveles de actividad de colinesterasa en plasma y glóbulos rojos.
- Determinación del tóxico en contenido gástrico o heces.
- Hallazgo del plaguicida o de sus metabolitos en orina.

La determinación de la actividad de la acetil colinesterasa es muy importante y fundamental en casos de intoxicación aguda. Esta prueba nos permite saber si el individuo ha estado en contacto con plaguicidas organofosforados y/o carbamatos y a su vez la intensidad de impacto que ha ejercido sobre el paciente en estudio. La actividad enzimática varía entre personas; sin embargo, se considera significativa una disminución de más del 25 % de la actividad tomando como referencia el límite inferior de normalidad que nos proporciona el laboratorio de Toxicología que realice el análisis.

**Tabla N° 12. Interpretación de inhibición de actividad de acetilcolinesterasa**

Disminución de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa	Severidad de la intoxicación aguda
<25%	Normal
25-50%	Intoxicación leve
50-75%	intoxicación moderada
>75%	intoxicación severa

Fuente: Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Intoxicaciones por sustancias químicas. Instituto Nacional de Salud. Colombia. 2016

Se debe tener en cuenta que la colinesterasa eritrocítica puede estar inhibida en casos de anemia perniciosa, en hemoglobinopatías, tratamientos antimaláricos, toma en tubos de ensayo que contengan oxalatos, entre otros casos. La colinesterasa plasmática está disminuida en pacientes con deficiencia hereditaria de la enzima, malnutrición, enfermedad hepática o debilitante crónica, estados anémicos, embarazo, periodos menstruales, ayuno prolongado entre otros.

Los resultados de colinesterasas se deben correlacionar siempre con la clínica del paciente. En casos forenses o cuando se requiera identificar el(los) plaguicida(s) responsable(s) del caso, se usa la prueba de oro que es la Cromatografía de Gases o Líquida. El costo es más alto, pero el resultado es preciso y cuantitativo.

### Diagnóstico diferencial

- Los cuadros epilépticos tienen gran similitud y en estos casos se insiste sobre la importancia de apreciar el olor "aliáceo" de los insecticidas o el olor de solventes en la boca, la piel o en la ropa del enfermo. Igualmente importante es el tono muscular el cual está ausente en los casos de intoxicación. Tiene gran importancia la anamnesis dada por el paciente o la información de sus acompañantes.
- Los comas hiper o hipoglicémicos metabólicos, pero se debe tener cuidado al diferenciarlos como diagnóstico ya que los inhibidores de la colinesterasa también puede causar alteración en páncreas y trastornos metabólicos.
- Intoxicaciones con otras sustancias tóxicas como fluoracetato de sodio, hidrocarburos clorados, depresores del sistema nervioso central (barbitúricos, opiáceos, benzodiazepínicos, alcoholes etílico y metílico).
- Finalmente, episodios agudos de obstrucción de vías respiratorias, pueden tener sintomatología similar.

## Tratamiento general

Mantenimiento de vía aérea con limpieza y aspiración de secreciones. Oxigenoterapia y observación permanentemente de la actividad de los músculos respiratorios ya que puede presentar falla respiratoria aguda. En casos severos se requiere intubación orotraqueal y ventilación asistida.

Remover la ropa contaminada y realizar baño con agua y jabón en las zonas expuestas. Será preferible una segunda limpieza con agua alcalinizada (agua más bicarbonato de sodio en polvo), si la intoxicación fue por vía dérmica ya que el medio alcalino hidroliza el tóxico.

No inducir vómito por el riesgo de broncoaspiración. Además, las presentaciones líquidas de los plaguicidas muy frecuentemente contienen hidrocarburos tipo kerosene que aumenta el riesgo de producir neumonitis química durante la emesis.

Vigilancia estricta de signos vitales y estado neurológico.

Lavado gástrico con abundante suero fisiológico o solución salina, si la ingesta fue hace menos de 1 hora, protegiendo la vía aérea en caso de que el paciente tenga disminución del estado de conciencia. Administrar carbón activado 1g/kg de peso si se dispone de éste.

La administración de catártico salino no es recomendada ya que puede exacerbar la gastroenteritis causada por los organofosforados o carbamatos. Además, el cuadro colinérgico a su vez se acompaña de diarrea.

Control y manejo de equilibrio ácido-básico y electrolitos del paciente. Administrar bicarbonato de sodio según requerimientos observados en los gases arteriales.

Control de perfil hepático, renal, glicemia y amilasas.

Monitoreo cardíaco permanente y control electrocardiográfico cada 6 horas durante las primeras 24 horas. Los pacientes con prolongación del QTc (corregido) o extrasístoles ventriculares tienen mayor mortalidad y son más propensos a desarrollar falla respiratoria que los que tienen QTc normal. Si se presenta arritmia del tipo taquicardia ventricular polimorfa (puntas torcidas), se debe administrar Sulfato de Magnesio 2-4 g (1 -2 ampollas) disueltos en 100 ml de SSN para pasar en una hora (niños 50 mg/kg) y el manejo debe ser conjunto con médico intensivista y/o pediatra.

En caso de agitación o convulsiones dar tratamiento con Diazepam.

## Tratamiento específico

### Atropina

Es una amina terciaria por lo que atraviesa la barrera hemato-encefálica. Es la droga base para el tratamiento y su mecanismo de acción es ser antagonista competitivo con la acetilcolina principalmente en los receptores muscarínicos. La atropina tiene poco efecto en los receptores nicotínicos por tanto no antagoniza el síndrome nicotínico. Inicialmente se debe buscar "atropinizar" el paciente; los signos recomendados para vigilar la "atropinización" son: disminución de secreciones y aumento de frecuencia cardiaca. Es muy importante que el paciente reciba oxigenación previamente para que la fibra cardiaca pueda responder al efecto de la atropina. La miosis puede persistir aún con el paciente bien atropinado, así que no es un buen parámetro de control.

Dosis inicial: 1-2 mg de atropina intravenosa de forma rápida (en bolo por vena periférica), luego cada 5 minutos aplicar el doble de la dosis anterior hasta control de síntomas y lograr atropinización (disminución de secreciones y aumento de frecuencia cardiaca por encima de 80 l/m).

En intoxicación grave se puede iniciar esquema con dosis de 3 a 5 mg intravenosos directos e ir duplicando dosis cada 5 minutos hasta control de síntomas y lograr de igual manera la atropinización del paciente.

Dosis de mantenimiento: una vez alcanzada la atropinización, se continúa con 1 mg. IV cada media hora durante 3-4 horas pasándose posteriormente, según respuesta del paciente a 1 mg cada 6 horas; la atropina debe mantenerse por el tiempo que lo requiera el paciente y hasta que cedan totalmente los síntomas.

Dosis pediátrica: 0.02 – 0.1 mg/ Kg IV dosis.

### Pralidoxima

Es utilizada junto con la atropina en el manejo de pacientes con intoxicación severa por organofosforados. Su acción es reactivar la enzima acetilcolinesterasa fosforilada principalmente a nivel de receptores nicotínicos, mejorando la contractilidad muscular, dentro de los primeros 10 a 40 minutos después de su administración; presenta además sinergismo con la atropina en los receptores muscarínicos, por lo que siempre deben administrarse de manera conjunta. Su eficacia está en relación directa con la precocidad de su administración (primeras 24 horas), pues el "envejecimiento" de la fosforilización aumenta la estabilidad del complejo enzima-fosforado. Durante su administración el paciente preferiblemente debe estar bajo monitorización en una Unidad de Cuidados

Intensivos. La evidencia actual de la efectividad de su uso es gran motivo de controversia a favor y en contra de su efectividad y riesgo.  
Se puede aplicar intramuscular o intravenoso.

Dosis:

- Niños: dosis de carga de 20-50 mg/k (no exceder 2 gr/dosis), administradas de 15-30 minutos y continuar con infusión 10-20 mg/kg/h.
- Adultos: dosis inicial de 30 mg/kg administradas en 15-30 minutos y continuar en infusión a 8 mg/kg/h o administrar 30 mg/kg cada 4 horas.

Con dosis terapéuticas en humanos, los efectos adversos son mínimos. Con niveles mayores de 400 mg/ml de Pralidoxima se ha documentado visión borrosa, elevación de la presión diastólica, diplopía, cefalea, náuseas estupor, hiperventilación, hipotensión, taquicardia, dolor muscular, mioclonías y agitación. La administración rápida intravenosa (>200 mg/minuto) puede causar paro cardíaco y respiratorio. Se debe administrar por personal experto y en UCI preferiblemente.

## Difenhidramina

Se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de intoxicación por organofosforados y carbamatos. Su uso reduce las cantidades necesarias de atropina en pacientes intoxicados y es de utilidad en el tratamiento de las fasciculaciones musculares, sobre las que no actúa la atropina, por ser de efecto nicotínico. Se administra concomitantemente con atropina. Dosis: 50 mg (o 1 mg/ kg de peso vía oral) en jarabe por SNG con buenos resultados cada 8 horas en adultos y cada 12 horas en niños.

**No se debe dar de alta al paciente hasta que cumpla 48 horas asintomático y sale con recomendaciones al familiar o acudiente sobre observación del estado respiratorio y muscular.**

En caso de intento de suicidio se debe vigilar al paciente en el Servicio de Urgencias por el riesgo suicida y siempre debe ser valorado por el médico especialista en Psiquiatría.

Valoración por toxicología clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

## Criterios de remisión y criterios de UCI

- Convulsiones y broncoaspiración
- Deterioro hemodinámico
- Arritmia o ECG con QTc > 500 msec

- Necesidad de reanimación cardio-cerebro-pulmonar (RCCP)
- Signos de Síndrome Intermedio
- Hipoxemia progresiva con SatO<sub>2</sub> < 93%
- Amilasa > de 360 UI/L
- Intoxicación Iatrogénica por atropina.

## Referencias

- Barelli A, Soave PM, Del Vicario M, Barelli R. New experimental Oximes in the management of organophosphorus pesticides poisoning. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77(12):1197-203.
- Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(2): Cd005085.
- Castaño PA. Intoxicación por inhibidores de colinesterasas. En Peña LM, Zuluaga AF. *Protocolos de Manejo del Paciente Intoxicado.* Universidad de Antioquia. 1ª. Ed. Colombia. 2012. p. 66-75.
- Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *The Lancet.* Vol 371. February 16, 2008. p. 597-607.
- Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al. Pralidoxime in Acute organophosphorus insecticide poisoning – A randomised Controlled Trial. 2009 *PLoS Med* 6 (6): e1000104. doi: 101371/journal.pmed 1000104.
- King AM, Aaron CK. Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg Med Clin North Am.* 2015; 33(1):133-51.
- Worek F, Thiermann H. The value of novel oximes for treatment of poisoning by organophosphorus compounds. *Pharmacol Ther.* 2013; 139(2):249-59.

## 4.2 Piretrinas y piretroides

**Edgar Velandia Neira**

*Médico Magíster en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Docente Postgrado de Salud Ocupacional Universidad Distrital, Bogotá  
Toxicólogo Centro de información y Asesoría Toxicológica del Convenio:  
Consejo Colombiano de Seguridad -CISPROQUIM – Ministerio de Salud y Protección Social*

### Generalidades

Los piretroides son moléculas sintéticas derivadas de los tóxicos naturales llamados piretrinas que provienen de la planta del crisantemo (*Chrysanthemum Cinerariaefolium*), de cuyas flores secas se extrae el extracto "pyrethrum"<sup>1-2-3</sup>.

El pyrethrum, es una mezcla de ésteres de insecticidas (Piretrinas, cinerinas y jasmolinas), y se conocen entre ellas los derivados del ácido crisantémico que se relacionan con las piretrinas clase I. Con nombres análogos pero derivadas del ácido pirétrico se encuentran la piretrinas clase II<sup>1-3-4</sup>.

Los piretroides (sintéticos), generados de la molécula del éster carboxílico ciclopropano, se dividieron originalmente también en dos grupos:

Tipo I (síndrome T): se describen así ya que se observa temblor al ser aplicado en ratas.

Tipo II (síndrome CS): por generar coreo-atetosis y salivación. Este segundo grupo tenía un grupo Alfa-Ciano, ligado al éster. (1). **Ver Tabla N° 13.**

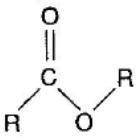
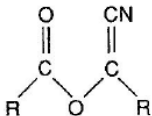
### Usos

Los piretroides se utilizan como insecticidas, tanto para el hogar como para uso agrícola y salud pública. Los métodos con que se aplican son diversos, pueden ser inmersos en telas de mosquiteros y cortinas, utilizados en dispositivos eléctricos que generan vapores, spray. También existen aplicaciones para uso humano en la escabiosis con aplicación de cremas y en loción para el tratamiento de la pediculosis capitis<sup>3,5</sup>.

En EE. UU., se ha encontrado que los niños entre 5 y 17 años se han expuesto principalmente a permetrina y cipermentrina, por contacto por aplicaciones dadas en sus casas por medio de paños, polvos, alimentos contaminados y pulverizaciones<sup>6</sup>.



**Tabla N° 13. Clasificación de insecticidas ester piretroide con base en la estructura química y la actividad biológica observada**

	Estructura	Signos y síntomas		Sustancias químicas
		Cucaracha	Rata	
Síndrome tipo I (síndrome "T")		Inquietud Falta de coordinación Postración Parálisis	Hiperexcitación Peleas Agresividad Respuesta de sobresalto aumentada Temblor de todo el cuerpo Postración	Piretrina I Alettrina Tetrametrina Kadetrina Resmetrina Fenotrina Permetrina
Síndrome tipo II (síndrome "SC")		Hiperactividad Falta de coordinación Crisis convulsivas	Excavación de madrigueras Sensación de hormigueo dérmico Crisis convulsivas crónicas Contorsiones sinuosas Salivación profusa	Cipermetrina Fenpropantrina Deltametrina Cinfenotrina Fenvalerato Fluvalinato

Fuente: Klaassen CD, Watkins JB. Manual de Toxicología.

## Toxicocinética

### Absorción

La principal vía de ingreso es la oral, alcanzando cerca del 35%, lo cual es muy importante y de interés ocupacional ya que los trabajadores limpian o destapan "boquillas" de aplicación con sus bocas. Para la vía dérmica depende del vehículo por lo cual puede variar. Esta vía puede ser la responsable de las parestesias por paso directo a nervios periféricos. Para el evento en que se encuentre piretroides tipo polvo, pulverización o neblinas puede haber inhalación (vía de ingreso respiratoria), donde los efectos respiratorios se ha considerado son debidos a los disolventes hidrocarburos de los productos que los contienen<sup>1,3,4</sup>.

### Distribución

Los piretroides son lipofílicos, por lo cual llegan rápidamente al Sistema Nervioso Central (SNC), se metabolizan muy rápido sin bioacumulación<sup>1,2</sup>.

Metabolismo:

Los piretroides son rápidamente metabolizados en sangre e hígado por hidrólisis de los grupos ester y por la actividad del sistema oxidativo microsomal enzimático

hepático (CYP), siendo los metabolitos de menor toxicidad que los compuestos originales. Por el rápido metabolismo, la toxicidad crónica es limitada<sup>1,3</sup>.

## Eliminación

La eliminación se realiza por vía urinaria. No hay evidencia que los piretroides experimenten recirculación entero-hepática. Se han encontrado múltiples metabolitos que se han relacionado con cipermetrina, permetrina, ciflutrina, deltametrina, alletrina, resmetrina, tetrametrina, o algunos inespecíficos de múltiples piretroides, pero su observación y análisis se ha realizado dentro de estudios poblacionales de exposición<sup>1,3,5</sup>.

## Mecanismo de acción

Los piretroides se unen a la subunidad  $\alpha$  del canal de sodio voltaje dependiente disminuyendo su activación (apertura). Cuando el canal se encuentra abierto prolongan su activación y por ende la despolarización de la membrana neuronal.

La piretrinas naturales y los piretroides sintéticos tipo I inducen descargas repetitivas que se siguen de un estímulo único, pero tienen poco efecto en el potencial de reposo, esto sucede porque prolongan la apertura de los canales de sodio sólo el tiempo necesario para causar disparos repetitivos.

Los piretroides tipo II mantienen abiertos los canales de sodio por mayor tiempo, lo que lleva a que el potencial de membrana se convierta en despolarizado y no sea posible la generación de un potencial de acción y se produzca un bloqueo en la neuroconducción. Sin embargo, debido a que en mamíferos los canales de sodio voltaje dependientes tienen diferentes isoformas hay cierta resistencia a la acción tóxica de estas sustancias.

También pueden producir una interferencia en el mecanismo de transporte iónico a través de la membrana del axón, interfiriendo en la función neuronal y bloqueando las vías inhibitorias por:

1. Inhibición de la calcio - magnesio - ATPasa lo cual produce interferencia con el ión calcio.
2. Inhibición de los canales de cloro en el receptor GABA (tipo II).
3. Inhibiendo la calmodulina con bloqueo de los canales de calcio, incrementando los niveles de calcio libre y actuando sobre los neurotransmisores de las terminaciones nerviosas<sup>1, 2,3</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas relacionadas con piretrinas corresponden a reacciones alérgicas por presentar componentes naturales en los extractos. Pero los piretroides sintéticos por lo general no inducen este tipo de reacciones<sup>1</sup>. Clásicamente se ha considerado la intoxicación en animales por piretroides tipo I (Síndrome T) dado por temblores, espasmos, hipertermia, y aumento de la tasa metabólica. Esto es poco probable en humanos ya que la afinidad por los canales de Na, es muchísimo menos que en los animales<sup>1,5</sup>.

Los piretroides tipo II (Síndrome CS), causan en animales salivación, ataxia temblor grueso coreo-atetosis y convulsiones<sup>1,2,4,5</sup>.

En el humano pueden generar salivación, náuseas, vómito, mareo, fasciculaciones, alteración del estado de conciencia, convulsiones, coma. Esta presentación clínica puede ser confundida con el cuadro clínico de intoxicación por insecticidas organofosforados o carbamatos.

Las presentaciones con alteraciones de síndrome de dificultad respiratoria pueden ser debidas al vehículo solvente o surfactantes<sup>3,5,7</sup>.

**Exposición dérmica:** ocurre especialmente en actividades laborales con vaporizaciones o pulverizaciones. Los síntomas asociados a esta exposición son cefalea, náuseas, sensación de debilidad, ansiedad, disnea e irritación ocular. Las parestesias son síntomas predominantes en la exposición dérmica donde se pueden evidenciar en algunos casos además irritación cutánea localizada con prurito, eritema y vesículas. Los síntomas pueden presentarse entre la media hora y las dos horas posteriores a exposición, pudiendo prolongarse hasta las 24 horas<sup>1,3,4,5</sup>.

**Exposición ocular:** puede ser muy evidente notando dolor, lagrimeo, fotofobia y conjuntivitis<sup>1,3,4,8,9</sup>.

**Exposición oral:** por lo general se debe a ingestas de tipo voluntario o accidentes donde generalmente son dosis más altas. Las alteraciones predominantes son las gastro-intestinales con dolor de garganta, náuseas, vómito, dolor epigástrico, dolor faríngeo. Eventualmente se puede evidenciar ulceraciones con disfagia y sialorrea<sup>1,3,5</sup>.

**Exposición inhalatoria:** las alteraciones por inhalación de aerosoles o pulverizaciones pueden generar irritación y congestión nasal, estornudos y ardor faríngeo. Se han informado casos de neumonitis por hipersensibilidad y broncoespasmo<sup>8, 9,10</sup>.

## Efectos crónicos

No se ha establecido claramente una toxicidad crónica, puesto que los piretroides se metabolizan rápidamente y no son biopersistentes. Se ha postulado la posible neurotoxicidad, pero no hay estudios que la soporten<sup>1, 5,11</sup>. Se reporta el caso de un individuo que después de una alta exposición en un lugar cerrado presentó anosmia persistente – observada por 3 años<sup>12</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia de la exposición<sup>7</sup>. Es posible el biomonitoreo de trabajadores expuestos en la industria o aplicadores observando los compuestos intactos o sus metabolitos en orina, por medio de una diversidad de métodos, o en plasma por detección electroquímica en cromatografía de gases. Pero estos métodos tienen poca aplicabilidad en intoxicaciones agudas por su baja disponibilidad en centros clínicos y no ser consecuentes con la clínica y su manejo<sup>5,7,11</sup>.

Las pruebas cutáneas ayudan al diagnóstico de sensibilidad al Pyrethro<sup>10</sup>.

Laboratorio clínico: como apoyo al diagnóstico se sugiere realizar glicemia, electrolitos, gases arteriales, oximetría<sup>7</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Debe considerarse reacción alérgica a otros plaguicidas, plantas, flores, picadura de insectos, y a productos caseros. También intoxicaciones alimentarias y enfermedades respiratorias agudas. Debe tenerse en cuenta el síndrome muscarínico de los pesticidas inhibidores de colinesterasa<sup>1,5,10</sup>.

## Tratamiento médico

Cada caso se debe individualizar y tratar de acuerdo a:

- Cantidad de tóxico a la que ha sido expuesta
- Vía de ingreso
- Tiempo de exposición
- Cuadro clínico y severidad

El tratamiento para intoxicaciones por piretroides NO tiene antídoto específico.

Decontaminación:

- Inhalatoria: retirar de áreas contaminadas – incluye retiro de prendas o elementos contaminados.

- Dérmico: retiro de prendas, baño con agua – se puede utilizar un jabón neutro.
- Oral: no inducir el vómito, aplicación de carbón activado (C.A.), preferiblemente dentro de la primera hora post-ingesta. El lavado gástrico no se recomienda cuando haya disponibilidad del C.A, cuando haya dosis sub-tóxicas o cuando se considere un vehículo hidrocarburo en el producto comercial. El lavado gástrico se sugiere para ingestas masivas.

#### Parestesias por exposición local:

- Vitamina E en caso de parestesias, aunque estas pueden desaparecer espontáneamente en las 24 horas siguientes.

#### Reacciones alérgicas y/o anafilácticas:

- En reacciones alérgicas moderadas se puede tratar con antihistamínicos como difenhidramina, hidroxina o loratadina.
- En reacciones severas, monitorizar la vía aérea, tratar la hipotensión con líquidos cristaloides, uso de epinefrina, difenhidramina y corticosteroides a necesidad. El broncoespasmo se trata con oxígeno, Agonistas  $\beta_2$  en nebulización, como terbutalina, salbutamol o aminofilina IV.

#### Convulsiones:

- Si se presentan pueden tratarse con benzodiazepinas: Diazepam 5-10 mg iv, (dosis adultos).

#### Manejo de soporte:

- Observación
- Control de signos vitales y/o monitorización
- Protección de la mucosa gástrica
- Tratar la hiperglicemia (A la vez, cuando se presenta puede ser un factor indicativo de complicaciones en pacientes no diabéticos)<sup>1, 3,4,5,7,13,14,15,16</sup>.

Valoración por toxicología clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### **Pronóstico y criterios de remisión**

La gran mayoría de individuos con sobre-exposición, se recuperan en menos de 24 horas.

Si el centro de atención hospitalario no cuenta con los recursos de infraestructura en salud suficientes se debe remitir a quien presente bronco-espasmo, neumonitis química o edema pulmonar.

Estas complicaciones mencionadas, no solo se pueden presentar por la exposición a los piretroides, ya que se han visto en exposiciones masivas con productos que contengan solventes hidrocarburos<sup>1,5</sup>.

## Criterios de UCI

Aunque en las bibliografías no se encuentra específicamente los criterios se puede establecer:

- Alteración del estado de conciencia que requiera intubación.
- Presencia de complicaciones en quien se requiera soporte ventilatorio.
- Depresión respiratoria.
- Convulsiones que no cedan con el manejo inicial con benzodiazepinas<sup>1,2,7,13</sup>.

## Referencias

1. Holland MG. En Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw-Hill; Tenth edition 2010. Chapter 114, Pyrethrins/Pyrethroids; p. 2446-53.
2. Klaassen CD, Watkins JB. Manual de Toxicología. Efectos tóxicos de los plaguicidas- Piretroides. 5ta Ed. 2006, p. 634-638.
3. Parra JF, Avila AA, En Toxicología en Urgencias. Editorial Médica Celsus, Cap. 49. Intoxicaciones agudas por Piretrinas y Piretroides, 2015, p. 379-86.
4. Zamora A. En Toxicología Clínica. Corporación para investigaciones biológicas CIB. Primera edición Intoxicación por piretrinas y piretroides; 2010. p. 131-134
5. Perry H. En Haddad Clinical management poisoning and drug overdose. Saunders Elsevier. Fourth edition Chapter 79. Pyrethrum, Pyrethrins, And Pyrethroids.; 2009. p.1185-88.
6. Morgan MK, Children's Exposures to Pyrethroid Insecticides at Home: A Review of Data Collected in Published Exposure Measurement Studies Conducted in the United States. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2012; 9, 2964-2985.
7. Brent R. Ekins, PharmD. Poisoning and Drug Overdose. 6th ed. McGrawHill; Pyrethrins, And Pyrethroids; 2012. p. 276-7.
8. Hudson N. Et al, Characteristics and Magnitude of Acute Pesticide-Related Illnesses and Injuries Associated With Pyrethrin and pyrethroid Exposures—11 States, 2000–2008. American Journal Of Industrial Medicine. 2014; 57:15–30.

9. Cha YS et al. Pyrethroid poisoning: features and predictors of atypical presentations. *Emerg Med J.* 2014 Nov; 31(11): 899-903.
10. O'Malley M. En Diagnóstico y tratamiento en Medicina Laboral y ambiental. Edit. Manual Moderno. 4ta Edit. Pesticidas –Piretro e insecticidas piretroides sintéticos; 2007. p. 591-2.
11. Anne-Marie Saillenfait et al. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 218 (2015) 281–292. Review Pyrethroids: Exposure and health effects – An update.
12. Gobba F. Abbacchini C. Anosmia after exposure to a pyrethrin based insecticide: a case report. *Int J Occup Med Environ Health.* 2012 Sep; 25(4): 50612.
13. Giampreti A. et al. Recurrent tonic-clonic seizures and coma due to ingestion of Type I pyrethroids in a 19-month-old patient. *Journal Clinical Toxicology* Volume 2013. 51: 497-500.
14. Jeongmi Moon.. The Initial Hyperglycemia in Acute Type II Pyrethroid Poisoning. *Journal Korean Med Sci* 2015; 30: 365-370.
15. Llinas V. En Manual de terapéutica. Corporación para investigaciones biológicas CIB. 16th. Edición. Antídotos; 2014. p. 69-91.
16. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman *The Pharmacological basis of Therapeutics.* McGraw-Hill. 12th Edition. 2011.

## 4.3 Paraquat

**Ubier Eduardo Gómez Calzada**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica  
Profesor de Farmacología y Toxicología Universidad de Antioquia, Medellín  
Toxicólogo de Planta Hospital San Vicente Fundación de Medellín*

**Marie Claire Berrouet Mejía**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica Hospital General de Medellín  
Toxicóloga Clínica, Clínica Soma Medellín  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad CES, Medellín  
Secretaria de la junta directiva de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

**Jorge Alonso Marín Cárdenas**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica Hospital Marco Fidel Suarez E.S.E, Bello-Antioquia  
Toxicólogo Clínico Laboratorio de Toxicología Secretaria de Movilidad de Medellín  
Docente de Farmacología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín  
Docente de Farmacología y toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Presidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

**Ana María Restrepo Muñoz**

*Médico Residente de Toxicología Clínica, Universidad de Antioquia  
Miembro adherente Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

**María Gabriela García Orjuela**

*Médico Residente de Toxicología Clínica, Universidad de Antioquia  
Miembro adherente Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

## Generalidades

El Paraquat (dicloruro de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo) es un herbicida de rápida acción que actúa en las hojas por contacto directo, pertenece junto al Diquat a los herbicidas de tipo bipiridilo. Se encuentra en forma líquida en concentraciones del 20% para uso agrícola<sup>1,2</sup>. Está clasificado como una sustancia de gran toxicidad tras su ingestión y se asocia a una alta mortalidad<sup>1,2</sup>. Continua siendo ampliamente distribuido en alrededor de 130 países, en Colombia se comercializa frecuentemente con los nombres de Gramoxone®, Gramafin® y Gramuron®<sup>2,4</sup>.

Las cifras de morbilidad y mortalidad de la intoxicación por Paraquat varían entre los diferentes países, en el rango del 50% al 90%, aunque según la literatura en casos de intoxicación intencional esta puede alcanzar hasta el 100 % en algunos países<sup>5,6</sup>. En Colombia durante el año 2015, según el Instituto Nacional de Salud y su sistema de vigilancia epidemiológica se reportaron 35,390 intoxicaciones por diferentes sustancias<sup>3</sup>, y según la Línea Nacional de Toxicología del Ministerio de Salud y Protección Social se asesoraron 9.143 casos de eventos tóxicos por sustancias químicas, de las cuales 2.497 (27,3%) correspondieron a plaguicidas y de éstos, 90 casos (3,6%) correspondieron al herbicida paraquat con 16 fatalidades registradas (15 casos por suicidio y 1 por descuido al envasar



erradamente el herbicida en un recipiente que se utiliza para beber líquidos), encontrándose por debajo de la estadística a nivel mundial<sup>3, 4, 5</sup>.

## Toxicocinética y toxicodinamia

La vía más común de intoxicación con Paraquat (PQ) es la oral, con un pico plasmático entre 2 a 4 horas<sup>1, 2, 6</sup>. La biodisponibilidad de se estima es de menos del 5%<sup>6</sup>, el consumo de alimentos disminuye la absorción de la sustancia y muestra una escasa unión a proteínas. Tiene una vida media de aproximadamente 5 horas y es eliminado por el riñón sin sufrir proceso metabólico hasta en un 90% en las primeras 24 horas en la intoxicación aguda<sup>6</sup>, a pesar de esto en pacientes sobrevivientes a la intoxicación por paraquat este puede seguirse encontrando incluso hasta 30 días después de la ingesta<sup>6</sup>. Tiene una cinética tricompartmental: luego del plasma se distribuye en órganos como corazón, riñones e hígado, para finalmente acumularse a nivel pulmonar en los neumocitos tipo I y II, donde alcanza concentraciones 6 a 10 veces mayor que las del plasma<sup>1, 2, 12</sup>.

La toxicidad asociada al paraquat es una manifestación de su capacidad para generar un ciclo redox, produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS) gracias al NADPH y al oxígeno<sup>1, 2, 12</sup>. Adicionalmente el paraquat (PQ) induce la óxido nítrico sintetasa, aumentándose la producción de óxido nítrico, el cual se combina con los aniones superóxido y produce peróxido de nitrilo<sup>1, 2, 6</sup>. La acumulación de ROS genera peroxidación lipídica que resulta en el daño celular de múltiples organelas, así mismo hipotensión, muerte celular y fibrosis pulmonar (ver **Figura 1**)<sup>1, 2, 12, 13</sup>.

## Manifestaciones clínicas

La exposición por vía tópica genera irritación local en el área expuesta (ojos o piel), la cual, dependiendo de la concentración del producto, el tiempo de exposición y el manejo del paciente, puede progresar a ulceración o descamación en el área afectada<sup>1, 12</sup>. El contacto parenteral genera intoxicaciones graves incluso con dosis mínimas<sup>1, 12</sup>.

La principal vía de contacto corresponde a la gastrointestinal, donde se van a presentar una gran cantidad de síntomas de manera temprana, apareciendo, náuseas, emésis, dolor abdominal, diarrea o incluso ileo, también se encuentra ulceración y necrosis de las mucosas expuestas (pseudo-difteria), manifestaciones que pueden aparecer en las primeras 12 horas posterior a la exposición; la presencia de disfagia y odinofagia pueden ser marcadores de complicaciones posteriores como la ruptura esofágica, mediastinitis, enfisema subcutáneo, e incluso neumotórax, las cuales corresponden a complicaciones graves<sup>1, 6</sup>. La gravedad de la intoxicación dependerá de múltiples factores incluyendo la cantidad ingerida de la sustancia (ver **Tabla 1**)<sup>1, 12</sup>.

Los síntomas respiratorios en el paciente intoxicado por Paraquat varían desde la disnea hasta el síndrome de distress respiratorio<sup>1,12</sup>.

Es una intoxicación dinámica se evidencian 3 fases:

- Fase 1, aparece en las primeras 24 horas y se observa fundamentalmente el efecto corrosivo del tóxico;
- Fase 2, suele ocurrir entre el segundo y el quinto día, y se caracteriza por la instauración de una falla multiorgánica;
- Fase 3, ocurre a partir del quinto día, se caracteriza por el desarrollo de fibrosis pulmonar<sup>1,2,6</sup>.

**Tabla N° 14. Grados de severidad de la intoxicación por Paraquat**

Grado intoxicación	Cantidad de Paraquat	Manifestaciones
Leve	Menos de 10 ml. (Presentación al 20 %) ( < 20mg/kg)	Síntomas gastrointestinales, falla renal leve.
Moderada	10 a 20 ml. (Presentación al 20 %) (20 a 40 mg/kg)	30 a 60 % de mortalidad luego del quinto día. Síntomas gastrointestinales, falla renal, hepatitis, fibrosis pulmonar, que suelen llevar a la muerte.
Grave	Más de 20 ml. (Presentación al 20 %) ( > 40 mg/kg)	100 % de mortalidad en uno a cinco días. Falla multi-sistémica de rápida instauración, choque o perforación del tracto gastrointestinal.

Fuente: adaptado de: 1) Angulo N. Intoxicación por paraquat en: Peña L, Arroyave C, Aristizábal J, Gómez U, Fundamentos de medicina toxicología clínica. 1ra edición, Medellín- Colombia: Editorial CIB, 2010. P 115-144. 2) Dinis-Oliveira Rj, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, Remiao F, Bastos ML, Carvalho F. Paraquat Poisonings: Mechanisms of toxicity, Clinical Features, and treatment. Critical Reviews in Toxicology 2008; 38(1):13-71.

### **Ayudas diagnósticas y diagnósticos diferenciales**

El diagnóstico de intoxicación por Paraquat es clínico. El diagnóstico diferencial incluye otras exposiciones a corrosivo, intoxicaciones como fosfina, colchicina o hierro<sup>1,2,6</sup>. Aunque se puede realizar mediciones cuantitativas de la sustancia, para aplicar los nomogramas pronósticos, como el de Proudfoot, esto no se hace de manera rutinaria, dado que se requiere de un laboratorio dotado con los equipos necesarios y la técnica analítica adecuada validada por lo cual solo en las situaciones donde se cuente con este recurso se recomienda su uso, haciendo la aclaración que el análisis de laboratorio no debe retrasar el inicio del tratamiento<sup>1,2,12</sup>. La prueba cualitativa es más accesible y consiste en agregar 1 gr de bicarbonato de sodio más 1 gr de ditionito de sodio a 10ml de orina del paciente, la aparición de color azul se considera una prueba positiva<sup>1,2,12</sup>.

Otros estudios sugeridos, según la condición del paciente son: endoscopia digestiva superior la cual debe realizarse de manera temprana (12h), radiografía de tórax, electrocardiograma, gases arteriales, pruebas de función renal y hepática, ionograma, citoquímico de orina, lactato, la espirometría se realiza posterior al manejo de la fase aguda para buscar alteraciones restrictivas residuales<sup>1,2,12</sup>.

## Tratamiento

Todas las exposiciones deben ser tratadas como potencialmente letales, requiriendo un tratamiento inmediato y un seguimiento estrecho, hospitalizado en un centro de alta complejidad que cuente con el servicio de toxicología clínica<sup>1,2,12</sup>.

El tratamiento se iniciará con una adecuada estabilización del paciente, el manejo con cristaloides que busca disminuir el daño renal; respecto a la oxigenación es importante tener en la cuenta que ante la hipoxia leve a moderada **No debe tratarse rutinariamente con oxígeno**, debido a que empeora el estrés oxidativo<sup>1,2,12</sup>. Considerando que para los pacientes con ingestión de dosis muy elevadas y mal estado inicial el manejo es fundamentalmente paliativo, la decisión de traslado a cuidados especiales o cuidados intensivos debe ser tomada en la alta complejidad por Toxicólogo Clínico, Urgentólogo o intensivista, individualizando a cada paciente<sup>1,2,12</sup>.

Para la exposición dérmica, se debe remover inmediatamente la ropa, y la piel debe lavarse con abundante agua con jabón, previniendo la fricción intensa. En la exposición ocular debe realizarse una irrigación con abundante agua o solución salina por lo menos durante 1 hora<sup>1,2,7,12</sup> y posterior valoración por oftalmología.

El lavado gástrico se recomienda para pacientes que se presenten dentro de la primera hora<sup>1,2,7,12</sup> para disminuir la absorción se utiliza carbón activado (1gr/kg dosis repetidas cada 4 horas por tres dosis)<sup>1</sup>, con posterior administración de catártico (Manitol 5ml/kg)<sup>1,2,12</sup>. El uso de la tierra de Fuller no se recomienda dado la baja disponibilidad del producto y que se ha demostrado la efectividad del carbón activado como método de descontaminación en la intoxicación por Paraquat<sup>12</sup>.

El tratamiento de eliminación extracorpóreo es un recurso útil, cuyo uso se recomienda en pacientes con ingestas masivas del tóxico, dentro las primeras 12 horas de la intoxicación en combinación con las medidas de descontaminación gastrointestinal y terapia farmacológica<sup>8,9,12,17</sup>. Dentro de este tipo de tratamiento extracorpóreo se encuentran dos sistemas: la hemodiálisis y la hemoperfusión con carbón activado (HCA). Aunque no se recomienda el uso rutinario de la HCA ha demostrado ser eficiente en la remoción directa del Paraquat de la circulación sistémica<sup>8,9,12,13,18</sup>.

Actualmente no existe un antídoto específico para la intoxicación por Paraquat<sup>1,2,12,17</sup>. Existiendo múltiples esquemas terapéuticos, sin embargo, se ha propuesto un tratamiento conjugando, buscando intervenir la peroxidación lipídica y sus efectos (Ver figura 1). El tratamiento inicial utilizado consiste en la combinación de N-acetil cisteína, vitamina E y propranolol<sup>1,2,12</sup>.

- **N-acetil cisteína:** donador de glutatión reducido. En dosis de 150 mg/kg en bolo IV administrado en 15 minutos, seguido por 50 mg/kg IV administrados en 4 horas en infusión continua, luego 100 mg/kg IV administrados en 16 h en infusión continua hasta completar 10 días de tratamiento IV intrahospitalario; continuando ambulatoriamente con dosis 600 mg VO cada 6 horas durante otros 10 días<sup>1,2,5,12</sup>.
- **Propranolol:** su inicio temprano disminuye la penetración al pulmón. En dosis de 40 mg VO cada 6 horas si las cifras de presión arterial y frecuencia cardiaca lo permiten<sup>1,2,5</sup>.
- **Vitamina E:** capta radicales libres. En dosis de 400 UI VO cada 12 horas por 20 días<sup>1,2,5,12,19</sup>.

Adicionalmente al anterior esquema la **terapia inmunosupresora** con ciclofosfamida y esteroides es eficaz para disminuir el riesgo de mortalidad en individuos con intoxicación moderada a severa por paraquat<sup>10,11,14,15,16,17</sup>.

Se debe administrar esta terapia inmunosupresora sólo en clínicas u hospitales de tercer y/o cuarto nivel de complejidad, en zona de aislamiento hospitalario para evitar riesgo de contaminación e infección para el paciente y bajo la supervisión de los especialistas de Toxicología y/o Medicina Interna.

- **Ciclofosfamida:** en dosis de 15 mg/kg en 200 mL de dextrosa en agua destilada (DAD) 5% para pasar en 2 horas cada 24 horas por 2 dosis<sup>10,14,15,16,17</sup>.
- **Metilprednisolona:** en dosis de 15 mg/kg en 200 mL de DAD 5% para pasar cada 24 horas por 2 dosis puede repetirse hasta una tercera dosis, continuando dexametasona 5 mg IV cada 6 horas, hasta que la PO<sub>2</sub> sea mayor a 80 mmHg. Es importante vigilar efectos adversos como: leucopenia, hiperglicemia y recordar que hacen una regulación a la alta de los receptores beta<sup>10,11,15,16</sup>.

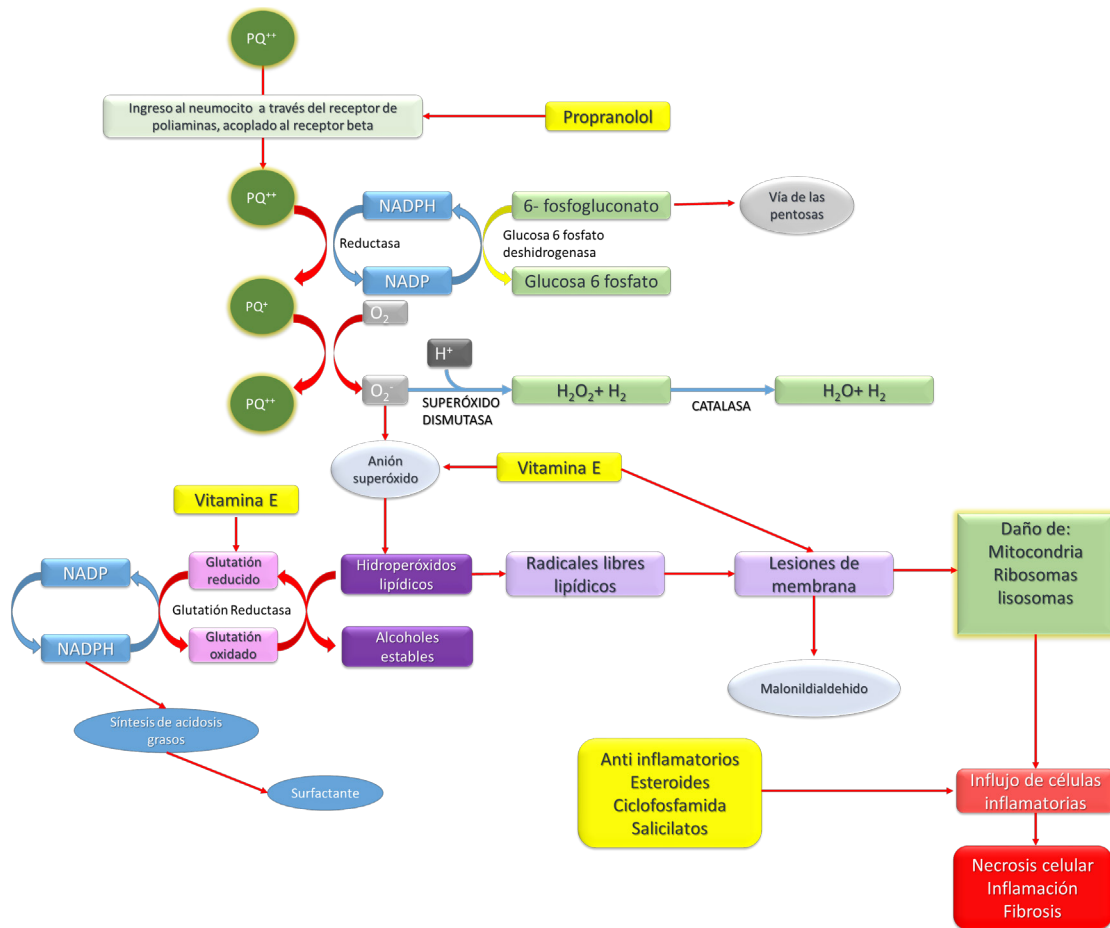
Valoración por toxicología clínica para continuar el manejo especializado y consideración de las demás medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave. En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

## Criterios de remisión

Todo paciente intoxicado por Paraquat debe ser remitido a un centro de alta complejidad que cuente con el servicio de toxicología clínica para brindar una atención adecuada.

En caso de no contar con especialista en el Centro de atención inicial, se debe remitir para ser evaluado por el médico especialista en Psiquiatría

**Figura N° 1. Mecanismo de acción del Paraquat y manejo terapéutico**



## Referencias

1. Angulo N. Intoxicación por Paraquat en: Peña L, Arroyave C, Aristizábal J, Gómez U, Fundamentos de medicina toxicología clínica 1ra edición, Medellín- Colombia: Editorial CIB, 2010. p. 115-144.

2. Gómez U, Cuesta F, Benavides C, Angulo N, Llinás V, Quiceno LM, et al. Impacto en la mortalidad de un tratamiento conjugado, en pacientes intoxicados no ocupacionalmente, con Paraquat en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, entre agosto de 2002 y agosto de 2003. *Iatreia Rev médica Univ Antioquia*. 2004;17(1).
3. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública (Sivigila) Vigilancia Rutinaria por eventos. Colombia; 2015 [citado 20 noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Paginas/vigilancia-rutinaria.aspx>
4. Línea Nacional de Toxicología. Ministerio de Salud y Protección Social. Consejo Colombiano de Seguridad. CISPROQUIM. Estadísticas de pacientes atendidos por la línea nacional de toxicología. 2015.
5. Marín JA, Alzate F, Atehortua M, Avendaño M, Ramos M, Rocha RL. Paraquat Intoxication: description and clinical outcome in a reference center in Clinical Toxicology in Colombia. *Toxicology Letters* 259S (2016) S73–S247.
6. Marín-Cuartas M, Berrouet-Mejía MC. Intoxicación por Paraquat. *Rev CES Med* 2016. 30(1): 114-12
7. Arroyave CL. Medidas usadas para prevenir o disminuir la absorción de las sustancias tóxicas. en: Peña LM, Arroyave CL, Aristizabal JJ, Gómez UE, editores. *Toxicología Clínica*. 1st ed. Medellín: CIB; 2010.p.85–97.
8. Su C-W, Lin J-L, Lin-Tan D-T, Chen K-H, Yen T-H, Wu M-S, et al. Early hemoperfusion may improve survival of severely paraquat-poisoned patients.
9. Li A1, Li W, Hao F, Wang H. Early Stage Blood Purification for Paraquat Poisoning: A Multicenter Retrospective Study. *Blood Purif*. 2016;42(2):93-9.
10. Dinis-Oliveira Rj, Duarte JA, Sanchez-Navarro A, Remiao F, Bastos ML, Carvalho F. Paraquat Poisonings: Mechanisms of lung toxicity, Clinical Features, and treatment. *Critical Reviews in Toxicology* 2008; 38(1):13-71.
11. Indika B. Gawarammana, Nicholas A. Buckley. Medical management of paraquat ingestión. *British journal of Clinical Pharmacology*. 2011; 72:5 745-747.
12. Roberts DM. Herbicides. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank´s toxicologic emergencies*. Ninth edition. New York: McGraw Hill; 2011. P 1494- 1515.
13. Kang M, Wook H, Yang j et al. Comparison between Kidney and Hemoperfusion for Paraquat Eliminación. *The Korean Academy of Medical Sciences*, 2008; s156- s159.
14. Liang Lin J, Tzu Lin D, Hsing Chen K. Improved survival in severe paraquat poisoning with repeated pulse therapy of cyclophosphamide and steroids, *Intensive Care Med* (2011) 37:1006–1013.
15. Liang lin J, Ling leu M, Chih liu Y et al. A Prospective Clinical Trial of Pulse Therapy with Glucocorticoid and Cyclophosphamide in Moderate to

- Severe Paraquat-poisoned Patients. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 159. 1999, pp 357–360.
16. Angarita Fuentes, L. Á., Lema Zuluaga, G. L., Restrepo Ceballos, M. V., & Arroyave Hoyos, C. L. (2011). Efecto del tratamiento combinado con esteroides y ciclofosfamida sobre la mortalidad en intoxicación por paraquat. Meta análisis. *Medicina UPB*, 29(2), 99-108.
  17. Gawarammana IB, Buckley N a. Medical management of paraquat ingestion. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(5):745–57.
  18. López AM, Rivero C, Rodríguez C, Mariño A, Piñeiro N, Ferrer E. Paraquat poisoning and hemoperfusion with activated charcoal. *An Med Interna*. 2002;19(6):310–2.
  19. Bus JS, Aust SD, Gibson JE. Paraquat toxicity: proposed mechanism of action involving lipid peroxidation. *Environ Health Perspect*. 1976 Aug; 16:139-46.

## 4.4 Glifosato

**Myriam del Carmen Gutiérrez**

*Médica Magister en Toxicología*

*Universidad Nacional de Colombia*

*Profesional de apoyo OPS/OMS-Ministerio de Salud y Protección Social*

*Consultora FAO Regional / Naciones Unidas*

### Generalidades

Es un herbicida no selectivo sistémico, de amplio espectro (N-fosfometil glicina), el cual fue utilizado en Colombia en el programa de erradicación de cultivos ilícitos (amapola, cannabis y coca). Actualmente se utiliza como madurante de la caña de azúcar y en cultivos de café, banano, arroz, algodón, cacao, palma africana y cítricos.

En las plantas es absorbido casi totalmente por su follaje y aparentemente no es metabolizado. Tiene una vida media de 14 días y cuando es marcado con C14 radiactivo se evidencia que circula por toda la planta. En el suelo es fuertemente absorbido por las partículas coloidales a través de la molécula del ácido fosfónico, presentando una vida media de 30 días y sufriendo degradación de tipo microbiana obteniendo ácido aminometilfosfónico y bióxido de carbono.

Este herbicida además trae aditivos tipo surfactante que favorece la adherencia del ingrediente activo a las hojas de las plantas y estas sustancias pueden también ser responsables de varios síntomas especialmente los irritativos en los pacientes y aún se ha descrito injuria renal por estos compuestos aditivos<sup>1</sup>.

### Toxicocinética y toxicodinamia

En las plantas el glifosato produce reducción de la acumulación de clorofila, además de inhibir la biosíntesis de aminoácidos aromáticos a nivel de fosfosintetasas vegetales, lo que conlleva a la incapacidad de la planta para sintetizar proteínas y por lo tanto a la muerte.

En los humanos podemos considerar varias vías de ingreso, entre las cuales se encuentran oral, inhalatoria, por contacto dérmico o conjuntival cuya absorción es baja, se considera que menor al 5%. Por vía oral la absorción es mayor y puede ser hasta un 30%.

Al ingresar al organismo aumenta el consumo de oxígeno, se incrementa la actividad de la ATP-asa y de la adenosintrifosfatasa, y disminuye el nivel hepático de citocromo P-450, por lo que se produce desacople de la fosforilación oxidativa mitocondrial lo que se relaciona con su toxicidad. Por la disminución



de la citocromo P-450 es posible que interfiera en el metabolismo de algunos medicamentos y predisponga a porfirias.

El glifosato es un plaguicida que contiene carbono y fósforo en su molécula, haciéndolo tipo fosforado orgánico, pero no inhibe la acetil-colinesterasa como sí lo hacen los insecticidas organofosforados y carbamatos<sup>2</sup>.

## Dosis tóxica

Se considera que la toxicidad del glifosato es moderada, la Dosis Letal 50 dada por la OMS es de 4.230 mg/kg y lo clasifica en Categoría Toxicológica III<sup>3</sup>.

## Manifestaciones clínicas<sup>2,4,5</sup>

En la intoxicación aguda existen diversas manifestaciones clínicas según la vía de ingreso. Cuando hay contacto ocular y dérmico existe irritación severa y aunque no se reporta como cáustico una exposición prolongada puede causar irritación dérmica importante. La absorción a través de piel es escasa y sólo 3% de los pacientes han desarrollados síntomas sistémicos luego de exposición dérmica importante<sup>2</sup> La exposición ocular puede originar moderada a severa conjuntivitis o lesión corneal generalmente superficial.

Por vía inhalatoria se presenta irritación de la vía aérea y en caso de aspiración pulmonar se puede presentar insuficiencia respiratoria y edema pulmonar no cardiogénico.

En intoxicación por vía oral se presenta lesión en mucosas bucales, dolor epigástrico y disfagia. Vómito y diarrea son comunes.

A nivel cardiovascular se ha descrito depresión miocárdica que puede llevar a shock cardiogénico y parece ser causado por el componente surfactante.

Según la severidad del cuadro clínico y las complicaciones se puede clasificar la intoxicación aguda en asintomática, leve, moderada y severa.

**Asintomática:** no se presentan complicaciones, ni anomalías físicas ni de laboratorio.

**Leve:** principalmente síntomas irritativos gastrointestinales como dolor en boca, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, no se encuentra alteración de signos vitales, no falla renal, pulmonar o cardiovascular, se resuelve en 24 horas.

**Moderada:** aumenta la severidad de los síntomas irritativos gastrointestinales produciéndose hemorragia de vías digestivas, esofagitis, ulceración y gastritis.

Además se presenta hipotensión, dificultad respiratoria, alteración ácido-básica y falla renal, hepática transitoria. Puede presentarse incremento de amilasas.

Vigilar cambios electrocardiográficos (taquicardia sinusal y cambios no específicos de segmento ST y onda T).

**Severa:** se presenta falla respiratoria, hepática, renal y acidosis metabólica severa, falla cardiaca y shock cardiogénico; requiere UCI, diálisis e intubación orotraqueal. Puede presentar convulsiones, coma y muerte.

En el manejo de los pacientes con intoxicación por glifosato se debe realizar pruebas de función respiratoria, hepática y renal, glicemia, electrolitos y gases arteriales. Muy importante monitorización y control electrocardiográfico.

Para la detección de glifosato en el laboratorio de toxicología se pueden utilizar muestras de suero y orina, pero actualmente no se tiene disponibilidad de rutina de este tipo de análisis debido a la alta complejidad tecnológica que requiere este tipo de determinación analítica

## Tratamiento<sup>2,4,5</sup>

Evaluación general del paciente para determinar el grado de severidad y el manejo adecuado a seguir. Se debe seguir las indicaciones generales dadas en la *Guía generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias*.

En la intoxicación por contacto, es conveniente retirar la ropa y demás elementos contaminados lo más rápido posible y realizar lavado exhaustivo de piel con agua y jabón preferiblemente de pH neutro.

En caso de contacto ocular se debe hacer un lavado exhaustivo con SSN al 0.9% por lo menos durante 5 minutos y luego dejar un goteo continuo por una hora. Remitir siempre y de manera urgente para valoración por oftalmología. No se debe esperar a valoración por consulta externa.

Si el accidente fue por vía inhalatoria se debe administrar oxigenoterapia y vigilancia permanente de la función respiratoria. Si presenta signos de irritación de vías aéreas superiores o dolor torácico, colocar líquidos endovenosos y remitir por la posibilidad de agravamiento del cuadro clínico del paciente. Dar tratamiento con broncodilatadores si se presenta hiperreactividad bronquial.

Cuando la intoxicación ha sido por vía oral según la severidad del cuadro clínico se deberá:

- Colocar líquidos endovenosos y vigilar estrictamente signos vitales y equilibrio ácido básico. Si se presenta hipotensión tratar con vasopresores.
- Aspirar el contenido gástrico por medio de una sonda nasogástrica si la cantidad ingerida fue abundante, mayor de 100 ml. No se requiere este procedimiento si la ingestión fue de poca cantidad o muy diluido el plaguicida o el paciente presenta abundante vómito.
- Carbón activado a dosis de 1gr/kg. Hay discusión sobre la efectividad de éste.
- Mantener diuresis a 1-2 ml/kg/hora. Control estricto de líquidos administrados y eliminados. Vigilar la función renal por el posible desarrollo de falla renal.
- No existe antídoto específico por lo tanto el tratamiento es sintomático.
- Endoscopia de vías digestivas para observar posibles lesiones en el tracto digestivo alto (esofagitis, gastritis, duodenitis).
- No son útiles procedimientos como diálisis o hemoperfusión.
- Monitorización mínimo por 24 horas con control electrocardiográfico.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### **Criterios de remisión y/o UCI**

- Lesión ocular que requiera valoración y tratamiento especializado
- Acidosis metabólica
- Cuadro clínico de dificultad respiratoria
- Hipovolemia refractaria a tratamiento
- Afectación severa de tracto digestivo
- Deterioro e insuficiencia renal aguda

### **Referencias**

1. Fahim M. et al. Mechanism-specific injury biomarkers predict nephrotoxicity early following glyphosate surfactant herbicide (GPSH) poisoning. *Toxicology Letters*. 2016; 258:1-10.
2. Kent R. Olson. *Poisoning and Drug Overdose*. 6th Edition. McGraw-Hill Education/Medical, 2011.
3. The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2009. World Health Organization. 2010.
4. Peña LM, Zuluaga AF. *Protocolos de manejo del paciente intoxicado*. Universidad de Antioquia. 1ª Edición. 2012. p. 62-65.
5. Burger M, Fernández S. Exposición al herbicida glifosato: aspectos clínicos toxicológicos. *Revista Médica del Uruguay*, 2004; 20: 202-207.

## 4.5 Amitraz

**Pilar Julieta Acosta González**

*Médica Toxicóloga Clínica Hospital Santa Clara ESE, Bogotá  
Docente programa de postgrado Toxicología Clínica Universidad del Rosario Bogotá  
Vicepresidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana.*

**Maria Cristina Barbosa Villada**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica, Universidad del Rosario, Bogotá*

**Marielena Baquero Salamanca**

*Medica Residente de tercer año especialización en Toxicología Clínica, Universidad del Rosario, Bogotá*

### Generalidades

El amitraz es un derivado triazapentadieno, miembro del grupo de las formamidinas. Es un plaguicida para uso veterinario en bovinos, ovinos, caprinos, porcinos, aves y perros; contra garrapatas, ácaros, sarna y piojos. Es una sustancia tóxica para los humanos, caballos y gatos<sup>1</sup>.

Los plaguicidas tipo formamidinas se desarrollaron a finales de 1950 y principios de 1960, debido al desarrollo de resistencias a los insecticidas convencionales. Las dos formamidinas que se comercializan principalmente son clordimeformo y amitraz<sup>1</sup>.

Amitraz (1,5-di (2,4-dimetil-fenil) -3-metil-1,3,5-triaza-penta-1,4-dieno) fue patentado por primera vez en 1971, registrado como plaguicida de grado técnico en 1975 y comercializado en 1981<sup>1</sup>.

La mayoría de los concentrados de amitraz son al 12,5% y 20% diluidos en solventes orgánicos como xileno, tolueno o acetona<sup>2</sup>.

Comercialmente se encuentran en el mercado productos como Acarac®, Acadrex®, Amibaño®, Amitox®, Azadieno®, BAAM®, Bovitraz®, Bumetran®, Danicut®, Ectodex®, Edrizar®, Fulminado®, Garravecol®, Maitac®, Metabán®, Mitac®, Ovasyn®, Singap®, Tactic®, Triatox®, Tudy® (3). Hay múltiples presentaciones líquidas, en emulsión, champús o polvo para disolver en agua.

### Toxicocinética

El amitraz es una sustancia soluble que se puede absorber fácilmente por vía oral, dérmica e inhalatoria. Las concentraciones plasmáticas pico están reportadas entre 60 minutos post-ingesta y 120 a 150 minutos en exposiciones dérmicas. Su metabolismo es hepático y sus metabolitos incluyen N'- [2,4-dimetil-fenil]

- N -methylformamidine (BTS-27271), 2,4-dimetilformanilida (BTS-27919), 2,4-dimetilanilina (BTS-24868), 4-formamido-3-metilbenzoico (BTS-39098), 4-amino-3- metilbenzoico (BTS-28369), y varios metabolitos desconocidos. BTS-27271 y BTS-27919 son los principales metabolitos de amitraz, debido al contenido de la fracción 2,4-dimetilanilina hay reportes en animales de genotoxicidad<sup>1</sup>. Después de la ingestión 58-68% es excretado por la orina en las primeras 24 horas y 77-87% dentro de las 72 horas<sup>4</sup>, además, una vida media en plasma de 4 horas fue calculada en un caso<sup>5</sup>.

## Mecanismo de acción

El agonismo de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos centrales y periféricos ha sido reportado como el principal mecanismo del amitraz, similar a la clonidina; sin embargo, también tiene un efecto inhibitor de la monoamino oxidasa (MAO), una enzima distribuida en todo el cuerpo encargada en la degradación de catecolaminas. El amitraz puede inhibir la síntesis de prostaglandina E2 y de este modo contribuir a la hipotermia causada por el agonismo  $\alpha_2$ -adrenérgico central<sup>1</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas aparecen generalmente de 5 minutos a 3 horas luego de la exposición y están estrechamente relacionados con su acción agonista de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, incluyen náuseas y vómitos, sedación, inconsciencia hasta depresión severa del sistema nervioso central y convulsiones, además, se presenta hipotensión, bradicardia, midriasis (a altas dosis) y con menor frecuencia miosis. En algunos casos la miosis aparece primero, seguida de midriasis. El reflejo pupilar a la luz está a menudo ausente.

La bradipnea y depresión respiratoria se produce por inhibición a la respuesta frente las concentraciones CO<sub>2</sub> a través de un efecto directo del amitraz sobre el centro respiratorio, agudizada por depresión del estado de conciencia.

La estimulación de los receptores  $\alpha_2$  en el páncreas reduce la secreción de insulina y causa hiperglicemia. La poliuria es causada por una reducción de la secreción de ADH y la inhibición de su efecto renal. En contraste con los organofosforados, el amitraz causa disminución de la motilidad gastrointestinal y disminución de la salivación. Adicionalmente por su efecto en la inhibición de síntesis prostaglandina E2 los pacientes pueden cursar con hipotermia<sup>1, 2, 6</sup>.

Ante la exposición dérmica y dependiendo de la cantidad y concentración de amitraz, los síntomas podrían ser menos severos que con la exposición oral; se reporta en la literatura que los síntomas son dosis dependientes<sup>4</sup>.

## Diagnóstico<sup>7,8</sup>

- Realizar una historia clínica cuidadosa y detallada, haciendo énfasis en los productos de uso veterinario o plaguicidas disponibles en el hogar o en el sitio donde se encontraba el paciente, así como de medicamentos que toma el paciente o sus familiares.
- Indagar tiempo de la exposición, ruta de exposición e inicio de los síntomas.
- Realizar un examen físico cuidadoso, buscando olores característicos, para el caso del amitraz puede hallarse olor a solventes tipo xileno.

## Diagnóstico diferencial<sup>7,8</sup>

Intoxicación por opioides, por inhibidores de colinesterasa, por clonidina, por barbitúricos, por benzodiacepinas, por fenotiazinas, por antidepresivos tricíclicos.

## Ayudas diagnósticas<sup>7,8</sup>

Solicitar gases arteriales, transaminasas, glucometría o glicemia central, sodio, potasio, niveles de acetilcolinesterasa (para descartar intoxicación por inhibidores de colinesterasa), uroanálisis (glucosuria), radiografía de tórax y electrocardiograma (por riesgo de arritmias por el solvente y para descartar otras causas como intoxicación por antidepresivos tricíclicos).

## Tratamiento<sup>2,7,8</sup>

- El pilar del tratamiento son las medidas de soporte y el manejo sintomático ya que NO EXISTE ANTÍDOTO.
- El personal que atiende al paciente debe protegerse con guantes y tapabocas.
- Realizar valoración inicial de acuerdo al algoritmo ABCDE (Apertura de la vía aérea, Buena respiración, Circulación, Déficit neurológico, Exposición).
- En caso de ingestión, NO inducir el vómito. Realizar lavado gástrico o administrar carbón activado (1 gramo por kilogramo), de acuerdo a lo que tenga disponible, sólo si el paciente ingresa dentro de la primera hora post exposición. Si al ingreso el paciente presenta depresión respiratoria o del estado de conciencia ASEGURAR la vía aérea antes de realizar descontaminación gástrica debido al riesgo de broncoaspiración. Tener en cuenta el riesgo de toxicidad pulmonar por los hidrocarburos usados como solventes (xileno) en algunas preparaciones de amitraz.
- En caso de exposición dérmica, lavar con abundante agua y jabón, retirar toda prenda contaminada y depositarla en bolsa roja para desecharla.

- Monitorizar y evaluar en sala de reanimación, valorando permanentemente frecuencia cardíaca, tensión arterial, temperatura y pulsoximetría.
- Monitorizar estado de conciencia y patrón respiratorio, en caso de deterioro administrar oxígeno o realizar soporte de la vía aérea con intubación orotraqueal.
- Si hay bradicardia sintomática iniciar bolos de 0.5mg de atropina cada 3-5 minutos dosis - respuesta, hasta lograr frecuencias cardíacas normales para el paciente, teniendo en cuenta que la dosis máxima es de 0.04 mg/kg (3mg).
- En caso de hipotensión administrar líquidos endovenosos, si hay refractariedad al tratamiento iniciar manejo con medicamento vasopresor hasta obtener estabilidad hemodinámica:
  - Dopamina: infusión de 2 - 10 µg/kg/minuto en adultos y niños, o
  - Noradrenalina: infusión de 0.5-1 µg/kg/minuto, que se puede ir aumentando de acuerdo a respuesta con dosis máxima de 2 µg/kg/minuto.
- En caso de agitación o convulsiones administrar benzodicepinas según disponibilidad:
  - Midazolam: bolo de 0.2 mg/kg/dosis vía endovenosa seguido de una infusión (en bomba de infusión) de 0.05 - 2 mg/kg/ hora, o
  - Diazepam: 5 - 10 mg dosis vía endovenosa, cada 10 a 15 minutos en adultos (máxima total dosis 30 mg) y en niños de 0.1 - 0.3 mg/kg/dosis (máxima dosis 10 mg) cada 5 - 10 minutos hasta revertir los síntomas.
- Tener en cuenta el riesgo de hipotermia, en caso de presentarse cubrir al paciente con mantas.
- En caso de hiperglicemia en paciente sin antecedente de diabetes mellitus, NO administrar insulina, hacer seguimiento con glucometrías.
- En caso de exposición oral, la resolución de los síntomas se describe en promedio entre las 24-48 horas post exposición.
- En caso de exposición dérmica, debe observarse al paciente por 12 horas.

**Tabla N° 15. Criterios de remisión**

<b>Criterios para traslado a UCI</b>	<b>Criterios de remisión</b>
Paro cardiorrespiratorio o estado post reanimación.	No disponer de laboratorios fundamentales de realizar en este tipo de intoxicación.
Arritmias complejas que requieren monitoreo e intervención.	Necesidad de manejo en unidad de cuidados intensivos.
Falla respiratoria que requiera soporte ventilatorio.	Todo paciente intoxicado por amitraz debe ser remitido a valoración y manejo por un médico especialista en Toxicología Clínica, dado la alta probabilidad de complicaciones.

Criterios para traslado a UCI	Criterios de remisión
Depresión del estado de conciencia que ponga en riesgo la vía aérea.	Todo paciente intoxicado por amitraz en el contexto de un intento de suicidio deberá ser evaluado por médico especialista en Psiquiatría.
Status epiléptico.	

Fuente: autoras

Valoración por toxicología clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

## Referencias

1. Del Pino J, Moyano-Cires PV, Anadon MJ, Días MJ, Lobo M, Capo MA, Frejo MT. Molecular Mechanisms of Amitraz Mammalian Toxicity: A Comprehensive Review of Existing Data. *Chemical Research in Toxicology* 2015; 28(6):1073-1094.
2. Yilmaz HL, Yildizdas DR. Amitraz poisoning, an emerging problem: epidemiology, clinical features, management, and preventive strategies. *Arch Dis Child*. 2003; 88:130-34.
3. Elinav E, Shapira Y, Ofra Y, Hassin T, Ben-Dov IZ. Near-Fatal Amitraz Intoxication: The Overlooked Pesticide. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2005; 97:185-187.
4. Proudfoot A. Poisoning with amitraz. *Toxicol Rev*. 2003; 22(2):71-74.
5. Jorens PG, Zandijk E, Belmans L, et al. An unusual poisoning with the unusual pesticide amitraz. *Hum Exp Toxicol*. 1997; 16:600-1.
6. Chaitanya Varma PV, Bhatt S, Bhat RY. Amitraz Poisoning. *Indian J Pediatr*. 2013; 80(4):349-350.
7. Chakraborty J, Kaniyoor S, Narayan A, Bansal A. An uncommon but lethal poisoning – Amitraz. *AMJ*. 2011; 4(8):439-41.
8. Avsarogullari L, İkiçeli İ, Sungur M, Sözüer E, Akdur O, Yücei M. Acute Amitraz poisoning in adults: Clinical features, laboratory findings, and management. *ClinToxicol*. 2006; 44(1): 19-23.



## 4.6 Rodenticidas anticoagulantes

**Mario David Galofre Ruiz**

*Médico Magíster en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Toxicólogo Centro de información y Asesoría Toxicológica del Convenio:  
Consejo Colombiano de Seguridad -CISPROQUIM – Ministerio de Salud y Protección Social  
Médico Asesor, Centro de Información de Seguridad de Productos Químicos, CISPROQUIM.*

### Generalidades

Son derivados de la cumarina, compuesto químico que se encuentra de forma natural en especies de *Melilotus* (trébol dulce), y que en presencia de hongos se metaboliza a dicumarol, metabolito activo que genera hemorragias en bovinos y ovinos<sup>1</sup>.

Denominados “superwarfarinas”, por su efecto anticoagulante de más larga duración con respecto a la warfarina, utilizada hoy en día como anticoagulante terapéutico y a la cual los roedores se han mostrado resistentes<sup>2</sup>. Se clasifican en hidroxycumarinas (brodifacuoma, coumaclor, dicumarol, cumatetralil, warfarina) e inandionas (bromadiolona, difetialona, clorofacinona, difacinona).

### Toxicocinética y toxicodinamia

Las superwarfarinas son altamente liposolubles, se absorben bien por vía oral, se metabolizan en el hígado mediante las enzimas de citocromo p450, y también allí se concentran. Su eliminación tarda semanas a meses, y su efecto rodenticida es 100 veces más potente que el de la warfarina<sup>3</sup>.

Las superwarfarinas inhiben las enzimas 2,3-epóxido reductasa y quinona reductasa, encargadas de la conversión de vitamina K a estado reducido (su forma activa), cofactor necesario en la síntesis hepática de los factores de coagulación II, VII, IX, y X. El efecto anticoagulante se retrasa hasta que se han degradado los factores circulantes. El efecto pico se observa de 2 a 3 días después de la ingestión, debido a las largas vidas medias de los factores IX y X (24-60 horas)<sup>2,3</sup>.

Dosis tóxica: una dosis de superwarfarina de 1 mg / día puede resultar en complicaciones hemorrágicas, también se han documentado cambios en el TP con dosis de 0.1 mg/kg de brodifacuoma<sup>3</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Se pueden presentar en niños y adultos, después de una sola dosis, diversas manifestaciones clínicas, tales como dolor abdominal, dolor en flanco, dolor

lumbar, taquicardia, cefalea, hematuria, equimosis, gingivorragia, hematomas, epistaxis, hemorragia vaginal, hematoquecia, melenas, petequias, hemartrosis, hemorragia intracraneal, entre otros (ver **Tabla N° 16**)<sup>4</sup>.

**Tabla N° 16. Síntomas generales, locales y sistémicos causados por rodenticidas anticoagulantes<sup>4</sup>**

Síntomas generales	Hemorragia local	Hemorragia sistémica
Dolor abdominal	Equimosis	Hematuria
Dolor en flanco	Petequias	Hematoquecia, melenas
Dolor lumbar	Hematomas	Hemorragia intracraneal
Taquicardia, taquipnea	Epistaxis	Hematemesis
Cefalea	Gingivorragia	Menorragia
Coma, estupor		Hemoptisis
Fiebre		Anemia
Convulsiones		Síndrome compartimental
		Hemoperitoneo
		Hemartrosis

## Diagnóstico

Se basa en el antecedente de ingestión de la sustancia y la evidencia de efectos anticoagulantes. Los niveles específicos de superwarfarinas no son útiles en el contexto de urgencias. La magnitud del efecto anticoagulante se determina mediante la medición al ingreso y controles diarios de tiempo de protrombina (TP/INR), el cual no suele elevarse hasta 2-3 días después de la ingestión. Un TP/INR normal 48 horas después de ingestión, descarta una exposición significativa<sup>2,3</sup>.

Otros estudios de laboratorio útiles incluyen hemograma, hemoclasificación y pruebas cruzadas. Determinación de tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de trombina, fibrinógeno y recuento de plaquetas pueden ser útiles para descartar otras causas de sangrado. Otras ayudas diagnósticas que irán de acuerdo a la severidad de la intoxicación, incluyen citoquímico de orina, sangre oculta en heces, función hepática, TAC simple de cráneo, radiografía de tórax, endoscopia digestiva<sup>2,3</sup>.

Debe hacerse diagnóstico diferencial con otras patologías que generan sangrado, tales como trastornos plaquetarios, que pueden ser congénitos (enfermedad de Von Willebrand) o adquiridos (medicamentos como aspirina, AINEs, abciximab,

tirofiban); o trastornos de los factores de coagulación, congénitos (hemofilias) o adquiridos (uso de warfarina)<sup>5</sup>.

## Tratamiento

Descontaminación: administrar carbón activado por vía oral, si las condiciones son apropiadas, y solo si ha pasado una hora después de la ingestión. El lavado gástrico no es necesario si el carbón activado se puede dar oportunamente y se debe evitar en pacientes anticoagulados previamente<sup>2</sup>.

No se recomienda la administración de vitamina K profiláctica. Se debe evitar en todos los casos, circunstancias que provoquen sangrado al paciente, como caídas u otros traumatismos, procedimientos invasivos, piso mojado, afeitarse o administrar medicamentos que perpetúen el sangrado o prolonguen el metabolismo de los anticoagulantes. No se debe aplicar medicamentos por vía intramuscular<sup>3</sup>.

En pacientes asintomáticos sin prolongación del TP, realizar medidas de descontaminación. Si el INR es menor de 3.9, se debe monitorizar hasta que se normalice; en caso de ser  $\geq$  a 4, se debe administrar vitamina K<sub>1</sub> oral 10-50 mg en adultos y 0.4 mg/kg/dosis en niños, cada 6-12 horas, el uso de vitamina K<sub>1</sub> puede requerirse de días a meses<sup>3</sup>.

En pacientes con sangrado activo, se debe estar preparado para transfundir sangre total y plasma fresco congelado (15 ml/kg), otras alternativas son el concentrado de factores (50 U/kg) o factor VII recombinante (1.2 a 4.8 mg); e interconsulta a neurocirugía si se sospecha hemorragia intracraneal.

Se debe administrar además **vitamina K<sub>1</sub>**, preferiblemente intravenosa lenta, anticipándose a reacciones adversas peligrosas (anafilaxia), si estas ocurren, la dosis inicial es de 10 a 25 mg en adultos y 5 a 10 mg en niños, diluidos en solución salina al 0.9% o dextrosa al 5%, a una velocidad que no exceda 1 mg/min<sup>2,3,4</sup>. Dosis de mantenimiento de 20-100 mg al día dividido en tres dosis hasta que el paciente recupere la normalidad en las pruebas de coagulación.

## Criterios de manejo en UCI

Hemorragia masiva causante de choque hipovolémico con hipotensión y taquicardia, que afecte sitios críticos, requiriendo una intervención invasiva y la transfusión de al menos dos o más unidades de glóbulos rojos empacados (ver **Tabla N° 17**)<sup>6</sup>.

**Tabla N° 17. Criterios de manejo en UCI**

Hemorragia masiva	Sangrado en sitios críticos
Aumento de la FC $\geq$ 20 l/m	Intracraneal
Disminución de la TAS 10 mmHg en paciente sentado	Pericárdico
Disminución de hemoglobina	Intraespinal
Trasfusión de 2 o más unidades de GRE sin aumento en la hemoglobina	Intraarticular
	Intraocular
	Retroperitoneal

Fuente: Principles of Critical Care<sup>6</sup>

## Referencias

1. Díaz G. Plantas tóxicas de importancia en salud y producción animal en Colombia. Capítulo 5. Principales plantas tóxicas en Colombia; 2010. p. 107-132.
2. Anderson I. Poisoning and Drug Overdose. 6<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill; Chapter 158. Warfarin and related rodenticides; 2012. p. 409-11.
3. Cuesta J, Peña L. Raticidas Anticoagulantes (Superwarfarinas). Protocolos de Manejo del Paciente Intoxicado. Universidad de Antioquia. 2012; 57-60.
4. Yip L. Medical Toxicology 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; Chapter 237. Anticoagulant Rodenticides; 2004. P. 1497-1507.
5. Stern SC, Cifu AS, Altkorn D. Bleeding Disorders. Symptom to Diagnosis: An Evidence-Based Guide, 3e. 2014 (fecha de acceso 02 de mayo de 2015). Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ezproxy.unal.edu.co/content.aspx?bookid=1088&Sectionid=61697470>.
6. Thomas K. Chapter 90: Bleeding Disorders. Principles of Critical Care, 4th ed. 2015. (fecha de acceso 05 de mayo de 2015). Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ezproxy.unal.edu.co/content.aspx?bookid=1340&Sectionid=80036628>.

## 4.7 Fluoroacetato de sodio

**Edgar Velandia Neira**

*Médico Magíster en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Docente Postgrado de Salud Ocupacional Universidad Distrital, Bogotá  
Toxicólogo Centro de información y Asesoría Toxicológica del Convenio:  
Consejo Colombiano de Seguridad -CISPROQUIM – Ministerio de Salud y Protección Social*

### Generalidades

El fluoroacetato de sodio es encontrado de forma natural en plantas nativas del Brasil, Australia y África. Se le ha conocido como el componente 1080. Fue puesto a disposición como rodenticida hacia 1940, pero por su amplia toxicidad fue prohibido en Estados Unidos en el año 1972. Es un polvo blanco que usualmente se mezcla con colorante negro, es inodoro y muy soluble en agua y puede tener un sabor similar al vinagre. Es extremadamente tóxico y se ha tenido en cuenta por su potencial uso en guerra química. Su letalidad se observó en el envenenamiento masivo de animales del zoológico en Sao Paulo Brasil en el año 2004<sup>1,2,3</sup>.

La presentación actual encontrada en Colombia, como “El Sicario” se está comercializando de manera ilegal y es reportado como frascos pequeños de alrededor de 10 c.c., en presentación líquida. El raticida “Matarratas Guayaquil” que antes se encontraba con fluoracetato de sodio, actualmente contiene el carbamato Aldicarb y anticoagulantes. De todas maneras, ante eventos causados por estos raticidas ilegales de producción artesana, se debe tener mucho cuidado con el diagnóstico, basado en examen clínico, evolución del cuadro clínico y determinación por laboratorio de toxicología.

En el análisis de casos atendidos por la Línea Nacional de Toxicología del Ministerio de Salud de Colombia para el año 2015 se asesoraron 9.143 casos de eventos tóxicos por sustancias químicas, de las cuales 2.497 (27,3%) correspondieron a plaguicidas y de éstos, 187 casos (7.5%) fueron causadas por fluoracetato de sodio y 2 fatalidades<sup>4</sup>.

### Toxicocinética y toxicodinamia

El fluoroacetato de sodio se absorbe bien por vía oral e inhalatoria. No se encuentran estudios en humanos y los datos mencionados son basados en estudios en animales, pero se estima que tienen una vida media entre 6.6 y 13.3 horas<sup>1</sup>. Se ha mencionado que la dosis letal media puede ser de 2 a 10 mg/kg, y la dosis tóxica de 1 mg/kg<sup>1,5</sup>. Se puede eliminar hasta una tercera parte sin cambios en la orina hasta 48 horas después de ingerido<sup>1</sup>.

El fluoroacetato de sodio, un análogo estructural de ácido acético, es un inhibidor irreversible del ciclo del ácido tricarboxílico. Su acción tóxica se deriva del bloqueo irreversible del ciclo de Krebs, por inhibición de ATP: El fluoroacetato de sodio se combina con la acetil-coA dando lugar al fluoro-acetil-coA, por medio de la enzima etilo-tiocinasa. Luego la enzima citrato-sintasa conjuga el fluoro-acetil-coA con oxalato para formar fluoro-citrato el cual a su vez es metabolizado a Erithro-2-fluorocitrato (E2Fic) por medio de la aconitasa y luego hacia 4-hidroxi-trans-aconitato, reacción dada por defluorinación. Este producto del metabolismo es inhibidor de la aconitasa y a su vez esta inhibición afecta la producción de energía, conduciendo a un metabolismo anaeróbico con acidosis metabólica y concentraciones elevadas de lactato.

De otra parte, los compuestos intermediarios del ácido tricarboxílico contribuyen al agotamiento del glutamato, causada por falta de isocitrato. Esta falta de glutamato interrumpe el ciclo de la urea, con acumulación de amoniaco; además la capacidad del citrato de unir iones como el calcio y el magnesio dan lugar a su déficit<sup>1,5,2,6</sup>. También se han establecido cambios en los ácidos grasos que dan lugar a la cetosis<sup>7</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas se pueden presentar en el orden de 30 minutos a 3 horas, durante el tiempo que se suceden los cambios a fluoro-citrato debido al fluoroacetato<sup>2</sup>.

Los hallazgos más frecuentemente observados en los servicios de urgencias en orden de aparición son trastornos gastro-intestinales con náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal; además agitación<sup>1,2</sup>. Se menciona también fasciculaciones, calambres, y temblor<sup>4</sup>. Otros como diaforesis, aprensión y confusión se pueden presentar<sup>2,8,6</sup>.

Se ha podido observar tanto taquicardia como bradicardia. Los cambios electrocardiográficos no son específicos y puede presentarse cambios del segmento ST, la onda T y el QTc puede estar prolongado<sup>1,2</sup>. En secuencia puede haber serias alteraciones dadas por arritmias que incluyen taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, fibrilación y asistolia que pueden llevar a la muerte. Se puede presentar hipotensión, la cual no siempre responde al apoyo hídrico o inotrópico. El shock se puede dar por disminución de la resistencia vascular sistémica y el aumento del gasto cardiaco. Este hallazgo puede ser un indicador de severidad y predictor de mortalidad<sup>9</sup>.

Las alteraciones neurológicas consisten en agitación, confusión y progresan a convulsiones, estas pueden presentarse de forma repetida, pero al parecer si se presentan sin otras complicaciones, responden adecuadamente al tratamiento con anticonvulsivantes<sup>1,8</sup>.

Otras alteraciones son nistagmos, espasmos en manos o pies (hipocalcemia), insuficiencia renal, alteraciones en las pruebas de transaminasas y acidosis metabólica<sup>2</sup>.

La muerte suele ocurrir en los primeros tres días, pero se ha observado que entre más tardía sea la atención en urgencias, el pronóstico puede empeorar, reconociendo un mejor resultado en pacientes intoxicados que fueron atendidos entre la tercera a cuarta hora posterior a la ingesta<sup>1</sup>.

## Diagnóstico

Debe ser el resultado de una rigurosa evaluación donde se combine la historia clínica, datos del evento, signos y síntomas, pruebas de laboratorio.

El fluoroacetato de sodio se puede identificar en sangre mediante técnicas de cromatografía; para orina se ha desarrollado el método de cuantificación mediante dilución isotópica y espectrometría con adecuados límites de detección (0.9ng/ml)<sup>12</sup>. Se debe recordar que ésta identificación no es práctica en clínica, dado que no se puede realizar en un periodo aceptable para el manejo del paciente.

Las pruebas paraclínicas de laboratorio no son específicas. Se debe solicitar:

- Hemograma que puede mostrar leucocitosis.
- Creatinina, enzimas hepáticas, bilirrubinas y amilasa: Su alteración indica toxicidad multisistémica.
- Electrolitos: especialmente se alteran el calcio y el potasio: hipocalcemia, hipo-potasemia.
- Cetonas: se pueden evidenciar en sangre u orina.
- Gases arteriales: acidosis y anión gap (brecha aniónica) elevada.
- Glicemia.
- Electrocardiograma, es muy importante para detectar alteraciones cardiacas<sup>1,2,10</sup>.

La creatinina elevada con acidosis metabólica, anión gap elevado e hipopotasemia, es indicativo de intoxicación severa. La hipopotasemia también es el resultado de lesión renal aguda y/o pérdidas gastrointestinales<sup>1,10</sup>.

El fluoroacetato de sodio cuenta con el indicador biológico de exposición (ocupacional). Su valor es de 15 µgr /L. Debe ser tomado al final de la jornada en caso de aplicadores<sup>13</sup>. Sin embargo, es de recordar que **este producto plaguicida está prohibido en Colombia** y asimismo no debería haber personal en labor.

El diagnóstico diferencial puede sugerir cuadros de tóxicos celulares como cianuro de hidrógeno o sulfuro de hidrógeno, pero el cuadro clínico de éstos suele presentar sintomatología mucho más rápida y agresiva<sup>14</sup>.

## Tratamiento

### 1. Manejo de urgencias y medidas de apoyo

Mantenimiento de la vía aérea y ventilación asistida en caso de ser necesario. Oxígeno si lo amerita. Reemplazar las pérdidas de líquidos con SSN IV u otros cristaloides. Tratar el shock, convulsiones o coma, si se presentan. La hipotensión con shock debe manejarse vigorosamente con SSN 0.9% más un vasopresor: norepinefrina- noradrenalina.

El manejo de convulsiones se realiza con una benzodiacepina tipo diazepam: 5-10 mg IV. Se ha propuesto también el uso de thiopental sódico en casos severos<sup>3,15,16,17</sup>.

Monitorización cardio- respiratoria<sup>1,2,3, 11,15,16</sup>.

### 2. Descontaminación

En caso de ingestión, no inducir el vómito, por el riesgo de broncoaspiración especialmente en pacientes con alteración de la conciencia. Se puede evaluar el riesgo/beneficio (según la circunstancia, como el no fácil ni pronto acceso a centro médico hospitalario, con criterio médico definido).

Si el fluoroacetato de sodio ha sido ingerido, colocar tubo gástrico y administrar carbón activado a dosis de 1 gr/Kg de peso, pasado a través de la sonda. El procedimiento se debe realizar idealmente dentro de la primera hora post-ingesta.

Si la exposición ha sido cutánea o inhalatoria, mantenga al paciente en un lugar ventilado, retire la ropa contaminada y lave la piel expuesta<sup>1,5,2,3</sup>.

### 3. Manejo específico y antídotos

El **alcohol etílico o etanol** ha sido el antídoto más utilizado. Su uso se basa en que induce el incremento de las concentraciones de acetato en la sangre y genera inhibición de la producción de fluorocitrato. Para que sea efectivo se debe mantener niveles plasmáticos (alcoholemia) entre 100 y 120 mg/dl<sup>2,3</sup>.

Manejo endovenoso



Dosis: (de una dilución al 10%) que se obtiene así: se diluye 50 ml de alcohol absoluto (ampollas por 5, 10, 50 ml al 96%) en 450 cc de DAD al 5%<sup>3,5,15, 16,17</sup>.

Inicial: 8 ml/Kg, para pasar en 20 a 30 min.  
Mantenimiento: 0.8 ml/Kg/hora por 24 horas

### Manejo oral

Etanol al 30% (“Aguardiente” sólo por vía oral), para pasar por tubo gástrico en bolo inicial de 3 ml/Kg y continuar con dosis de 0.3 ml/Kg por hora durante 24 horas<sup>5,15</sup>.

## 4. Otros

Se recomienda durante el tratamiento estar atento a hipoglicemia, trastornos electrolíticos (hipocalcemia, hipopotasemia e hipomagnesemia) y acidosis que se pueden derivar del etanol o ser aditivos con el fluoroacetato. Además considerar los efectos generados por su aplicación o ingesta (gastritis, pancreatitis entre otros)<sup>1,2,3,5,16,17</sup> [Ver capítulo de antídotos para ampliar información].

Se ha propuesto el manejo con mono-acetato de glicerilo y acetamida pero no se recomienda aun en humanos<sup>3</sup>.

**Gluconato de calcio:** se utiliza para aportar el calcio que ha sido atrapado por el fluorocitrato y previene las alteraciones cardiacas causadas por la falta del ion calcio. Presentación: ampollas x 10 ml al 10%. Dosis: 0.1 a 0.2 ml/Kg pasar en No menos de 10 min con monitorización previa para evaluar posibles efectos adversos (hipotensión, bradicardia, arritmias, sincope). Debe evaluarse y hacer seguimiento con controles de niveles séricos de calcio<sup>1,2,3,5,15,16,18</sup>.

Acidosis metabólica: se maneja convencionalmente con **Bicarbonato de sodio** IV: presentación ampollas de 10 mEq por 10 ml. Dosis de 1 mEq/Kg en bolo. Se repite de acuerdo a necesidad hasta obtener un pH de 7.3 o mayor<sup>2,3,15,16</sup> [Ver capítulo de Antídotos].

La falla renal y las arritmias se tratarán de manera convencional, si se presentan.

Las arritmias son frecuentemente tratadas con B-bloqueadores, pero se han hecho observaciones de su ineffectividad, solo se ha demostrado un efecto positivo en experimentación animal. Se tiene referencia no reciente de la aplicación de novocainamida<sup>1,2,3</sup>.

Valoración por toxicología clínica: para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

Valoración por salud mental: el apoyo del servicio de psiquiatría o psicología clínica son fundamentales teniendo en cuenta que la mayoría de casos de intoxicación se presentan con intención suicida<sup>4</sup>.

En conclusión, son pilares del tratamiento el manejo adecuado con las medidas de apoyo, la corrección electrolítica y acido-básica, la infusión de etanol, manejo de convulsiones y seguimiento de las arritmias.

La intoxicación por fluoroacetato de sodio se debe tratar como potencialmente letal dado su extremada toxicidad. Si bien es cierto que se han conocido los mecanismos de acción por más de 4 décadas, no se han desarrollado los antídotos necesarios para tratar la intoxicación de manera eficaz. El etanol, ha sido favorable para el tratamiento, siendo un elemento conocido y fácilmente disponible<sup>1,2,6,3</sup>.

### **Criterios de severidad para remisión y UCI**

La remisión entre niveles de atención va a depender de la infraestructura que se tenga en el centro de atención, así como la probabilidad de complicaciones o riesgo que presente el paciente, teniendo en cuenta el estado actual del individuo, cantidad de consumo o exposición, tiempo entre el evento y el inicio de la atención, respuesta al manejo básico inicial. No obstante, se debe considerar: Adaptado de<sup>2,4,5,9,10</sup>.

#### Alteraciones neurológicas

- Pérdida de conciencia
- Convulsiones
- Encefalopatía y daño cerebral

#### Alteraciones cardio-respiratorias y electrocardiográficas

- Depresión respiratoria
- Hipotensión P.A.S. <90 mm/hg
- Arritmias
- Cambios en onda T y prolongación del segmento ST y QTc

#### Alteraciones renales

- Falla renal
- Alteraciones electrolíticas
- Hipocalcemia
- Hipopotasemia

Acidosis metabólica.

Los sobrevivientes usualmente presentan completa recuperación. Los casos de secuelas descritos se asocian a alteraciones neurológicas en las cuales el efecto se da por hipoxia en casos de resucitación cardio-pulmonar y daño directo del sistema nervioso<sup>2,11</sup>.

A largo plazo se pueden ver secuelas como ataxia cerebelosa, degeneración cerebelosa, atrofia cerebral, parestesias y neuropatías; disfunción renal y hepática<sup>2,11</sup>.

## Referencias

1. Barrueto J. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Decima ed.: McGraw - Hill; 2010.
2. Proudfoot A, Bradberry S, Vale J. Sodium fluoroacetate poisoning. Toxicol Rev. 2006; 25.
3. Gancharov N, Jenkins R, Radilov A. Toxicology of fluoroacetate: Review possible directions for therapy research. J. Apli. Toxicol. 2006; 26.
4. Línea Nacional de Toxicología. Ministerio de Salud y Protección Social. Consejo Colombiano de Seguridad- CISPROQUIM. Informa anual, Año 2015.
5. Offerman S. Chapter 71 Fluoroacetate. In Olson K, editor. Poisoning and Drug Overdose.: McGraw-Hill; 2012. p. 215 - 6.
6. Cortes R. Toxicología Clínica. Primera ed. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas CIB; 2010.
7. Parra J, Roldan T. Toxicología en Urgencias. Capítulo 45 Intoxicación por Fluoroacetato de Sodio: Editorial Medica Celsus; 2015.
8. Tsuji H, Shimizu H. Effects of sodium monofluoroacetate on glucose, amino-acid, and fatty-acid metabolism and risk assessment of glucose supplementation. Drug and Chemical Toxicology. 2009; 32(4).
9. Granada J, Rodríguez D. Intoxicación por Fluoroacetato de Sodio. Rev Fac Med. 2014; 62(1).
10. Chi C, Lin T, Chen K. Hemodynamic abnormalities in sodium monofluoroacetate Intoxication. Human and Experimental Toxicology. 1999; 18.
11. Chih-Hsien C, Kuan-Wen C. Clinical presentation and prognostic factors in sodium monofluoroacetate intoxication. Clinical Toxicology. 1996; 34(6).
12. Perry H, Haddad. Clinical management poisoning and overdose. Chapter 79 Monofluoroacetate and Fluoroacetamide. Cuarta ed.: Saunders Elsevier; 2009.
13. Hamelyn E, Mawhinney D. Quantification of monofluoroacetate and monochloroacetate in human urine. Journal of Chromatography B. 2010; 878.
14. Ye M, Beach J. Occupational Pesticide Exposures and Respiratory Health. Int J Environ Res Public Health. 2013; 10.

15. Llinas V. Antidotos. In Manual de Terapeutica. 16th ed.: Corporacion para investigaciones biologicas CIB; 2014.
16. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman ang Gilman The Pharmacological basis of Therapeutics. 12th ed.: McGraw-Hill; 2011.
17. Wood J. Antidotes. In The Toxicology Handbook for Clinicians.: Elsevier - Masson; 2008. p. 278 -82.
18. Collicchio R, Sakate M. Calcium gluconate and sodium succinate for therapy of sodium fluoroacetate experimental intoxication in cats: Clinical and electrocardiographic evaluation. Human and Experimental Toxicology. 2006; 25.

## 4.8 Neonicotinoides

**Myriam del Carmen Gutiérrez**

*Médica Magister en Toxicología*

*Universidad Nacional de Colombia*

*Profesional de apoyo OPS/OMS - Ministerio de Salud y Protección Social*

*Consultora FAO Regional / Naciones Unidas*

### Generalidades

Los neonicotinoides son una clase de químicos usados como insecticidas por su acción neurotóxica a nivel de receptor de acetilcolina nicotínico postsináptico, desplazando en su uso inclusive a organofosforados y carbamatos. Ha aumentado su uso progresivamente en todo el mundo. En el año 2004 representó el 11.15 % del mercado mundial de insecticidas y para el año 2015 se situaron por encima de los piretroides con un 16% del mercado de plaguicidas<sup>1</sup>.

Los principales neonicotinoides de uso en nuestro medio se encuentran Imidacloprid, Acetamiprid, Nitenpyram, Clotianidina, Tiacloprid, Dinotefuran, Tiametoxam, entre otros.

El Imidacloprid es posiblemente el insecticida de uso más extendido en el mercado global. Es un insecticida sistémico derivado de la nitroguanida, Categoría II por la OMS (moderadamente peligrosos) con una  $DL_{50}$  en ratas de 450 mg/kg<sup>2</sup>.

El Thiamethoxam (TMX) es un insecticida neonicotinoide de segunda generación, que pertenece a la subclase del Thianicotinil. La estructura química del mismo es altamente soluble en agua, por lo cual posee una alta movilidad dentro de la planta. El TMX es sistémico, penetra en las células vegetales y al ser consumido por la plaga invasora produce reacciones neurotóxicas en esa plaga, lo que libera a la planta de agresores.

### Mecanismo de acción

Actúan interfiriendo la transmisión de estímulos en el sistema nervioso del insecto, ocasionando un bloqueo de las vías nicotinérgicas, causando parálisis y muerte en pocas horas. Además el receptor nicotínico de los insectos incluye un solo canal iónico, regulado por agonistas responsables de una neurotransmisión rápida mientras que en los vertebrados el receptor es diferente, está compuesto por 5 unidades homólogas ensambladas entre sí que penetran todo el espesor de la membrana sináptica lo que lo hace menos sensible a éstas sustancias. Además, mamíferos y humanos protegen el sistema nervioso central por medio de la barrera hematoencefálica<sup>3</sup>.

Si se ingieren se absorben por vía digestiva de forma rápida y completa. Se eliminan prácticamente sin metabolizar por vía urinaria (70-80%) y por las heces (20-30%) en las primeras 48 h. Los metabolitos más importantes son el ácido G-cloronicotínico compuesto que también es activo sobre el sistema nervioso. Este metabolito puede conjugarse con glicina y eliminarse o bien ser reducido a guanidina.

## Manifestaciones clínicas

Cuando la exposición es corta y escasa cantidad se pueden presentar síntomas leves como náuseas, vómito, cefalea, vértigo, dolor abdominal y diarrea escasa.

Si la exposición es mayor se manifiestan francos síntomas nicotinérgicos como sudoración, hipersalivación, broncorrea, aumento considerable del peristaltismo intestinal, miosis y bradicardia.

En casos graves por ingesta e ingreso por vía oral del tóxico, se presenta irritación severa del tracto digestivo por efecto corrosivo, parálisis muscular que lleva a depresión respiratoria y neumonía por broncoaspiración. Además, hipotensión severa que pone en peligro la vida del paciente.

En caso de Acetamiprid se ha observado además de lo anterior, mayor debilidad muscular, hipotermia, convulsiones y cambios electrocardiográficos<sup>4</sup>.

Se reporta un caso de ingestión de alcohol etílico simultáneamente con un insecticida que contenía Imidacloprid. Las manifestaciones clínicas incluyeron desorientación, bradicardia, arritmia ventricular e insuficiencia cardio-respiratoria. Lo llevó a falla multiorgánica con hipotensión, falla renal y acidosis metabólica que requirió vasopresores, corrección de acidosis metabólica y hemodiálisis intermitente. El papel de la aldehído deshidrogenasa con los metabolitos de alcohol etílico e Imidacloprid empeoraron el proceso de intoxicación poniendo en grave peligro la vida del paciente. Estos sucesos necesitan más atención y estudio<sup>5</sup>.

También se reporta otro caso de un paciente que ingirió voluntariamente una importante cantidad de Imidacloprid y presentó severos síntomas neuropsiquiátricos acompañados de falla respiratoria. Se recuperó con tratamiento de soporte y sintomático<sup>6</sup>.

## Tratamiento<sup>4,5,6,7</sup>

- Evaluación general del paciente para determinar el grado de severidad y el manejo adecuado a seguir. Se deben seguir las indicaciones generales dadas en la *Guía generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias*.

- En la intoxicación por contacto es conveniente retirar la ropa y demás elementos contaminados lo más rápido posible y realizar lavado exhaustivo de piel con agua y jabón preferiblemente de pH neutro.
- Colocar líquidos endovenosos y vigilar estrictamente signos vitales y equilibrio ácido básico. Si se presenta hipotensión tratar con vasopresores.
- Aspirar el contenido gástrico por medio de una sonda nasogástrica si la cantidad ingerida fue abundante, mayor de 100 ml. No se requiere este procedimiento si la ingestión fue de poca cantidad o muy diluido el plaguicida o el paciente presenta abundante vómito. No se ha establecido eficacia del carbón activado.
- Soporte y sintomático según necesidades: si se presenta falla respiratoria intubación y ventilación mecánica. Tratamiento de hipotensión y arritmias cardíacas.
- Si se presenta hiperactividad colinérgica (broncorrea con compromiso de vía aérea u otras manifestaciones muscarínicas importantes como salivación, diarrea, etc.) se debe aplicar Atropina IV a necesidad.
- Monitorización mínimo por 24 horas y si hay agravamiento solicitar Valoración por toxicología clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.
- Si el evento fue debido a intento de suicidio, se debe pedir siempre valoración por Psiquiatría

### Criterios de remisión y/o UCI

- Acidosis metabólica
- Cuadro clínico de dificultad respiratoria
- Hipovolemia refractaria a tratamiento
- Insuficiencia renal aguda

### Referencias

1. Phua DH, Lin CC, Wu ML, Deng JF, Yang CC. Neonicotinoid insecticides: an emerging cause of acute pesticide poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2009 Apr;47(4):336-41. doi: 10.1080/15563650802644533.
2. The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2009. World Health Organization. 2010.
3. Ihara M, Sattelle DB, Matsuda K. Probing new components (loop G and the  $\alpha$ - $\alpha$  interface) of neonicotinoid binding sites on nicotinic acetylcholine receptors. Pesticide Biochemistry and Physiology. 2015; 121: 47-52.
4. Imamura T, Yanagawa Y, Nishikawa K, Matsumoto N, Sakamoto T. Two cases of acute poisoning with acetamiprid in humans. Clin Toxicol (Phila). 2010 Oct;48(8):851-3. doi: 10.3109/15563650.2010.517207.

5. Yeh IJ, Lin TJ, Hwang DY. Acute multiple organ failure with imidacloprid and alcohol ingestion. *Am J Emerg Med.* 2010 Feb;28(2): 255.e1-3. doi: 10.1016/j.ajem.2009.05.006.
6. Iyyadurai R, George IA, Peter JV. Imidacloprid poisoning--newer insecticide and fatal toxicity. *J Med Toxicol.* 2010 Mar; 6(1):77-8. doi: 10.1007/s13181-010-0041-6.
7. Viradiya K, Mishra A. Imidacloprid poisoning. *J Assoc Physicians India.* 2011 Sep; 59:594-5.
8. Estrada AF, Berrouet MC, Giraldo JA. Toxicidad por neonicotinoides: revisión de tema y reporte de dos casos. *Medicina U.P.B.* 35(1). Enero-junio 2016. P 41-46



## 4.9 Dithiocarbamatos

**Myriam del Carmen Gutiérrez**

*Médica Magister en Toxicología*

*Universidad Nacional de Colombia*

*Profesional de apoyo OPS/OMS Ministerio de Salud y Protección Social*

*Consultora FAO Regional / Naciones Unidas*

### Generalidades

En este grupo se encuentran fungicidas tan importantes como el Mancozeb y el Maneb que contienen zinc y manganeso respectivamente. Son compuestos hidrosolubles, cuya estructura química es muy similar al disulfiram (“antabuse”). Frecuentemente son confundidos por el médico con el grupo de los carbamatos (insecticidas inhibidores de la colinesterasa), pero su mecanismo de acción, sintomatología y tratamiento son diferentes.

Entre los principales productos dithiocarbamatos que se encuentran en Colombia están:

- Mancozeb: Dithane®, Manzate®, Curaxil®, Curzate®, Curathane®
- Propineb: Antracol®, Propineb Vecol®
- Thiram
- Ziram

Varios de los productos formulados con Mancozeb traen otros fungicidas en su formulación como Cymoxanil y Metalaxil cuyas Categorías Toxicológicas son II o Moderadamente peligrosa.

Según las estadísticas de la Línea Nacional de Toxicología del Ministerio de Salud y Protección, del año 2014 al 2016 se dieron 49 asesorías para manejo por intoxicación con productos formulados con Mancozeb (33 fueron por evento ocupacional, 11 por evento suicida y 5 accidentales). Se presentó un fallecimiento.

Dentro del mismo periodo se dieron 11 asesorías por Propineb (8 por eventos accidentales y 3 intentos de suicidio) y 6 asesorías por Thiram siendo todas por eventos ocupacionales.

Lo anterior nos demuestra la importancia de que el personal médico de urgencias esté capacitado para el tratamiento adecuado de intoxicación por este tipo de sustancias químicas.

## Dosis Letal 50 (DL<sub>50</sub>) oral: (OMS, 2009)

Mancozeb: > 8.000 mg/kg Categoría U , No presenta peligro agudo  
Propineb : 8.500 mg/kg Categoría U, No presenta peligro agudo  
Thiram : 560 mg/kg Categoría II, Moderadamente peligroso  
Ziram : 1.400mg/kg Categoría II, Moderadamente peligroso.

## Toxicocinética

La absorción es limitada por tracto gastrointestinal y por tracto respiratorio. Dada su poca solubilidad, la vía dérmica es una buena barrera para su absorción. No son inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Su metabolismo es principalmente hepático. Inhibe la enzima aldehido-deshidrogenasa, indispensable para el metabolismo del acetaldehído en el ácido acético, (por esto su efecto antabuse o efecto disulfiram), originando síntomas severos de "guayabo" por acumulo de acetaldehído producto del metabolismo, lo cual se acentúa aún más cuando se consume simultáneamente con alcohol etílico. Se produce actividad excesiva, ataxia, pérdida de tono muscular, confusión mental, disnea y aún convulsiones. El Thiram parece ser 10 veces más tóxico que el disulfiram.

Al parecer pueden producir alteración en el transporte iónico a través de la membrana, lo cual explica parte de su cuadro a nivel del SNC.

En caso de Ziram se ha reportado casos aislados de reacción hemolítica fatal. Parece estar relacionado con personas susceptibles a esta patología.

## Manifestaciones clínicas

Estos fungicidas pueden causar irritación de la piel, del tracto respiratorio y de ojos y por lo tanto causan dermatitis, conjuntivitis por exposición prolongada y aún broncoespasmo en personas predispuestas. Se ha reportado neurotoxicidad retardada con exposición crónica.

El mancozeb debido a su metabolito el ETU (Etilentiúrea) puede causar daño en tiroides.

Cuando la exposición es por vía oral pueden ocasionar cefalea intensa de predominio frontal, debilidad muscular, cambios de comportamiento, sudoración profusa, mareo, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal y en casos severos convulsiones y depresión del SNC.

Cuando la exposición es por vía inhalatoria puede producir dificultad respiratoria y broncoespasmo.

## Diagnóstico y laboratorio de toxicología

El diagnóstico depende de la anamnesis con la historia de la exposición y la presencia de signos y síntomas en especial de cuadro antabúsico.

Laboratorio de Toxicología: es posible medir los compuestos en sangre y orina a través de métodos de cromatografía pero no se realizan de rutina y además es difícil detectarlos debido a la rápida eliminación de estos compuestos. Se ha reportado que después de 96 horas de ingestión de la sustancia esta se ha eliminado el 95% de la totalidad.

Otros laboratorios: se recomienda realizar pruebas de electrolitos, glicemia, pruebas de función renal y hepática y monitorización cardiaca con EKG de 12 derivaciones.

En caso de Ziram realizar un cuidadoso control hematológico por el riesgo de hemólisis en personas susceptibles de padecerla y requieren un manejo especializado.

## Tratamiento

1. Para el tratamiento inicial seguir las pautas recomendadas en *Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el servicio de urgencias*.
2. El tratamiento es eminentemente sintomático. NO ADMINISTRAR ATROPINA.
3. Retiro y desecho de ropas contaminadas.
4. Vía aérea permeable, oxigenación por cánula.
5. Si se presenta broncoespasmo y/o dificultad respiratoria se requiere monitoreo de pulsioximetría y broncodilatadores con manejo aún en unidad de cuidados intensivos según necesidad.
6. Líquidos endovenosos.
7. Lavado gástrico con carbón activado y evacuante tipo salino posteriormente. Tener mucho cuidado por el riesgo de broncoaspiración.
8. Manejo de convulsiones, si se presentan.
9. Si la exposición fue dérmica realizar baño con agua y jabón. Así mismo si hubo contacto ocular realizar lavado con abundante agua por 15 minutos sobre los ojos y siempre remitir para valoración por oftalmología.
10. Si durante la intoxicación por ditiocarbamatos hubo consumo simultáneo de alcohol etílico, se debe tener en cuenta la sintomatología de "resaca o guayabo" que se presenta y dar tratamiento sintomático.

11. Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de las demás medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave. En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### Criterios de remisión y de UCI

- Dificultad respiratoria y/o broncoaspiración
- Convulsiones
- Hipotensión refractaria y/o deterioro hemodinámico
- Alteraciones de ritmo cardiaco que ponen en peligro la vida del paciente
- Necesidad de reanimación cardio-cerebro-pulmonar (RCCP)
- Presencia de hemólisis.

**Nota:** las personas que han absorbido una cantidad significativa de ditiocarbamatos tienen que evitar la ingestión de bebidas alcohólicas por mínimo 3 semanas ya que sus efectos inhibidores de las enzimas son lentamente reversibles.

### Referencias

- United States Environmental Protection Agency (EPA). Recognition and Management of Pesticide Poisonings. 6th Edition. 2013. Disponible en: [https://www.epa.gov/sites/production/files/documents/rmpp\\_6thed\\_ch16\\_fungicides.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/documents/rmpp_6thed_ch16_fungicides.pdf)
- International Programme on Chemical Safety (IPCS). World Health Organization (WHO). Environmental Health Criteria 76 thiocarbamate pesticides. Disponible en: [http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc\\_numerical/en/](http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_numerical/en/)
- The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification, 2009 Disponible en : [http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides\\_hazard/en/](http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard/en/)

## 4.10 Fenoxiacéticos

**Myriam del Carmen Gutiérrez**

*Médica Magister en Toxicología*

*Universidad Nacional de Colombia*

*Profesional de apoyo OPS/OMS - Ministerio de Salud y Protección Social*

*Consultora FAO Regional / Naciones Unidas*

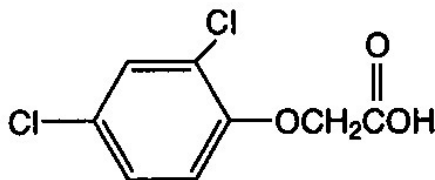
### Generalidades

Son compuestos derivados sintéticos que provienen del ácido fenoxiacético. Fueron denominados *agentes naranja*, debido al envase naranja que los contenía durante la guerra de Vietnam en 1970. Desde principios del decenio de 1970, muchos países han notificado medidas de control para prohibir o limitar severamente el 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T) y casi todos los países del mundo lo han prohibido debido a la alta toxicidad del contaminante 2,3,7,8-TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina), al cual se le han demostrado efectos carcinógenos y puede causar anomalías fetales. Otras razones son la larga persistencia y los efectos sobre el medio ambiente, la posible bioacumulación y la formación de sustancias muy tóxicas en la termólisis del contaminante.

De los fenoxiacéticos en Colombia sólo se usa el 2,4-D o ácido 2,4-diclorofenoxiacético con sus esteres y sales. Al igual que en otros países el 2,4,5-T fue prohibido por su alta peligrosidad por la formación de la sustancia llamada dioxina la cual atraviesa la barrera placentaria llevando la mortalidad fetal y malformaciones congénitas.

**Figura N° 2.**

**2,4-D**



Actualmente hay 103 productos formulados con 2,4-D con Registro Nacional dado por el Instituto Colombiano Agropecuario que permite su venta y uso como herbicidas en el país. Varios de ellos contienen otros herbicidas como el Picloram un herbicida picolínico y el Aminopyralid herbicida hormonal los cuales no presentan riesgos de toxicidad aguda con un uso adecuado.

Según las estadísticas de la Línea Nacional de Toxicología del Ministerio de Salud y Protección, durante los años 2015 y 2016 se dieron 92 asesorías para manejo por intoxicación con productos formulados con 2,4 D de las cuales 43 fueron por evento ocupacional, 34 por evento suicida, 13 accidentales, 1 por uso indebido y 1 por intento homicida. Lo anterior nos demuestra la importancia de que el personal médico de urgencias esté capacitado para el tratamiento adecuado de intoxicación por este tipo de sustancias químicas.

## Toxicocinética

En cuanto a la toxicocinética los herbicidas fenoxiacéticos presentan alto volumen de distribución aproximadamente 0.1L/kg en humanos. La biodisponibilidad no solo depende de la saturación en la unión a proteínas sino de la ionización del herbicida. Son sustancias ácidas con un Pka de 2.73 para el 2,4 D. Tienen excreción urinaria con secreción tubular renal, vida media de aproximadamente 20-30 horas.

## Mecanismo de acción

Son herbicidas con acción tipo hormona de crecimiento. Afectan la división celular, activando el metabolismo fosfato y modificando el metabolismo del ácido nucleico de las plantas.

En cuanto a la fisiopatología algunos estudios han demostrado que:

1. El daño de la membrana celular es dosis dependiente. Este mecanismo se ha observado con la toxicidad sobre el sistema nervioso central en la barrera hematoencefálica y la alteración en la conducción neuronal a grandes dosis de la sustancia.
2. Se ha visto que interfiere en el metabolismo celular a través de la vía de la acetil coenzima A. Los fenoxiacéticos son estructuras relacionadas con los ácidos acéticos y la forma es análoga a la de la acetil coenzima A por lo cual pueden entrar en la vía de esta y formar ésteres de colina, que actúan como falsos mensajeros en la sinapsis muscarínicas y nicotínicas que afecta la placa neuromuscular y lleva a miotonía y/o hipertonía.
3. Ocasionalmente ocasionan desacoplamiento en la fosforilación oxidativa que conlleva a la muerte e injuria celular.

Diversos estudios han demostrado que dosis de 5mg/kg de 2,4-D no ha tenido efectos sobre humanos. La mínima dosis tóxica reportada ha sido de 40-50 mg/kg ocurriendo la muerte después de la ingestión de 6.5 gr para un adulto promedio. Cuando ocurre exposición dérmica la absorción sistémica es baja.

## Dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) oral: (OMS, 2009)

2,4-D: 375 mgs/kg Categoría II, Moderadamente peligroso.  
 Picloram: 8.200 mgs/kg Categoría U, No presenta peligro agudo.  
 Aminopyralid: > 5.000 mg/kg Categoría U, No presenta peligro agudo.

## Manifestaciones clínicas

La intoxicación por fenoxiacéticos produce diversos signos y síntomas clínicos dependiendo la cantidad de dosis a la que se estuvo expuesto. Algunos de los ácidos, sales y ésteres clorofenoxi causan una moderada irritación en la piel, ojos aparato respiratorio y tracto gastrointestinal.

Según la vía de exposición se presenta varios signos y síntomas de modo que la inhalación de aerosoles puede causar ardor y quemaduras en el tracto nasofaríngeo, así como tos seca y en casos de inhalación prolongada se ha presentado vértigo.

Se han clasificado dos principales vías de exposición así:

- Ingestión aguda:
- Exposición dérmica: se ha observado cloracné que es una condición crónica y desfigurante de la piel, asociado a despigmentación local como resultado de contacto dérmico prolongado con materiales fenoxiacéticos.

**Tabla N° 18 Manifestaciones clínicas en intoxicación por fenoxiacéticos**

Sistema	Manifestación clínica
Gastrointestinal	Comunes: emesis, dolor torácico (esofagitis), dolor abdominal y diarrea, hepatitis. Poco frecuentes: hemorragia de vías digestivas (provocado por el solvente).
Osteomuscular	Debilidad y/o espasmos musculares Rabdomiólisis masiva: por ingesta de gran cantidad de toxico.
Cardiovascular	Marcada hipotensión. Fibrilación ventricular.
Sistémico	Acidosis metabólica.
Sistema nervioso	Hipertonía, hiperreflexia, clonus, miosis, nistagmus, ataxia, alucinaciones, coma (por inadecuada ventilación).
Renal	Insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria.

Fuente: autora

Estudios experimentales en peces han demostrado que el 2,4 D produce efectos genotóxicos, favoreciendo la producción de micronúcleos y ruptura en bandas de ADN en exposiciones por 48 a 96 horas produciendo efectos letales y subletales. Además se ha demostrado stress oxidativo en hígado, riñón y cerebro de peces.

## Diagnóstico y laboratorio de toxicología

El diagnóstico depende de la anamnesis con la historia de la exposición y la presencia de signos y síntomas en especial debilidad muscular y elevación de la CPK en el suero.

**Laboratorio de toxicología:** es posible medir los compuestos clorofenoxi en sangre y orina a través de métodos de cromatografía, pero esto se debe realizar en el menor tiempo posible debido a dado la rápida eliminación de estos compuestos y además no se realizan de rutina. Se ha reportado que después de 96 horas de ingestión de la sustancia esta se ha eliminado el 95% de la totalidad.

**Otros laboratorios:** se recomienda realizar pruebas de electrolitos, glicemia, pruebas de función renal, CPK, uroanálisis (con énfasis en la detección de mioglobina), enzimas hepáticas y monitorización cardiaca con EKG de 12 derivaciones.

## Tratamiento

1. Inicialmente se deben aplicar las medidas de soporte básico y avanzado con asistencia ventilatoria si es necesario, realizando énfasis en el control de la hipotensión y manejo de las posibles complicaciones como la rabdomiolisis.
2. Descontaminación. Cuando la vía de intoxicación fue oral se recomienda realizar lavado gástrico en el menor tiempo posible a la ingestión. Administrar carbón activado como se indica en *Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el servicio de urgencias*. Así mismo se recomienda el uso de catárticos posterior al carbón activado.
3. Deberán evitarse medicamentos como dopamina, epinefrina y efedrina, por el riesgo de sensibilización de miocardio y el desencadenamiento de una fibrilación ventricular.
4. Si la exposición fue dérmica, realizar baño con agua y jabón. Así mismo si hubo contacto ocular realizar lavado con abundante agua por 15 minutos sobre los ojos y siempre remitir para valoración por oftalmología.
5. No hay antídoto específico para esta intoxicación.
6. En caso de signos de falla renal se ha indicado la hemodiálisis.
7. Algunos autores recomiendan la alcalinización de la orina por el riesgo de mioglobinuria.



8. Valoración por toxicología clínica para continuar manejo especializado y consideración de las demás medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave. En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### Criterios de remisión y de UCI

- Dificultad respiratoria y/o broncoaspiración
- Espasmos musculares y riesgo de rabdomiólisis
- Convulsiones
- Hipotensión refractaria y/o deterioro hemodinámico
- Alteraciones de ritmo cardiaco que ponen en peligro la vida del paciente
- Necesidad de reanimación cardio-cerebro-pulmonar (RCCP).

### Bibliografía

- Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), Listado de Registros Nacionales de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola a diciembre 27 de 2016. Disponible en: <http://www.ica.gov.co/Areas/Agricola/Servicios/Regulacion-y-Control-de-Plaguicidas-Quimicos.aspx>
- International Programme on Chemical Safety (IPCS). World Health Organization (WHO). 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid. Environmental Health Criteria 29. Disponible en: [http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc\\_numerical/en/](http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_numerical/en/)
- Ruiz de Arcaute C., Soloneski S. et al. Ecotoxicology and Environmental Safety. Toxic and genotoxic effects of the 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)-based herbicide on the Neotropical fish *Cnesterodon decemmaculatus*. June 2016; Volume 128: 222–229.
- Matviishyn T.M., Kubrat O., et al. Environmental Toxicology and Pharmacology. Tissue-specific induction of oxidative stress in goldfish by 2,4 dichlorophenoxyacetic acid: Mild in brain and moderate in liver and kidney. 2014; Vol 37:861-869.



# 5

## Medicamentos



## 5.1 Acetaminofén

**Jaime Fernando La Rota Hernández**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica Universidad de Antioquia*

*Médico Toxicólogo Clínica Hospital Santa Clara ESE, Bogotá*

*Docente programa de postgrado Toxicología Clínica Universidad del Rosario Bogotá*

### Generalidades

El paracetamol o acetaminofén fue descubierto en el año de 1890 a partir de compuestos analgésicos como la fenacetina y la acetanilida, los cuales dejaron de usarse por su gran frecuencia de reacciones adversas como la metahemoglobinemia<sup>1</sup>, sin embargo el acetaminofén no empezó a ser utilizado ampliamente hasta la década de los años 60 en la que también empezó a conocerse sobre su toxicidad hepática<sup>2</sup>.

El acetaminofén es el medicamento más ampliamente usado en el mundo como analgésico y antipirético, es de venta libre y está disponible ampliamente en el mercado con múltiples presentaciones solo o combinado con otros medicamentos como por ejemplo opioides, descongestionantes, bromuro de hioscina y relajantes musculares.

Su mecanismo de acción no está del todo dilucidado, pero al parecer está principalmente relacionado con la inhibición de ciclooxigenasa a nivel central, aunque estudios sugieren que puede tener efectos en vías serotoninérgicas, opioides y endocannabinoides, sin embargo, no es claro el papel de estas vías en el efecto analgésico y antipirético del acetaminofén.

En cuanto a la epidemiología, en Colombia en el año 2015 se atendieron 196 casos de intoxicación por acetaminofén en la Línea de Asesoría Toxicológica del Ministerio de Salud-CISPROQUIM, siendo este medicamento el de mayor número de casos de consulta; en Estados Unidos en el año 2013 se reportaron 298.633 intoxicaciones en las que estuvo involucrado un analgésico para un 11,5%<sup>3</sup> siendo el acetaminofén el más frecuentemente consumido; en Norteamérica y el Reino Unido es la primera causa de falla hepática y trasplante hepático<sup>4-5</sup>.

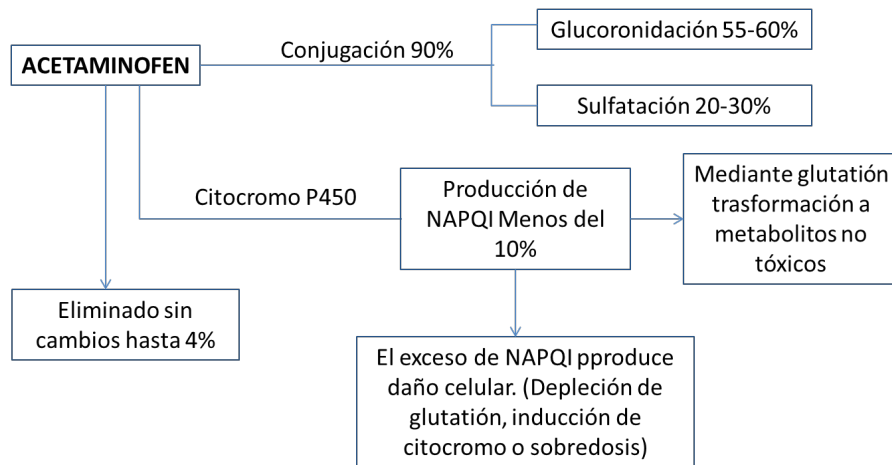
### Toxicocinética y toxicodinamia

#### Toxicocinética

El acetaminofén se absorbe bien por vía oral con una amplia biodisponibilidad y un pico de absorción entre 30 y 60 minutos en dosis terapéuticas y alrededor de las 4 horas en dosis tóxicas, (lo cual no aplica para presentaciones de liberación modificada). Su unión a proteínas es baja, alrededor del 25%<sup>6</sup>, el volumen de distribución es aproximadamente 0,9 L/Kg y su vida media de eliminación es de 2 a 2,5 horas.

El metabolismo del acetaminofén se realiza principalmente por reacciones de fase II en hígado (reacciones de conjugación), las cuales tienen como resultado final productos inactivos y no tóxicos, en un pequeño porcentaje se metaboliza por reacciones de fase I mediadas por enzimas del citocromo P450 (2E1 principalmente, también 3A4, 1A2 y 2B6), de estas reacciones de oxidoreducción por citocromos resulta el metabolito tóxico llamado N-acetil parabenzoquinoneimina (NAPQI) altamente reactivo y que explica la toxicidad hepática y renal del acetaminofén, este NAPQI es a su vez conjugado con el glutatión en el hígado siendo degradado a productos no tóxicos derivados de mercaptato y purina que son eliminados por vía renal.

**Figura N° 3. Metabolismo del Acetaminofén<sup>7</sup>**



## Toxicodinamia

En situaciones de sobredosis, el exceso de NAPQI sobrepasa la capacidad del glutatión para detoxificarlo y se empieza a desencadenar una serie de eventos que llevan a la producción de radicales libres de oxígeno y de nitrógeno con el consiguiente daño de las membranas y organelas celulares que resulta en la muerte por necrosis celular o en la inducción de mecanismos apoptóticos<sup>8</sup>. Estos efectos se producen principalmente en la zona centrilobulillar o zona 3 del acino funcional hepático por su mayor concentración de citocromo y menores reservas de glutatión.

Los siguientes son factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad hepática con acetaminofén:

- Desnutrición crónica (por depleción de glutatión)
- Estados de ayuno (depleción de glutatión)

- Consumo frecuente de etanol (por inducción de citocromo P450 2E1 y depleción de glutatión)
- Consumo de isoniazida (inducción de 2E1)
- Consumo de carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, hierba de San Juan, efavirenz, nevirapina (inducción de 3A4).

La dosis tóxica aguda de acetaminofén es 150 mg/Kg ingerida en un periodo menor de 4 horas, también hay riesgo de toxicidad en ingestiones superiores a 75 mg/kg/día por 2 o más días<sup>10</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Habitualmente el paciente intoxicado con acetaminofén persiste estable hemodinámicamente hasta que se instaure el daño hepático extenso y es cuando puede haber compromiso renal y multiorgánico y acidosis metabólica severa.

El cuadro clínico de la intoxicación con acetaminofén es inespecífico, no hay un síndrome tóxico característico, se pueden presentar síntomas gastrointestinales durante las primeras horas luego de la ingesta, posteriormente hay un período asintomático, es importante tener en cuenta que este periodo puede corresponder a una fase intermedia en la que ya está iniciando el daño hepático, es un error dar salida a estos pacientes durante la fase asintomática con la falsa creencia de que se han recuperado.

Se han descrito 4 fases en la evolución clínica de la intoxicación con acetaminofén que se describen en la tabla 1, sin embargo hay que tener presente que no todos los pacientes cursan con las cuatro fases en estricto orden ya que no todos hacen hepatotoxicidad, y, en intoxicaciones graves la fase 1 puede continuar con la fase 3 sin período asintomático, los tiempos de presentación también son variables<sup>13</sup>.

**Tabla No. 19. Fases de la intoxicación con acetaminofén<sup>13</sup>**

Fase	Tiempo	Características
1	30 minutos a 24 horas	Anorexia, náusea, vómito, malestar general, el examen físico puede ser normal.
2	24 a 72 horas	Resolución de los síntomas gastrointestinales, fase relativamente asintomática. Puede haber elevación de transaminasas, bilirrubinas y tiempos de coagulación.
3	72 a 96 horas	Compromiso hepático marcado, deterioro con ictericia, alteraciones en la coagulación, compromiso renal, acidosis metabólica, encefalopatía, puede ocurrir la muerte por falla multiorgánica.
4	4 a 14 días	Si el paciente sobrevive ocurre la recuperación hepática completa sin evidencia de fibrosis.

Fuente: autor

## Otras manifestaciones de la intoxicación con acetaminofén

La hepatotoxicidad es la principal manifestación de la toxicidad del acetaminofén, sin embargo también se pueden presentar otras manifestaciones clínicas en pacientes con compromiso hepático importante.

En cuanto a la nefrotoxicidad que puede ocurrir en el contexto de falla multisistémica y síndrome hepatorenal en pacientes con compromiso hepático severo, también se ha descrito la toxicidad directa del metabolito tóxico NAPQI en el riñón. Wilkinson en una serie de 160 pacientes encontró que hasta un 10% de pacientes con hepatotoxicidad manifiesta pueden presentar compromiso renal, y en casos de falla hepática fulminante por acetaminofén hasta un 53% de los pacientes pueden cursar con falla renal<sup>9</sup>.

Se pueden observar otras manifestaciones de la intoxicación con acetaminofén como acidosis metabólica, compromiso miocárdico, pancreatitis, trombocitopenia y alteraciones pulmonares<sup>11</sup>.

## Diagnóstico

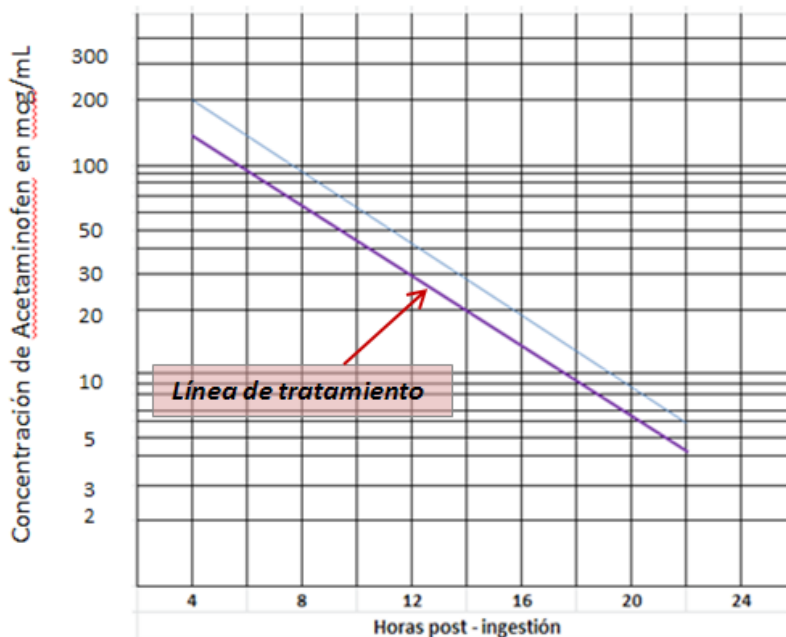
La intoxicación con acetaminofén se puede producir en varios escenarios diferentes, es importante realizar una historia clínica completa para identificar todos los pacientes en riesgo ya que no siempre se trata de sobredosis en intentos de suicidio, a continuación, se mencionan estos escenarios:

- Sobredosis en intento de suicidio
- Automedicación por dolor superando las dosis recomendadas
- Ingesta de múltiples presentaciones de analgésicos con acetaminofén
- Ingestiones accidentales en niños por descuido de los cuidadores
- Errores en dosificación
- Confusión de diferentes presentaciones pediátricas de acetaminofén que vienen desde 150 hasta 500 mg en 5 mL.

Para la evaluación de los pacientes intoxicados con acetaminofén se requiere realizar el cálculo de la dosis ingerida y tiempo transcurrido desde la ingesta para realizar medición de niveles de acetaminofén (entre 4 y 24 horas) y graficar en el nomograma de Rumack-Matthew<sup>10</sup> (ver la **Figura N° 4**), el cual permite detectar pacientes con mayor riesgo de toxicidad e iniciar la N-acetilcisteína en casos en los que el nivel de acetaminofén se encuentre por encima de la línea de tratamiento y no iniciarla o suspenderla cuando esté por debajo.



**Figura N° 4. Nomograma de Rumack-Matthew<sup>11,12</sup>**



El nomograma es una herramienta muy útil para tomar decisiones en casos de intoxicación con acetaminofén, pero tiene algunas limitaciones, pues no es fácilmente interpretable en intoxicaciones crónicas, ingesta de tabletas de liberación modificada o cuando se desconoce la hora exacta de la intoxicación o cuando han pasado más de 24 horas de la ingesta en donde niveles negativos no descartan la toxicidad importante.

La elevación de transaminasas evidencia el daño celular hepático, debiendo solicitarse bilirrubinas, tiempos de coagulación, INR, lactato, gases arteriales y creatinina para evaluar la extensión del daño e identificar pacientes de alto riesgo; de igual manera en casos de alteración hepática de etiología no clara se deben realizar estudios complementarios para descartar otros posibles diagnósticos diferenciales.

En pacientes con compromiso hepático establecido es importante determinar si hay encefalopatía, ya que la encefalopatía grado III y IV es de mal pronóstico y constituye un criterio de trasplante hepático; la somnolencia marcada, la confusión y habla incoherente son características de la encefalopatía grado III y el estado de coma de encefalopatía grado IV<sup>1</sup>. Otros factores de mal pronóstico son acidosis metabólica (pH menor de 7,3 luego de hidratación apropiada), compromiso renal (creatinina sérica mayor de 3,3), INR mayor de 2 a las 24 horas, 4 a las 48 horas o 6 a las 72 horas<sup>13</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Se debe hacer diagnóstico diferencial con otras sustancias hepatotóxicas como cocaína, anfetaminas, hierro, paraquat, ácido valpróico y otros medicamentos; de igual manera patologías infecciosas, falla cardíaca y estados de hipoperfusión severa pueden producir también compromiso de la función hepática; el diagnóstico se orienta mediante una cuidadosa y completa historia clínica.

## Tratamiento

En cuanto al tratamiento de la intoxicación con acetaminofén debe realizarse ABCD, hidratar adecuadamente al paciente y si el tiempo transcurrido desde la ingesta es menor a 2 horas administrar una dosis única de carbón activado de 1 gramo por Kg de peso por vía oral, no es necesario pasar sondas para administrar este medicamento, no hay evidencia de que el lavado gástrico aporte algún beneficio adicional al uso del carbón activado sólo, en la descontaminación gastrointestinal de pacientes intoxicados con acetaminofén.

### N-acetilcisteína (NAC)

La n-acetilcisteína es el antídoto más utilizado en el mundo para el tratamiento de la intoxicación con acetaminofén, es el que mayor evidencia posee y, aunque es más efectivo si se inicia dentro de las primeras 8 horas de la ingesta, puede utilizarse en cualquier momento de la evolución de la intoxicación.

La n-acetilcisteína actúa como precursor de glutatión, degrada directamente el NAPQI, estimula la sulfatación y tiene efectos antioxidantes adicionales, también se ha encontrado que mejora la microcirculación y disminuye el edema cerebral<sup>14</sup>.

Para la utilización del antídoto NAC deben considerarse las siguientes variables como la dosis ingerida, el tiempo transcurrido desde la ingesta, los niveles de acetaminofén y su representación en el nomograma de Rumack- Matthew, los niveles de transaminasas y su evolución y las pruebas de función hepática: INR, bilirrubinas.

Cuando puede ser aplicado el nomograma, la NAC debe ser utilizada en casos en los cuales los niveles de acetaminofén se encuentren por encima de la línea de posible toxicidad en relación con el tiempo de ingestión. Sin embargo, cuando no es posible aplicar el nomograma por las circunstancias mencionadas anteriormente, o cuando es técnicamente difícil obtener niveles de acetaminofén, la terapia antidotal debe ser considerada en todos aquellos casos en que se sospeche la ingestión de dosis tóxicas (150 mg/kg o más), cuando la dosis total es desconocida y en todo paciente con intento de suicidio puesto que usualmente consumen dosis mayores.

Se recomienda, en estos casos en los que no es posible tener niveles de acetaminofén iniciar la administración de NAC y hacer mediciones seriadas de transaminasas, si son normales después de terminar el protocolo inicial elegido, no se requieren dosis adicionales, sin embargo ante elevación de las transaminasas al terminar el protocolo inicial debe continuarse la terapia antidotal indefinidamente con mediciones de ALT y AST seriadas hasta que se éstas tiendan al descenso, el paciente se encuentre clínicamente estable y las demás pruebas de función hepática sean normales. Es preciso anotar acá que el descenso de las transaminasas en un paciente icterico y críticamente enfermo no indica recuperación, ya que probablemente curse con falla hepática fulminante, y por lo tanto no debe suspenderse el antídoto.

Hay mucha controversia con respecto a vía de administración de la NAC, sin embargo, es importante saber que el antídoto es igualmente efectivo administrado por vía oral o por vía parenteral.

### **Protocolo oral (ver Tabla N° 20)**

La NAC se encuentra en presentación oral en sobres para diluir de 200, 400, 600 y 1200 mg, la dosis recomendada es 140 mg/kg de bolo inicial y 70 mg/kg cada 4 horas por 17 dosis para un total de 36 horas<sup>11</sup>. La principal complicación de la administración de NAC por vía oral es la presencia de cólicos abdominales náuseas y vómito que en ocasiones pueden hacer imposible el uso de ésta ruta, se recomienda administrarlo por sonda nasogástrica y utilizar medicamentos antieméticos. La vía oral está contraindicada en pacientes con indicaciones quirúrgicas y debe ser cuidadosamente manejada en pacientes sin reflejos protectores de la vía aérea en los que debe garantizarse una vía aérea segura antes de iniciar el antídoto por esta vía.

**Tabla N° 20. Recomendaciones uso de N-acetilcisteína oral**

Protocolo NAC oral
Bolo inicial: 140 mg/kg
Continuación: 70 mg/kg cada 4 horas por 17 dosis para un total de 36 horas
<i>Pasar lento por sonda y utilizar antieméticos</i>

Fuente: autor

### **Protocolo intravenoso (ver Tabla N° 21)**

El protocolo intravenoso más utilizado es el de 21 horas así: un bolo inicial de 150 mg/kg en 200 cc de DAD 5% para infusión en una hora, luego 50 mg/kg para

infusión durante las siguientes 4 horas (12.5 mg/kg/h) en 500 cc de DAD 5% y 100 mg/kg para pasar en las siguientes 16 horas (6,25 mg/kg/h) en 1000 cc de DAD 5%. Al terminar ésta última infusión, si hay indicación de continuar el antídoto debe continuarse a 6,25 mg/kg/h. La principal complicación del uso intravenoso de NAC es la aparición de reacciones alérgicas, sin embargo, su incidencia es baja, y suelen ser de leve intensidad, además son menos frecuentes en pacientes con niveles altos de acetaminofén<sup>15</sup>; en caso de presentarse rash debe detenerse la infusión y administrar antihistamínicos y luego continuarse a una velocidad menor. En caso de reacciones alérgicas más severas debe cambiarse a la vía oral.

En pacientes embarazadas deben seguirse las mismas recomendaciones en caso de intoxicación, sin embargo, es preciso vigilar el bienestar fetal ya que puede haber hepatotoxicidad en los fetos y muerte fetal; es cuestionable la efectividad del NAC en el hígado fetal ya que al parecer no atraviesa la placenta adecuadamente.

**Tabla N° 21. Recomendaciones uso de N -acetilcisteina intravenosa**

Protocolo NAC intravenoso		
Dosis	Volumen DAD 5% adultos	Volumen DAD 5% niños
150 mg/kg infusión en 1h	200 ml	3 ml/Kg
50 mg/kg infusión en las siguientes 4h	500 ml	7 ml/Kg
100 mg/kg infusión en las siguientes 16 horas	1000 ml	14 ml/Kg
Repetir éste último goteo de 100 mg/Kg para infundir en 16 horas si el paciente requiere continuar con el antídoto	1000 ml	14 ml/Kg

Fuente: autor

El acetaminofén es una molécula dializable por sus características químicas, sin embargo la alta efectividad del antídoto n-acetilcisteina hace que no sean utilizadas otras técnicas como la hemodiálisis; el grupo EXTRIP ha realizado una revisión sistemática de la literatura y concluye que en intoxicaciones con acetaminofén que cursen con acidosis metabólica severa, cuando hay compromiso neurológico rápido previo al compromiso hepático y cuando los niveles de acetaminofén son mayores a 1000 mcg/mL podría considerarse el uso de la hemodiálisis intermitente adicional a la terapia con NAC<sup>16</sup>.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

## Criterios de remisión y de trasplante

Los pacientes con intoxicación con acetaminofen deben ser valorados y manejados como mínimo en un segundo nivel de complejidad en el que se cuente con el antídoto y el laboratorio clínico para la valoración, manejo y seguimiento apropiado.

Son criterios de remisión a tercer nivel el deterioro de la función renal o hepática, el compromiso multiorgánico, el requerimiento de terapia dialítica o de soporte en Unidad de Cuidado Intensivo. Por último se debe considerar remisión a centro asistencial de alta complejidad que cuente con el servicio de hepatología y trasplante hepático a aquellos que cumplen con criterios de trasplante de King 's College<sup>11</sup>.

**Tabla N° 22. Criterios de trasplante hepático**

<b>Criterios de King 's College</b>	
<b>Uno de estos dos puntos constituye criterio de trasplante</b>	
1.	pH menor de 7,3 o lactato mayor de 3 después de reanimación con líquidos.
2.	La combinación de: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Creatinina sérica mayor de 3,3</li> <li>b. PT mayor de 100 o INR mayor de 6,5</li> <li>c. Encefalopatía grado III o IV.</li> </ol>

**Tabla N° 23. Etapas de la encefalopatía hepática**

<b>Grado</b>	<b>Estado mental</b>	<b>Función neuromotora</b>	<b>EEG</b>	<b>Sobrevida</b>
0	Conciencia normal pero con pruebas hepáticas alteradas.	Alteración leve – peligro al conducir o trabajar.	Normal	
I	Eufórico, irritable, depresivo, confusión leve fluctuante, pobre atención, alteración en el sueño.	Pobre coordinación, puede tener solo asterixis.	Normal	70%
II	Alteración de la memoria, cognición, pruebas matemáticas simples.	Habla lenta, tremor y ataxia.	Anormal: lentitud generalizada	60%
III	Somnolencia y confusión permanente.	Hiperreflexia, clonus, nistagmus.	Siempre alterado	40%
IV	Coma, puede responder a estímulos dolorosos.	Puede tener postura de descerebración: respiración de Cheyne-Stoke, pupilas reactivas y el reflejo oculocefálico intacto. Puede tener signos de hipertensión endocraneana.	Siempre alterado	20%

Fuente: Delaney K. Hepatic Principles. En: Flomenbaum N, Golfrank L, Hoffman R, Howland M, Lewin N, Nelson L. Golfrank's Toxicologic Emergencies. 8ed. Editorial McGraw-Hill. New York. 2006.

## Referencias

- 1 Perry HE, Wax P. Acetaminophen. En: Brent J, Wallace K et al (eds). *Critical Care Toxicology*. Philadelphia. 2005. P. 597-609
- 2 Davidson DGD, Eastham WN: Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *British Medical Journal*. 1966; 2: 498.
- 3 Mowry JB, Spyker DA, Cantinela LR, McMillan R, Ford M. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers ' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clinical Toxicology*. 2014; 52: 1032-1283.
- 4 Mas A, Rodes J. Fulminant hepatic failure. *Lancet*. 1997; 349: 1081-1085.
- 5 Shiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO, et al: Etiology and outcome for 285 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Trasplant Surgery*. 1999; 5: 29-34.
- 6 Grosser T, Smyth E, FitzGerald A. Anti-Inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout. En: Brunton M, Chabner B Knollman B (eds). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12 ed. McGraw Hill. 2011. 959-1004.
- 7 Hodgman MJ, Garrard AR. A review of Acetaminophen Poisoning. *Critical Care Clinics*. 2012; 28: 499-516
- 8 Jones DP, Lemasters JJ, Han D, et al. Mechanism of pathogenesis in drug hepatotoxicity putting the stress on mitochondria. *Molecular Interventions*. 2010; 10(2): 98-111.
- 9 Wilkinson SP; Moodie H; Arroyo VA; Williams RSO. Frequency of renal impairment in paracetamol overdose compared with other causes of acute liver damage. *Journal of Clinical Pathology*. 1977; 30(2): 141-143.
- 10 Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and drug toxicity. *Pediatrics*. 1975; 55: 871-876.
- 11 Hendrickson RG. Acetaminophen. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR. Flomenbaum NE. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9 ed. McGraw Hill. 2011; 483-499.
- 12 Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *Journal of Clinic Toxicology*. 2002; 40: 3-20.
- 13 Salhanick SD, Shannon MW. Acetaminophen. En: Snannon Borrón Burns eds. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. Philadelphia. 2007; 825-834.
- 14 Heard KJ. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(3): 285-292.
- 15 Coulson J, Thompson JP. Paracetamol (acetaminophen) attenuates in vitro mast cell and peripheral blood mononucleocyte cell histamine release induced by N-acetylcysteine. *Clinical Toxicology*. 2010; 48: 111-114.
- 16 Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, Hoffman. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clinical Toxicology*. 2014; 52: 856-867.

## 5.2 Anticoagulantes orales

**Nayibe Cortés Rodríguez**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica*

*Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo*

*Centro de Investigación, Información y Asesoría en Farmacología y Toxicología  
Clínica de Boyacá (CITOXBOY) Tunja, Boyacá.*

### Generalidades

Los anticoagulantes orales se clasifican en antagonista de la carboxilación de los factores vitamina K dependientes, inhibidores directos de la Trombina e Inhibidores del factor Xa<sup>1-5</sup>.

### Farmacocinética

**Tabla N° 24 Parámetros farmacocinéticos de los anticoagulantes**

Fármacos	Biodisponibilidad (%)	Vida Media (Horas)	Unión Proteínas (%)	Volúmen Distribución (L/Kg)	Excreción Urinaria (%)	Rango de dosis Recomendada (mg/día)
<b>Warfarinicos</b>						
Warfarina	99	25-60	99	0.14	100	2-10mg
<b>Inhibidores directos de la trombina</b>						
Dabigatran Etxilato	3-7	11-17	35	0,7 -1	80	110-300mg
<b>Inhibidores factor Xa</b>						
Rivaroxaban	80-100	5-13	92-95	0.7	66	10mg
Edoxaban	62	9-14	55	1.5	50	30-69mg
Apixaban	60	12	87	0.3	27	5-20mg

Fuente : Guías para el manejo de urgencias toxicológicas,  
Ministerio de Salud 2008 - Modificada<sup>3,6,7-11</sup>.

### Mecanismo de acción y toxicidad

#### Warfarina

Inhibe la carboxilación de los factores de coagulación Vitamina K dependientes (factores II, V, VI, IX y X y proteínas C y S) por medio del antagonismo de la vitamina k epóxido-reductasa<sup>1-5,12</sup>.

## Inhibidores directo de la trombina

Estos fármacos inhiben directamente la trombina que permite la conversión de fibrinógeno en fibrina, su inhibición altera la activación de las plaquetas y otros factores de coagulación. El primero del grupo en el mercado fue el ximelagatran que fue retirado del mercado por hepatotoxicidad. El principal representante es el fármaco dabigatrán<sup>1-5,13</sup>.

## Inhibidores del factor Xa

Estos fármacos bloquean de forma reversible el factor Xa por medio de la unión en su sitio activo<sup>1-5</sup>.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen del estado de salud previo del paciente y de la dosis del fármaco ingerido. Se puede presentar sangrado en diferentes sitios considerándose la mayor gravedad cuando se presenta en el sistema nervioso central<sup>1-5</sup>.

Sistema-gastrointestinal: gingivorragia, hemorragia del tracto gastrointestinal, ictericia, colestasis, hepatitis<sup>1-5</sup>.

Sistema renal: hematuria<sup>1-5</sup>.

Sistema pulmonar: hemoptisis<sup>1-5</sup>.

Sistema cardiovascular: hipotensión que no responde a cristaloides<sup>1-5</sup>.

Sistema nervioso central: hemorragia intracerebral, hematoma subdural, hematoma epidural<sup>1-5,9</sup>.

Sobredosis de edoxaban con depuración de creatinina < 95ml/min de función renal, está relacionado con isquemia<sup>1-5,10</sup>.

Existen factores de riesgo independientes para establecer el índice de riesgo de sangrado en personas que consumen anticoagulantes orales, cada uno de ellos representa 1 punto, puntajes mayores de 3 se relacionan con alto riesgo de sangrado<sup>14</sup>.

**Tabla N° 25. Factores de Riesgo para sangrado**

Factores de riesgo para sangrado
Hipertensión arterial (presión sistólica mayor 160mmhg)
Función renal anormal y/o función hepática
Historia de accidente cerebro vascular



---

### Factores de riesgo para sangrado

---

Historia de hemorragia gastrointestinal o riesgo

---

INR >2

---

Personas mayores de 65 años de edad

---

Consumo de alcohol o drogas

---

Fuente: autora

Esta tabla puede ser utilizada para establecer el riesgo de sangrado del paciente que llega por sobredosis de anticoagulantes.

**Hemorragia potencialmente mortal:** es el sangrado que está asociado con la pérdida significativa de sangre, y/o sangrado dentro de un espacio cerrado crítico (por ejemplo, sangrado intracraneal, síndrome compartimental), incluye las hemorragias que requieren una intervención para su control (tratamientos endoscópicos, procedimientos quirúrgicos y transfusión de sangre)<sup>1-6, 13,14</sup>.

### Diagnóstico, ayudas diagnósticas relevantes

No se recomienda solicitar niveles del fármaco ingerido. Se recomienda solicitar electrocardiograma, hemoleucograma, electrolitos, pruebas de función renal, función hepática, (especialmente en rivaroxaban), tiempo de protrombina (PT) es muy sensible al dabigatran, pero este puede prolongarse incluso a dosis usuales, si esta disponible el PT diluido tiene una mejor correlación, el tiempo parcial de tromboplastina (PTT), fibrinógeno, lactato iniciales y controles de acuerdo a la situación de paciente<sup>1-6, 13,14</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Si hay evidencia de convulsiones o focalización se debe descartar evento hemorrágico a nivel de sistema nervioso central y se requiere realizar tomografía de cráneo simple.

### Tratamiento

Medidas de soporte y emergencias -Complete ABCD-. Seguir los parámetros vistos en la *Guía de generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias*.

Anamnesis y evaluación clínica detallada del paciente. Verifique (con la familia o acudiente si la condición del paciente no lo permite), las patologías y medicaciones previas al evento tóxico.

Determine si se beneficia de lavado gástrico y de las indicaciones para este procedimiento. Si hay evidencia de hemorragia de vías digestivas altas no realice lavado gástrico y no administre carbón activado. El paciente puede requerir una endoscopia de vías digestivas altas.

Utilice protector gástrico preferiblemente inhibidor bomba de protones intravenoso.

**Vitamina K1:** las dosis varían según estado clínico y valor de INR (1-6). Ver los diferentes esquemas terapéuticos en la *Guía de antídotos*. La administración por vía intravenosa puede generar reacciones anafilactoides por lo que se recomienda utilizarla con precaución, se debe aplicar lentamente, en una infusión no menor a 10 minutos.

En pacientes con sangrado activo pueden restituirse concentraciones adecuadas de factores de coagulación dependientes de vitamina K por medio de la transfusión de **plasma fresco congelado** a dosis de 15ml/kg.

Se pueden beneficiar de hemodialisis en inhibidores de trombina e inhibidores de factor X, excepto Rivaroxaban por alto volumen de distribución y alta unión a proteínas<sup>1-6, 13,14</sup>.

Seguimiento de acuerdo a comorbilidades del paciente y clínica del paciente. Vigilancia por lo menos 48 horas, si no presenta complicaciones con control de INR para warfarina y PT diluido para dabigatran<sup>1-8</sup>.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### Criterios de remisión

- Disfunción renal
- Hipotensión que no responde a líquidos
- Evidencia de melenas o hematoquecia
- Alteración del estado de conciencia
- Hemorragia potencialmente mortal

### Criterios de UCI

- Acidosis metabólica
- Disfunción renal aguda luego de reanimación volumétrica

- Deterioro del estado de conciencia o estado mental
- Hemorragia potencialmente mortal.

## Referencias

1. Goodman L, Gilman A. Coagulación sanguínea y anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios. Manual de farmacología y terapéutica. México. MacGraw-Hill; 2008. p. 949-966.
2. Su M, Hoffman RS. Anticoagulants. En: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS et al. Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies. 9ª ed. New York. MacGraw-Hill; 2010. p. 887-902.
3. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, Douketis J. Direct Oral Anticoagulants. New Drugs and New Concepts. JACC: Cardiovascular Interventions. 2014; 7(12): 1333-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.014>
4. Pollack CV. Managing Bleeding in Anticoagulated Patients In The Emergency Care Setting. The Journal of Emergency Medicine. 2013; 45, (3): 467 -477. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.03.016>
5. Suryanarayana, D, Schulman S. Potential Antidotes for Reversal Of Old And New Oral Anticoagulants. Thrombosis Research. 2014; 133 (S2): S158- S166.
6. Little JW. Management and Pharmacology Update. New oral anticoagulants: will they replace warfarin? Medical Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012; 113: 575-580.
7. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 20 de junio de 2016]. Warfarin: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/warfarin-drug-information?source=search\\_result&search=warfarine&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/warfarin-drug-information?source=search_result&search=warfarine&selectedTitle=1%7E150)
8. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 20 de junio de 2016]. Dabigatran: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/dabigatran-drug-information?source=search\\_result&search=dabigatran&selectedTitle=1%7E120](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/dabigatran-drug-information?source=search_result&search=dabigatran&selectedTitle=1%7E120)
9. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 20 de junio de 2016]. Rivaroxaban: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/rivaroxaban-drug-information?source=search\\_result&search=rivaroxaban&selectedTitle=1%7E119#F13135512](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/rivaroxaban-drug-information?source=search_result&search=rivaroxaban&selectedTitle=1%7E119#F13135512)
10. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 20 de junio de 2016]. Edoxaban: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/edoxaban-drug-information?source=search\\_result&search=edoxaban&selectedTitle=1%7E118#F13135512](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/edoxaban-drug-information?source=search_result&search=edoxaban&selectedTitle=1%7E118#F13135512)

- edu.co/contents/edoxaban-drug-information?source=search\_result&search=edoxaban&selectedTitle=1%7E64# F26821772
11. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 20 de junio de 2016]. Apixaban: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/apixaban-drug-information?source=search\\_result&search=apixaban&selectedTitle=1%7E104# F14479016](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/apixaban-drug-information?source=search_result&search=apixaban&selectedTitle=1%7E104# F14479016)
  12. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [actualizada en 20 mayo 2016; acceso 20 de junio de 2016]. Hull RD, Garcia DA. Management of warfarin-associated bleeding or supratherapeutic INR. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/management-of-warfarin-associated-bleeding-or-supratherapeutic-inr?source=search\\_result&search=Management+of+warfarin-associated+bleeding&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/management-of-warfarin-associated-bleeding-or-supratherapeutic-inr?source=search_result&search=Management+of+warfarin-associated+bleeding&selectedTitle=1%7E150)
  13. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [actualizada en 20 mayo 2016; acceso 20 de junio de 2016]. Garcia DA, Crowther. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?source=search\\_result&search=Dabigtran+Managementof+blee](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?source=search_result&search=Dabigtran+Managementof+blee)
  14. Omran, H., Bauersachs, R., Ruebenacker, S., Goss, F., & Hammerstingl, C. The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. *Thrombosis and haemostasis*. 2012; 108(1): 65-73.
  15. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093–1100.
  16. Use of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation Deirdre A. Lane and Gregory Y.H. Lip. *Circulation*. 2012; 126: 860-865.

## 5.3 Anticonvulsivantes

### **Marie Claire Berrouet Mejia**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad CES, Medellín.  
Toxicóloga Clínica Hospital General de Medellín, Medellín  
Toxicóloga Clínica Clínica Soma, Medellín*

*Miembro de la Junta Directiva de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC*

### **Vania Cristina Chica Londoño**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica, Universidad de Antioquia  
Médica del Instituto Psicoeducativo de Colombia –Ipsicol-, Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

*Miembro del comité académico de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana –ATCC–*

## Generalidades

Los medicamentos antiepilépticos o anticonvulsivantes, son usados en el tratamiento y la prevención de epilepsia, como estabilizadores del estado de ánimo, y en el tratamiento del dolor neuropático, por lo que constantemente existe el riesgo de exposición a estos. En los Estados Unidos las intoxicaciones por antiepilépticos se reportan con una frecuencia entre el 3 y 8.2 de todos los casos siendo los agentes más implicados los antiepilépticos de primera generación, es decir los antiepilépticos clásicos como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico, además de generar mayor toxicidad con respecto a los antiepilépticos de segunda generación, sin desconocer que también se han reportado casos de toxicidad grave por estos.

En términos generales se puede afirmar que los mecanismos de acción o toxicidad de los anticonvulsivantes corresponden a uno de los siguientes: inhibición de canales de sodio, calcio, inhibición en la liberación de aminoácidos excitatorios o efecto GABA<sup>1,2</sup>.

## Toxicocinética

**Fenitoína:** la dosis terapéutica es de 300-500 mg/día en adultos, 4-7 mg/Kg/día en niños, o en general dosis de carga de 15-20 mg/kg/dosis. Tras la exposición oral la fenitoína se absorbe alrededor de dos horas, y se puede extender hasta 24 horas en caso de sobredosis, ya que dadas sus propiedades altamente lipofílicas puede continuar absorbiéndose en el colon. Tiene alta unión a proteínas plasmáticas (mayor del 90%), especialmente a la albúmina, por lo que la fracción libre aumenta en pacientes con hipoalbuminemia. Su volumen de distribución es de 0,6 L/kg, tiene menos de 5% de eliminación urinaria sin cambios, y un tiempo de vida media de 5 a 24 horas, que se extiende hasta 60 horas en la sobredosis. Se metaboliza principalmente en el hígado y tiene una cinética de eliminación de primer orden (a mayor concentración plasmática, se

elimina mayor cantidad) a concentraciones terapéuticas, pero su eliminación sigue la cinética de orden cero (se elimina constantemente la misma cantidad a pesar de las concentraciones plasmáticas) cuando hay sobredosis<sup>3,4</sup>.

**Fenobarbital:** la dosis terapéutica es de 3-5 mg/kg/día, o de 20 mg/kg/dosis de carga. Es un barbitúrico de baja liposolubilidad por lo que se distribuye en todos los compartimientos lentamente, y de vida media larga (50-150 horas), se absorbe bien por tracto gastrointestinal y tiene baja unión a proteínas (menor del 20%). Es oxidado a compuestos más solubles en poco porcentaje, ya que dada su solubilidad se excreta casi sin cambios en la orina<sup>5</sup>.

**Carbamazepina:** es un anticonvulsivante lipofílico, estructuralmente relacionado con los antidepresivos tricíclicos la dosis terapéutica en adultos va desde 200mg hasta 1200mg y en niños de 10-35mg/kg alcanza concentraciones máximas entre 1.5 horas y 12 horas dependiendo de la forma farmacéutica tiene un volumen de distribución bajo de 0.8-2L/kg y unión a proteínas del 76%; sufre metabolismo microsomal por la CYP 3A4 al metabolito activo 10-11epoxido de carbamazepina, se excreta en heces en un 28% y 72% renal y tiene una vida media de 25- 65 horas.

En la terapia crónica la vida media de eliminación promedio es de 20 horas pues se debe considerar el fenómeno de autoinducción. La Oxcarbazepina es un análogo de la carbamazepina que se metaboliza al metabolito monohidroxicarbazepina que, aunque es activo tiene menos efecto inductor de la CYP 3A 4<sup>1,6</sup>.

**Ácido valpróico:** las dosis terapéuticas van desde 15mg/kg hasta un máximo 60mg/kg las concentraciones terapéuticas están entre 50 y 150 µg/ml tiene excelente biodisponibilidad mayor al 80% que alcanza picos en sangre en formas de liberación convencional aproximadamente en 4 a 6 horas, tiene un volumen de distribución de 11 L/1.73 m<sup>2</sup>; con una concentración libre de valproato de 92 L/1.73 m<sup>2</sup>, su unión a proteínas está entre el 80 y 90% y esta unión disminuye en poblaciones como neonatos y ancianos o en pacientes con disfunción hepática o renal. Se metaboliza por glucuronidación en un 80% el resto ocurre por oxidación en la mitocondria y microsomas, de esta oxidación un 14% se da por beta oxidación mitocondrial, y el 6% restante por  $\pi$ -oxidación (omega oxidación). El proceso de  $\beta$  oxidación en casos de sobredosis se ve afectado depletando los depósitos de carnitina y de acetilcoA la depleción de carnitina detiene la beta oxidación y la depleción de acetilcoA impide la formación de N-acetilglutamato un cofactor de la carbamoilfosfato sintetasa I que es a su vez es la responsable de la incorporación del amonio en el ciclo de la urea, por lo cual hay hiperamonemia. La excreción es fundamentalmente renal y su vida media fluctúa entre 30-60 horas en neonatos y de 9-19 horas en adultos. Es importante resaltar que la relación entre la dosis y las concentraciones es no lineal<sup>1</sup>.

**Nuevos antiepilépticos:** la gabapentina y la pregabalina son eliminadas principalmente por vía renal, sin necesidad de ser metabolizadas por el sistema citocromo P450. El levetiracetam tiene una alta biodisponibilidad, se metaboliza mediante hidrólisis y es eliminado principalmente por vía renal. La oxcarbazepina es un análogo de la carbamazepina metabolizado a monohidroxicarbazepina que es farmacológicamente activo, el cual es conjugado y eliminado vía renal. La tiagabina es rápidamente absorbida y metabolizada por la CYP3A4. El topiramato es metabolizado por hidrólisis y conjugación a nivel hepático en un 20%, y el resto es eliminado sin cambios. La vigabatrina debe ser ajustada cuando hay compromiso de la función renal, por su alto porcentaje de eliminación renal. La lamotrigina es glucoronada a nivel hepático. La lacosamida se excreta en un 90% en orina sin cambios<sup>7</sup>.

## Mecanismo de acción

**Fenitoína:** inhibe los canales de sodio; se une al sitio de unión de la batracotoxina de los canales inactivos de sodio dependientes de voltaje, prolongando el tiempo de recuperación y disminuyendo la transmisión del impulso nervioso, a altas frecuencias de descargas<sup>3,4</sup>.

**Fenobarbital:** aunque no está bien esclarecido, se sabe que a concentraciones terapéuticas actúa prolongando y potenciando la acción del GABA sobre los receptores gabaérgicos GABA (A), y a altas concentraciones activa directamente los receptores. También bloquea los receptores de glutamato NMDA y AMPA<sup>8</sup>.

**Carbamazepina-oxcarbazepina:** al igual que la fenitoína y el ácido valproílico inhiben los canales de sodio en estado inactivo disminuyendo la habilidad para cambiar a otra conformación, adicionalmente tiene efecto anticolinérgico por bloqueo de receptores muscarínicos, sedante por efecto en receptores de histamina, es bloqueador alfa uno y estimula la liberación de ADH favoreciendo la reabsorción de agua<sup>1</sup>.

Ácido valproílico: este anticonvulsivante es de amplio espectro con múltiples mecanismos celulares dentro de los cuales está el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, pero en un sitio diferente al de carbamazepina y fenitoína, aumenta el ácido gama aminobutírico, al inhibir las gaba transaminasas y aumentar su proceso de síntesis, adicionalmente bloquea los canales de calcio tipo T<sup>9</sup>.

## Manifestaciones clínicas de la intoxicación

**Fenitoína:** las dosis terapéuticas Concentraciones plasmáticas normales son de 10-20µg/ml. En la intoxicación se presentan principalmente manifestaciones neurológicas incluyendo compromiso vestibular y cerebelar, y las manifestaciones están relacionadas con las concentraciones plasmáticas. Concentraciones

mayores de 20 µg/ml se asocian principalmente a nistagmus, mayores de 30 µg/ml se asocian a incoordinación motora y ataxia, con concentraciones mayores de 50 µg/ml se presenta disartria, letargia, temblor hiperreflexia, e incluso convulsiones y coma siendo estos más raros. Cuando la sobredosis es oral es poco común el compromiso cardiaco, mientras que hay gran riesgo cuando se aplica una sobredosis intravenosa o cuando el tiempo de aplicación por esta vía es rápido, se presenta principalmente hipotensión, arritmias cardiacas o paro cardiorrespiratorio. Estas manifestaciones cardiacas se han asociado al diluyente de la ampolla de fenitoína, ya que décadas de estudios han demostrado que es improbable la aparición de arritmias con la sobredosis oral de fenitoína incluso en intoxicaciones graves. En niños se han descrito síntomas inusuales como hiporexia, vómito, opistótonos, y signos meníngeos<sup>10,11,12,13</sup>.

**Fenobarbital:** las concentraciones plasmáticas terapéuticas son de 10 a 30 µg/ml, en la intoxicación se produce principalmente alteración del estado de conciencia, que puede ir desde somnolencia y letargia, acompañadas de disartria, temblor y nistagmus, hasta depresión respiratoria y coma con ausencia de respuesta al dolor e inestabilidad hemodinámica. Entre las manifestaciones cardiovasculares se encuentra principalmente la hipotensión, y menos comúnmente la hipotensión refractaria y el paro cardiorrespiratorio. Puede ser común la hipotermia. En piel es posible encontrar ampollas especialmente en las zonas de presión. La mioglobinuria y el daño renal secundario, obedecen a mionecrosis también por presión en decúbito<sup>14,15</sup>.

**Carbamazepina-oxcarbazepina:** las dosis terapéuticas de carbamazepina están entre 10–20 mg/kg/día para niños y la dosis de mantenimiento usual es entre 400 y 800mg día con una dosis máxima 1000mg/día en niños, en adultos la dosis máxima es hasta 1600mg/día y en pacientes con tasa de filtración glomerular < 10ml/min se debe administrar el 75% de la dosis, las concentraciones terapéuticas son de sus concentraciones terapéuticas son de 4-12µg/ml y las concentraciones toxicas están por encima de 15 µg/ml.

Para oxcarbazepina en adultos la dosis inicial en adultos es de 600mg cuando hay tasa de filtración glomerular < 30ml/min se inicia con dosis de 300mg la dosis máxima en adultos es hasta 2400 mg y en niños de 8 a 10mg/kg/día sin exceder 600mg de dosis máxima. Aunque no hay correlación entre la concentración plasmática y respuesta terapéutica se puede cuantificar el metabolito 10-monohidroxy que debería estar en un rango entre 8-35mcg/ml basado en la experiencia clínica de algunos expertos.

Por su efecto bloqueador alfa uno y el bloqueo de canales de sodio los principales riesgos asociados son cardiovasculares, neurológicos y hemodinámicos dentro de los cuales están: nistagmus (bloqueo e canales de sodio), ataxia, disartria, alteraciones en el nivel de conciencia, convulsiones inclusive esta reportado



el status. Las convulsiones son más frecuentes con concentraciones mayores a 40 µg/ml, sin embargo los niños lo pueden hacer a concentraciones bajas, se ha descrito también hipotensión, depresión miocárdica, anomalías en la conducción, por la alteración en las fases 0- 2 y 4 del potencial de acción, el ensanchamiento del QRS se puede ver hasta en el 15% de los casos y la taquicardia sinusal es un hallazgo frecuente así como la prolongación del QT con una frecuencia de hasta el 50% de los casos, en niños se pueden evidenciar movimientos anormales. Crónicamente se asocia cefalea, diplopía y o ataxia, la frecuencia de hiponatremia va entre 1.8% al 40%. La oxcarbazepina se ha asociado a hipotensión tinnitus y bradicardia. A largo plazo se han asociado efectos adversos crónicos como citopenias y alteraciones dermatológicas graves como Steven Jhonson y necrolisis epidérmica tóxica<sup>1,6</sup>.

Ácido valpróico: la dosis terapéutica en adultos y niños, mayores de 10 años, está entre 10-15mg/kg/día, máximo 60mg/kg/día. Las concentraciones terapéuticas van entre 50-100µg/ml. Dentro de los efectos adversos del ácido valpróico están los gastrointestinales, alopecia, temblor, trombocitopenia, hiperamonemia, alteraciones hepáticas y pancreáticas. En dosis tóxicas cursa con alteraciones del sensorio, que van desde somnolencia hasta coma, con el consecuente riesgo respiratorio, se puede encontrar miosis puntiforme síntomas gastrointestinales, y falla hepática, es importante resaltar que el compromiso hepático también se puede ver crónicamente, al igual que la encefalopatía hiperamonémica (que puede ser con pruebas hepáticas normales), en niños se ha descrito un síndrome de Reye like con fiebre, encefalopatía e hiperamonemia. La pancreatitis también esta reportada no solo dentro de la intoxicación sino como un efecto adverso inclusive en dosis terapéuticas<sup>16</sup>.

## Diagnóstico y ayudas diagnósticas

Si bien es cierto las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivantes de primera generación (fenobarbital, ácido valpróico, carbamazepina y fenitoína), están disponibles en nuestro medio, en ocasiones los niveles no se correlacionan con la clínica y su medición no es necesaria para iniciar el tratamiento en un paciente, es decir el diagnóstico es fundamentalmente clínico, dentro de las ayudas diagnósticas más costoefectivas en el paciente intoxicado está el electrocardiograma. La toma del ECG no debe ser reemplazada por el monitoreo cardiaco, pues este no permite visualizar todas las derivaciones. El ECG es una herramienta rápida, diagnóstica, pronóstica y que permite cambiar conductas, son múltiples las alteraciones electrocardiográficas en las intoxicaciones por anticonvulsivantes como: taquicardia sinusal por efecto anticolinérgico común en la intoxicación por carbamazepina, prolongación del QRS en la intoxicación por bloqueadores de canales de sodio.

Con respecto a la bioquímica sanguínea, se puede encontrar acidosis metabólica hipernatremia, hipercalemia, hiperamonemia, hipocarnitinemia e hipocalcemia en la intoxicación por ácido valpróico, hiponatremia secundaria a secreción inapropiada de hormona antidiurética en la intoxicación por carbamazepina. Se debe descartar la hipoglicemia como causa de alteración del estado de conciencia<sup>1,17</sup>.

## Tratamiento

En general no existen terapias antidotales específicas para la mayoría de las intoxicaciones por antiepilépticos, excepto el uso de bicarbonato de sodio, carnitina y emulsiones lipídicas en algunos casos específicos, en general el tratamiento de la intoxicación por estos medicamentos es de soporte. La descontaminación está indicada si el paciente llega en tiempo de ventana (una hora), en caso de descontaminación en pacientes con alteración del estado de conciencia siempre se debe asegurar la vía aérea, recordando tener cuidado en la selección de los medicamentos utilizados en la secuencia de intubación, evitando medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo o deterioren la parte hemodinámica. Todos los anticonvulsivantes inhibidores de canales de sodio tienen el riesgo de asociarse a convulsiones y arritmias, por lo que es importante tener en consideración los riesgos de adición del efecto, con otros medicamentos inhibidores de los canales de sodio como lidocaína o fenitoína.

**Fenitoína:** se recomienda la descontaminación con lavado gástrico y carbón activado; las dosis repetidas de carbón activado pueden disminuir la vida media de 44 a 22 horas en tiempo de ventana. La hipotensión durante la infusión responde rápidamente a los cristaloides, se recomienda el uso de vasopresores como norepinefrina si no hay respuesta a cristaloides. En el paciente con fosfenitoína se debe prestar importancia a las alteraciones hidroelectrolíticas como hiperfosfatemia e hipocalcemia para su corrección. En presencia de convulsiones las benzodiazepinas son de elección para el tratamiento. Dentro de las medidas de eliminación extracorpórea en pacientes intoxicados gravemente, con coma prolongado o ataxia, se prefiere la hemodiálisis intermitente sobre la hemoperfusión. Nunca las concentraciones plasmáticas deben ser un criterio para su utilización<sup>3, 4, 10,18</sup>.

**Fenobarbital:** con respecto a las medidas de descontaminación, se recomiendan las dosis múltiples de carbón activado ya que logran disminuir la vida media del fenobarbital independiente de la vía de exposición. La alcalinización urinaria no se recomienda ya que el valor clínico no se ha podido demostrar sobre el teórico. Clásicamente se han recomendado las medidas de eliminación extracorpóreas con concentraciones de fenobarbital igual o mayores de 100 µg/ml. Las recomendaciones del EXTRIP group (Extracorporeal Treatments In Poisoning) para la utilización de medidas extracorpóreas de eliminación, especialmente la hemodiálisis intermitente son: coma prolongado, ventilación mecánica y

choque, o concentraciones plasmáticas persistentemente elevadas a pesar de la utilización de las dosis múltiples de carbón activado. (5, 14,19)

**Ácido valpróico:** en caso de ingesta de preparaciones de liberación retardada, se puede utilizar la irrigación gastrointestinal, también se han descrito las dosis repetidas de carbón activado y el manejo es de soporte. En caso de complicaciones como hepatotoxicidad, alteraciones como hiperamonemia, hiperlactacidemia se recomienda la administración de L-carnitina por vía venosa a una dosis de 100mg/kg a pasar en 30 minutos (máximo 6 g) seguido por una dosis de 15mg/kg cada 4 horas hasta que se compruebe descenso en los niveles de amonio sérico y se perciba una respuesta neurológica favorable. A la hora de interpretar los niveles de amonio sérico hay que tener precaución, puesto que los mismos no se correlacionan linealmente con la clínica del enfermo, pero sí son de gran utilidad para evaluar el estado metabólico del paciente<sup>25</sup>.

La hemodiálisis sería más efectiva que la hemoperfusión, aunque esto puede ser limitado por el colapso circulatorio. No debe utilizarse en aquellos casos que presenten concentraciones plasmáticas menores a los 850 µg/ml, debido a que todos los pacientes con dicho nivel de concentración, se han recuperado con medidas de soporte.

Las técnicas de reemplazo renal no han sido de utilidad para disminuir la mortalidad<sup>1</sup>.

**Carbamazepina-oxcarbazepina:** se debe realizar la descontaminación en tiempo de ventana, es útil la utilización de dosis múltiples de carbón activado. Siempre que exista prolongación del complejo QRS mayor de 100 ms en el electrocardiograma, se debe instaurar el tratamiento con bicarbonato de sodio 1-2 mEq/kg intravenoso, directo y rápido. Cuando existen arritmias ventriculares ya instauradas también se recomienda el tratamiento con bicarbonato de sodio, más corrección de los trastornos hidroelectrolíticos. Cuando hay convulsiones se recomiendan las benzodiazepinas. Las técnicas de eliminación extracorpóreas específicamente la hemodiálisis intermitente, se recomienda solamente en casos de convulsiones a repetición sin respuesta al tratamiento o si se presentan arritmias cardíacas que comprometan la vida<sup>20,21</sup>.

**Emulsiones lipídicas:** se ha documentado en reportes de casos de intoxicación por anticonvulsivantes, especialmente por lamotrigina y carbamazepina, por lo que se podría considerar su uso en los pacientes con cuadros clínicos graves con compromiso neurológico y cardiovascular que no han respondido al manejo inicial, el fundamento de estas emulsiones está en el efecto de inmersión lipídica, la modificación de gradientes de calcio, efectos en el transporte de ácidos grasos en la mitocondria, inotropismo positivo entre otros. La dosis recomendada es iniciar la emulsión lipídica al 20 % a 1,5 ml/kg en 2 a 3 minutos. Continuar una infusión

a 0,25 ml/kg/ min en bomba de infusión por una hora<sup>22,23,24</sup>. Se recomienda que sea manejada por profesionales especializados en Toxicología Clínica.

## Seguimiento

Los pacientes deben ser vigilados de manera intrahospitalaria en su evolución clínica y paraclínica hasta la resolución completa del cuadro. Se deben monitorizar las concentraciones plasmáticas para definir reinicio de la terapia anticonvulsivante en aquellos con enfermedad epiléptica de base.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica graves.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

## Criterios de remisión

Todo paciente con sobredosis o intoxicación por antiepilépticos debe ser remitido a un centro hospitalario de alta complejidad, buscando un manejo multidisciplinario, especialmente si padece enfermedad convulsiva crónica.

## Criterios de hospitalización en UCI

Todos los pacientes con manifestaciones graves por intoxicación con anticonvulsivantes, como alteraciones cardiovasculares, neurológicas y del estado de conciencia deben ser remitidos para continuar manejo en Unidad de Cuidado Intensivo.

**Tabla N° 26. Intoxicación por nuevos anticonvulsivantes**

	Medicamento	Mecanismo de acción	Manifestaciones clínicas	Tratamiento
Oxcarbazepina	Inhibición de los canales de sodio dependiente de voltaje.	Tinitus, somnolencia, bradicardia, hipotensión.	Descontaminación, Múltiples dosis de carbón activado, soporte.	
Topiramato	Inhibición de los canales de sodio activados por voltaje, inhibición de receptores AMPA.	Letargia, ataxia, nistagmus, convulsiones, mioclonías, ecolalia, anomia.	Descontaminación, soporte.	

	<b>Medicamento</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>Tratamiento</b>
Lamotrigina	Inhibición de los canales de sodio.	Letargia, ataxia, nistagmus, síntomas gastrointestinales, convulsiones, coma, prolongación del QRS.	Descontaminación, soporte. Considerar bicarbonato de sodio si hay cambios electrocardiográficos. Hemodiálisis en intoxicaciones graves. Emulsiones lipídicas en cuadros graves.	
Lacosamida	Inhibición de los canales de sodio especialmente aumentando la inactivación lenta.	Coma, bloqueo auriculoventricular, convulsiones.	Descontaminación, soporte.	
Felbamato	Antagonista de los receptores NMDA. Inhibición de los canales de sodio.	Letargia, síntomas gastrointestinales, injuria renal.	Descontaminación, soporte.	
Levetiracetam	Se une a la proteína SV2A, implicada en la liberación de neurotransmisores.	Letargia, depresión respiratoria, coma, psicosis.	Descontaminación, soporte.	
Pregabalina	Se une a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependiente de voltaje.	Letargia, depresión respiratoria, coma, psicosis.	Descontaminación, soporte.	
Gabapentina	Se une a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependiente de voltaje.	Sedación, ataxia, disdiadocodocinesia, síntomas gastrointestinales, depresión neurológica.	Soporte. La descontaminación es útil con precaución dada la rápida depresión neurológica.	
Etosuximida	Inhibición de los canales de calcio tipo T o de bajo voltaje.	Síntomas gastrointestinales, depresión respiratoria, coma.	Descontaminación, soporte.	

	<b>Medicamento</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>Tratamiento</b>
Tiagabina	Aumenta efecto GABA, inhibiendo la recaptación.	Letargia, mioclonus facial, nistagmus, convulsiones, posturas descerebración decorticación.	Descontaminación, soporte,	
Vigabatrina	Inhibición de la enzima GABA transaminasa.	Psicosis, visión borrosa, temblor, agitación, depresión neurológica.	Descontaminación, soporte.	

Fuente: adaptada de Doyon S. Anticonvulsants in: Nelson L.S, Lewin N.A, Howland M.A, Hoffman R.S, Goldfrank L.R, Flomenbaum N.E. Goldfrank,s toxicologic emergencies Ed McGraw-Hill. 10<sup>th</sup> Edition,2013.

## Referencias

1. Doyon S. Anticonvulsants in: Nelson L.S, Lewin N.A, Howland M.A, Hoffman R.S, Goldfrank L.R, Flomenbaum N.E. Goldfrank's toxicologic emergencies Ed McGraw-Hill. 10<sup>th</sup> Edition, 2013.
2. Gunaydin Y.K, Akilli N.B, Dundar Z.D, Koylu R, Sert E.T, Cekmen B, Akinci E, Cander B, Antiepileptic drug poisoning: Three-year experience. Toxicology Reports 2. 2015; 56-62.
3. Gaies E, Charfi R, Trabelsi S, Salouage I, Lakahl M, Klouz A. Acute phenytoin intoxication: two cases report and literature review. Therapie. 2011 Sep-Oct; 66(5): 461-3.
4. Craig S. Phenytoin poisoning. Neurocrit Care. 2005; 3(2):161-70.
5. Linton R. Barbiturates. Shannon M, Borron S.W, Burns M. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. Saunder Elsevier 4 ed. 2007. p. 687.692.
6. North Wales PA. Carbamazepine [prescribing information]. Teva; September 2014.
7. Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic drugs--a review. Pediatr Ann. 2015 Feb; 44(2):e36-42.
8. Löscher W, Rogawski MA. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. Epilepsia. 2012 Dec;53 Suppl 8:12-25.
9. Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, et al. American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias. Second Edition. Am J Psychiatry, 2007, 164(12 Suppl):5-56.
10. Hwang WJ, Tsai JJ. An Sist Sanit Navar. Acute phenytoin intoxication: causes, symptoms, misdiagnoses, and outcomes. An Sist Sanit Navar. 2003;26 Suppl 1:65-97.

11. Lee CH, Li JY. Phenytoin intoxication and upper facial dyskinesia: an unusual presentation. *Mov Disord.* 2008 Jun 15;23(8):1188-9.
12. Shukla A, Sankar J, Verma A, Dubey N. BMJ Case Rep. 2013 Jun 25;2013. Acute phenytoin intoxication in a 4-year-old mimicking viral meningoencephalitis. *BMJ Case Rep.* 2013 Jun 25;2013.
13. Algren DA, Christian MR. Phenytoin Toxicity Unlikely to Result in Arrhythmias. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):167.
14. Prajapati P, Sheikh MI, Brahmabhatt J. Barbiturate overdose: a case report. *J Indian Med Assoc.* 2009 Dec;107(12):897-8.
15. Rocha J, Pereira T, Ventura F, Pardal F, Brito C. Coma Blisters. *Case Rep Dermatol.* 2009 Oct 27;1(1):66-70.
16. Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(6):789-801.
17. Jha A, Abhilash KP, Bandhyopadhyay R, Victor PJ. Hypoglycemia - a rare complication of carbamazepine overdose. *Indian J Pharmacol.* 2014 Nov-Dec;46(6):651-2.
18. Anseeuw K, Mowry JB, Burdmann EA, Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, Lavergne V, Nolin TD; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal Treatment in Phenytoin Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning ) Workgroup. *Am J Kidney Dis.* 2016 Feb;67(2):187-97.
19. Mactier R, Laliberté M, Mardini J, Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, Hoffman RS, Nolin TD; EXTRIP Workgroup . Extracorporeal treatment for barbiturate poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Am J Kidney Dis.* 2014 Sep;64(3):347-58.
20. Soderstrom J, Murray L, Little M, Daly FF. Toxicology case of the month: Carbamazepine overdose. *Emerg Med J.* 2006 Nov;23(11):869-71.
21. Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, Sowinski KM, Vo TH, Coogan A, Gosselin S, Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS; EXTRIP workgroup. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila).* 2014 Dec;52(10):993-1004.
22. Cárdenas-Álvarez JE, Berrouet-Mejía MC. Uso de las emulsiones lipídicas en intoxicaciones por anestésicos locales y otras intoxicaciones: evidencia actual. *Rev CES Med* 2014; 28(1): 77-90.
23. Castanares-Zapatero D, Wittebole X, Huberlant V, Morunglav M, Hantson P. Lipid emulsion as rescue therapy in lamotrigine overdose. *J Emerg Med.* 2012 Jan;42(1):48-51.
24. Avcil M, Ozluer Y.E, Karaman K, Kapci M, Kantekin. Treatment of Severe Carbamazepine Intoxication with Intravenous Lipid Emulsion Therapy. *J Pharmacol Clin Toxicol* 3(3):1052.
25. Docampo, P, Parodi C, Domínguez M, Rodríguez E, Gallo I, Laguado N, Marlon A. Intoxicación severa por ácido valproico. *Acta toxicol. argent.* 2014. vol. 22 no.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-37432014000200004](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432014000200004)

## 5.4 Antidepresivos tricíclicos

**Sara Margarita Lastra Bello**

*Médica Magister en Toxicología, Universidad Nacional de Colombia  
Especialista en Adicciones, Fundación Universitaria Luis Amigó*

*Toxicóloga en Unidad Telesalud del Centro de Información y Estudio de Medicamentos y Tóxicos – CIEMTO.  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia*

### Generalidades

Los Anti-Depresivos Tricíclicos (ADT) resultaron de las caracterizaciones psicofarmacológicas de una serie de análogos estructurales que habían sido desarrollados como potenciales antihistamínicos, sedantes, analgésicos y antiparkinsonianos<sup>1</sup>. Fueron los antidepresivos predilectos hasta la introducción de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) en los años 1980 y 1990<sup>2</sup>. Todos ellos tienen un núcleo imidobenzilo tricíclico con unas diferencias químicas sutiles entre ellos<sup>2</sup>.

Los ADT se clasifican en aminas terciarias: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina y secundarias: desipramina, nortriptilina, protriptilina de acuerdo a la presencia del grupo metilo en la cadena de propilamina.

Otros antidepresivos cíclicos son: maprotilina y amoxapina<sup>2,3</sup>. Son usados para el manejo de depresión, trastornos ansiosos, obsesivos compulsivos, enuresis y encopresis funcional. Otros usos: ataques de pánico, fibromialgias, migraña, eyaculación precoz, trastorno de la atención con hiperquinesia<sup>4</sup>.

### Toxicocinética y toxicodinamia:

Los ADT son altamente lipofílicos, con alto VD (15-40 l/kg), son rápidamente absorbidos del tracto gastrointestinal, alcanzando el pico máximo de concentración en 2 – 8 horas a dosis terapéuticas. Debido a su extenso mecanismo de primer paso hepático, la biodisponibilidad oral es baja y variable, aunque en los casos de sobredosis el metabolismo puede saturarse incrementando su biodisponibilidad. Una vez alcanzada la circulación se distribuyen rápidamente en corazón, cerebro, hígado y riñones, donde la concentración tisular excede a la plasmática en una proporción de 10:1. En los casos de sobredosis después de varias horas, menos del 2% de estos fármacos estarán presentes en sangre<sup>5</sup>.

Los ADT afectan principalmente el sistema cardiovascular y sistema nervioso central.

Desde el punto de vista cardiovascular los efectos anticolinérgicos y la inhibición de la recaptación de catecolaminas resultan en taquicardia e hipertensión leve.



Hay bloqueo periférico alfa adrenérgico que genera vasodilatación e hipotensión; existe una inhibición de la acción de los canales rápidos de sodio que inician el potencial de acción de la célula miocárdica lo que genera depresión y alteración en la conducción cardiaca; y la acidosis respiratoria y metabólica contribuye a incrementar esta cardiotoxicidad. Parece igualmente existir una acción inhibitoria reversible sobre los canales de potasio hacia el exterior, que altera el mecanismo de repolarización, lo que genera prolongación del QT que puede conllevar a la producción de arritmias.

Desde el punto de vista neurológico esta afectación está dada una parte por la toxicidad anticolinérgica y otra parte por la acción inhibitoria sobre la recaptación de norepinefrina y serotonina que generaran cuadros convulsivos<sup>6,7</sup>.

**Dosis toxica:** para todos los antidepresivos la dosis tóxica es de  $> 5$  mg/kg; excepto desipramina, nortriptilina y trimipramina la cual es de  $> 2.5$  mg/kg y para protriptilina  $> 1$  mg/kg<sup>8</sup>.

## Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes desarrollan síntomas en las primeras 6 horas post ingesta<sup>9</sup>. Los síntomas iniciales reflejan la acción de sus efectos anticolinérgicos (mucosa oral seca, visión borrosa, taquicardia sinusal y somnolencia), y los casos más severos (coma, convulsiones, hipotensión, depresión respiratoria) conllevan a hipoxia, anormalidades electrocardiográficas, acidosis respiratoria y metabólica e hipokalemia)<sup>10</sup>.

Las convulsiones se caracterizan por ser generalizadas y breves, aunque podría presentarse estatus epiléptico este suele ser inusual. La presencia de convulsiones en la intoxicación por ADT se asocian con un incremento en la mortalidad; el desarrollo de deterioro súbito se relaciona con incremento del bloqueo de los canales de sodio mediado por la presencia de acidosis metabólica inducida por los episodios convulsivos<sup>3</sup>.

Los efectos cardiovasculares consisten en taquicardia sinusal con prolongación del QRS, QTc y el intervalo PR. Esta Taquicardia Sinusal con QRS ensanchado puede confundirse con la Taquicardia Ventricular; es común la presentación de bloqueos de rama derecha y bloqueos aurículo ventriculares, la presentación de *Torsade de Points* asociado con la prolongación del intervalo QT puede ocurrir con la dosificación terapéutica pero en realidad es poco común en sobredosis<sup>6,9</sup>. Un intervalo QRS  $> 0.10$  segundos predice con fiabilidad una intoxicación grave, que requiere monitoreo hasta su resolución; ya que QRS  $< 0.10$  segundos rara vez se asocian con arritmias o convulsiones; otros predictores confiables para el desarrollo de arritmias son: onda R  $> 3$  mm en AVR, Relación R/S en AVR  $> 0.7$  y Onda S  $> 3$  mm en D1<sup>9</sup>. En una serie de estudios la prevalencia de síntomas

en la intoxicación por amitriptilina mostró que las convulsiones se presentan en un 6%, hipotensión 10%, coma 29%, QRS prolongado y arritmia ventricular 30% (Barry & Brandon, 2013); la acidemia resultante de las convulsiones o la hipotensión disminuyen la unión del antidepresivo a proteínas plasmáticas conllevando a un empeoramiento de la intoxicación<sup>11</sup>.

## Diagnóstico

El antecedente de ingesta del fármaco y la correlación con los síntomas clínicos y los hallazgos electrocardiográficos compatibles (prolongación del QRS, intervalos QTc y PR; onda R > 3 mm en AVR, Relación R/S en AVR > 0.7 y Onda S > 3 mm en D1), reafirman fuertemente la sospecha diagnóstica. Los tóxicos en orina para antidepresivos son de poco beneficio. Los niveles séricos pueden servir de ayuda para el diagnóstico pero no están disponibles con la suficiente rapidez en los servicios de urgencias<sup>9</sup> y las propiedades toxicocinéticas de estos fármacos hacen que las concentraciones séricas tengan poca utilidad. Unos niveles séricos por encima de 1000 ng/ml (rango terapéutico 50-300 ng/ml)<sup>12</sup> usualmente se asocian con una toxicidad clínica importante pero sin embargo se presentan casos de intoxicaciones severas con niveles séricos por debajo de 1000 ng/ml<sup>5</sup>. Por tanto el electrocardiograma es la herramienta diagnóstica más fácilmente disponible para predecir la toxicidad por antidepresivos tricíclicos y guía de manejo para este tipo de envenenamiento<sup>12</sup>, debe realizarse al ingreso y realizar monitor electrocardiográfico continuo<sup>6</sup>. Otros estudios de laboratorio útiles incluyen electrolitos, glucosa, BUN, creatinina, creatinina quinasa (CPK), uroanálisis para mioglobina, gases arteriales u oximetría y radiografía de tórax<sup>6</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Otros fármacos que produzcan prolongación del QRS: Antiarrítmicos clase IA (quinidina, procainamida), o clase IC (flecainida, encainida, propafenona). Otras drogas como cocaína, propranolol, quinina, cloroquina, hidroxycloquina, altas dosis de antipsicóticos como clorpromacina, tioridazina, propoxifeno y difenhidramina. Causas no farmacológicas de prolongación del QRS hiperkalemia, isquemia cardiaca y otras alteraciones de la conducción<sup>12</sup>.

## Tratamiento

El lavado gástrico en pequeñas o medianas ingestas de ADT no es necesario, si el carbón activado es dado oportunamente (primera y hasta segunda hora post ingesta, dosis única de 1-2 gr/Kg de peso) y debe ser suministrado si las condiciones generales del paciente lo permiten de lo contrario éste debe ser previamente intubado. No hay evidencias que demuestren utilidad para dar dosis repetidas de carbón activado<sup>10</sup>. El lavado gástrico es inconveniente ya que

puede llevar al tricíclico más rápidamente al duodeno acelerando su absorción e incrementando el riesgo de toxicidad<sup>10</sup>.

Hay que mantener la vía aérea permeable y procurar ventilación asistida si es necesario (el paro respiratorio puede ocurrir súbitamente)<sup>6</sup>. Se debe realizar electrocardiograma al ingreso y continuar la monitorización electrocardiográfica durante la observación del paciente, midiendo los parámetros que indiquen cardiotoxicidad (ver en diagnóstico).

La hipotensión es frecuente, pero en algunas ocasiones puede ser refractaria tanto a la administración de líquidos como de bicarbonato de sodio por lo que se requerirá el uso de vasopresores, la norepinefrina es la de elección; la dopamina no está recomendada debido a que los ADT agotan las reservas de catecolaminas lo que limita la eficacia de la dopamina<sup>9</sup>. El glucagón a 1 mg endovenoso cada 4 minutos ha sido usado para la depresión miocárdica y también para la hipotensión refractaria; ya que incrementa la producción de GMPc por estimulación directa de la adenilciclase conduciendo a la mejoría de la contractilidad miocárdica<sup>13</sup>.

Las convulsiones pueden ser tratadas con diazepam (5 a 10 mg en adultos y 0.2 a 0.5 mg/kg en niños)<sup>14</sup> o lorazepam intravenosos, debe evitarse la fenitoína ya que incrementa la cardiotoxicidad.

Debido a que los ADT son liposolubles y se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas la diálisis y hemoperfusión no son efectivas<sup>9</sup>.

En el manejo de las arritmias ventriculares la lidocaína es la droga de elección, antiarrítmicos clase IA como procainamida están contraindicados porque incrementan la cardiotoxicidad; de igual forma la fisostigmina no debe ser usada porque empeora las alteraciones en la conducción cardíaca, produce convulsiones e hipotensión<sup>10</sup>. El flumazenil debe evitarse debido al riesgo de precipitar convulsiones<sup>9</sup>.

El **bicarbonato de sodio** está indicado en aquellos pacientes que aun recibiendo un adecuado aporte de líquidos presentan hipotensión persistente<sup>15</sup>; acidemia (pH < 7.35), onda R > 3 mm en AVR, taquiarritmias de complejos anchos (Shannon, Borron, & Burns, 2007) y ensanchamiento del QRS > 0.10 segundos. Se administra a dosis de 1 a 2 mEq/kg IV, en bolo intravenoso directo y se recomienda administrar bolos adicionales cada 3-5 minutos hasta reducción del intervalo QRS o corrección de hipotensión, pero sin exceder pH sérico de 7.5-7.55<sup>9, 10</sup> [ver capítulo de antidotos].

En los pacientes que hayan sufrido paro cardíaco secundario a la intoxicación, el masaje cardíaco prolongado está indicado<sup>10</sup>. Deberá considerarse la utilización del

balón de contrapulsación aortica en aquellos pacientes con depresión miocárdica severa que no respondan a ninguna de las anteriores medidas<sup>13</sup>.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### **Criterios de remisión y criterios de ingreso a UCI**

- Si el paciente tras la sobredosis esta asintomático, deberá observarse por al menos 8 horas en urgencias, tomando mediciones repetidas de los signos vitales y del intervalo QRS en el EKG<sup>16</sup>.
- Todo paciente que se encuentre sintomático con signos de toxicidad cardiaca documentada en el EKG, debe ser remitido a nivel de mayor complejidad, hospitalizado y monitorizado en UCI durante por lo menos 48 horas, y ser egresado solo después de 12 horas de la interrupción de todos los tratamientos, con EKG y pH normales<sup>8</sup>.
- Se han identificado algunos factores que podrían ser predictores de la necesidad de admisión a una UCI de forma general en un paciente intoxicado que de igual forma aplican para este tipo de intoxicación:  $PCO_2 > 45$  mm/Hg, necesidad de intubación, convulsiones, QRS  $> 0.10$  segundos, Bloqueo A-V de 2º y 3º grado, presión sistólica  $< 80$  mm/hg, Glasgow  $< 12$ , acidosis metabólica progresiva, hipertermia severa e hiperkalemia severa<sup>9</sup>.

### **Referencias**

1. O'Donnell J, Shelton R. Chapter 15. Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders In Brunton L.L, Chabner B.A, Knollmann B.C. (Eds), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. San Diego; 2011 [citado 20 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ezproxy.unal.edu.co/content.aspx?bookid=374&sectionid=41266221>.
2. DeBattista C. Chapter 30. Antidepressant Agents. In Katzung B.G., Master S.B., Trevor A.J. (Eds), Basic and Clinical Pharmacology, 11e. San Francisco: McGraw-Hill Medical; 2009.
3. Judge B, Rentmeester L. Antidepressant Overdose-. Neurologic Clinics. 2013 Junio; 36(2).
4. Iriarte Bonilla V. Manual Clínico de los antidepresivos segunda edición Mexico: Alfil, S.A de C.V; 2010.

5. Lewis N, Hoffman R, Lewin N, Goldfrank L, Howlan M, Flomenbaum N. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9e. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
6. Benowitz N. Chapter 16. Antidepressants, Tricyclic. In: Olson KR. eds. Poisoning & Drug Overdose, 6e. 2012 [citado 20 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ezproxy.unal.edu.co/content.aspx?sectionid=42069830&bookid=391&Resultclick=2>.
7. Dawson A. Chapter 134. Cyclic Antidepressant Drugs. In Dart R, editor. Medical Toxicology. 3e. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 834-842.
8. Woolf A, Erdman A, Nelson L, Caravati E, Coughlin D, Booze L, et al. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2007 Enero; 45(3).
9. Lank P, Corbridge T, Murray P. CHAPTER 124: Toxicology in Adults. In: Hall JB, Schmidt GA, Kress JP. eds. Principles of Critical Care, 4e. 2015 [citado 20 de mayo de 2015] Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ezproxy.unal.edu.co/content.aspx?sectionid=80027807&bookid=1340&jumpsectionID=80028089&Resultclick=2>.
10. Bateman DN. Antidepressants. Medicine. 2012 Febrero; 40(2).
11. Barry J, Brandon W. Neurotoxic. Psychiatric Clinics of North America. 2013 Junio; 36(2).
12. Shannon M, Borron S, Burns M. Haddad and Winchester's, Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Cuarta ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
13. Jones L. Poisoning. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2006 Abril; 7(4).
14. Peña L. Intoxicación por Antidepresivos Tricíclicos. In Peña L, Zuluaga A, editors. Protocolos de Manejo del Paciente Intoxicado. Medellín: Seccional de Salud de Antioquia; 2012. p. 117-120.
15. van Hoving D, Veale D, Muller G. Clinical Review: Emergency management of acute poisoning. African Journal of Emergency Medicine. 2011 Junio; 1(2).
16. Morgan D, Borys D. Chapter 47. Poisoning. In: Stone C, Humphries RL. eds. CURRENT Diagnosis & Treatment Emergency Medicine. 2011 [citado 21 de mayo de 2015] Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ezproxy.unal.edu.co/content.aspx?bookid=385&Sectionid=40357263>.

## 5.5 Otros Antidepresivos

**Nayibe Cortés Rodríguez**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica*

*Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo*

*Centro de Investigación, Información y Asesoría en Farmacología y Toxicología Clínica de Boyacá (CITOXBOY) Tunja, Boyacá.*

### Generalidades

El trastorno depresivo mayor afecta a la población mundial, se presenta a cualquier edad, siendo más frecuente en el género femenino. Los medicamentos denominados antidepresivos son considerados como terapia farmacológica de primera línea<sup>1</sup>.

Los antidepresivos modulan la actividad de serotonina, norepinefrina, dopamina entre otros. Se pueden clasificar en inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antidepresivos atípicos (AA)<sup>1</sup>. Son considerados antidepresivos atípicos aquellos que no pertenecen a ISRS, inhibidores de la Mono-amino-oxidasa (IMAO) ó Antidepresivos tricíclicos (ATC)<sup>1-3</sup>.

### Farmacocinética

A continuación encontraremos características farmacocinéticas de algunos de los antidepresivos clasificados como IRSS y AA:

**Tabla N° 27. Farmacocinética de antidepresivos**

Fármacos	Biodisponibilidad (%)	Vida media (horas)	Unión proteínas (%)	Volumen de distribución (l/kg)	Excreción urinaria (%)	Dosis máxima recomendada Día (adultos)
<b>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs)</b>						
Citalopram	80	24-48	80	12	10	40mg
Fluoxetina	-	48 -220	95	12-43	10	80 mg
Fluvoxamina	53-84	14-16	80	25	85	300mg
Paroxetina	-	21	93-95	3-28	64	60mg!
Sertalina	-	26!	98!	-	45	200mg
<b>Atípicos</b>						
Bupropion	-	15-25	84	20-47	87	450mg
Duloxetina	-	8-17	90	0.03	70	120mg

Fármacos	Biodisponibilidad (%)	Vida media (horas)	Unión proteínas (%)	Volumen de distribución (l/kg)	Excreción urinaria (%)	Dosis máxima recomendada Día (adultos)
Reboxetine	-	-	-	-	-	12mg
Mirtazapina	50	20-40	85	-	75	45mg
Trazodone	-	5-9	85-95	-	74	600mg
Venlafaxina	45	5-7	25-29	-	87	375mg

Fuente: autora, tomado de Referencias: 4-14.

## Mecanismo de acción y toxicidad

Los ISRS inhiben de forma selectiva la recaptación de serotonina en las neuronas pre-sinápticas; algunos de estos presentan actividades farmacológicas adicionales: citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina presentan actividad antimuscarínica; paroxetina y sertralina inhiben la recaptación de dopamina; y sertralina tiene antagonismo débil de los receptores alfa-adrenérgicos. En caso del AA bupropión inhibe la recaptación de dopamina, en menor cantidad la de serotonina y noradrenalina; mirtazapina inhibe la recaptación de serotonina, antagonista de los receptores H<sub>1</sub> y receptores alfa 2-adrenérgicos; trazadone antagonismo de los receptores 5-HTA<sub>2A</sub>, receptores alfa adrenérgico periféricos e inhibición de la recaptación de serotonina y velafaxina inhibidores selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina con estructura química similar al tramadol que puede estar relacionado con episodios convulsivos en sobredosis<sup>1-14</sup>.

Los ISRS en sobredosis disminuyen el umbral convulsivo, se desconoce su mecanismo. sin embargo la inhibición de los receptores de glicina pueden estar relacionadas con la actividad convulsiva<sup>1-3</sup>.

La sobredosis IRSS también está asociada a aparición de síndrome serotoninérgico<sup>1-3</sup>.

El citalopram, es una mezcla racémica que contiene enantiómeros R y S, y el escitalopram contiene el enantiómero S, algunos investigadores relacionan el enantiómero R del citalopram el cual sería el responsable de los efectos tóxicos como prolongación QTc y convulsiones. Se considera alto riesgo de convulsiones con dosis superiores a 600mg<sup>1-3</sup>.

Los antidepresivos atípicos (AA) en sobredosis pueden cursar con episodios convulsivos pero el mecanismo es desconocido<sup>1-3</sup>. El bupropión tiene un metabolito activo, el hidroxibupropión; este metabolito y otros se han detectado en concentraciones más altas en comparación con bupropión, en individuos que han sufrido convulsiones y han muerto por sobredosis de este medicamento.

Reboxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina utilizado para trastorno depresivo mayor, no comercializado en Estado Unidos y disponible en más de 50 países y está asociado a mayor frecuencia de episodios convulsivos. En sobredosis de Venlafaxina se ha reportado mayor propensión a convulsiones frente a ISRS<sup>1-3</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de estado de salud previo del paciente:

**pH y electrolitos:** hiponatremia<sup>1-14</sup>.

**Sistema cardiovascular:** taquicardia, dolor torácico, prolongación QT<sup>1-14</sup>.

**Sistema gastro-intestinal:** anorexia, emesis, disgeusia (alteración en la percepción relacionada con el sentido del gusto), dolor abdominal, flatulencia xerostomía, náuseas<sup>1-14</sup>.

**Sistema hepático:** se ha reportado mayor toxicidad hepática con venlafaxina, duloxetina, sertralina, bupropión, nefazodona, trazodona y agomelatina<sup>15</sup>.

**Sistema nervioso central:** ansiedad, fatiga somnolencia insomnio, convulsiones, hiperquinesia, inquietud motora<sup>1-14</sup>.

**Sistema endocrino –metabólico:** disminución de la libido, amenorrea<sup>4-14</sup>.

**Sistema musculo-esquelético:** artralgias, mialgias, temblor, síndrome serotoninérgico, hiperquinesia, hipertonía, parestesias<sup>1-14</sup>.

**Sistema pulmonar:** bronquitis, infección de tracto respiratorio, faringitis, síntomas gripales, tos, sinusitis<sup>1-14</sup>.

**Piel:** diaforesis, rash cutáneo, prurito<sup>5, 14</sup>.

**Sistema oftálmico:** alteraciones visuales<sup>5</sup>.

**Sistema genito-urinario :** alteración en eyaculación, dismenorrea, impotencia<sup>4-14</sup>.

## Diagnóstico, ayudas diagnósticas relevantes

Hemoleucograma, electrolitos, función renal, lactato, electrocardiograma, gases arteriales iniciales y controles de acuerdo a la situación de paciente.



## Diagnóstico diferencial

Evalúe co-ingestión de acetaminofen o ácido acetil salicílico, por la frecuencia de este tipo de intoxicaciones y el uso de mezclas por parte de los pacientes.

Si hay evidencia de convulsiones o focalización se debe descartar lesiones en sistema nervioso.

## Tratamiento

1. Medidas de soporte y emergencias; complete ABCD [ver *Guía Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias*].
2. Anamnesis, evaluación del paciente y de la historia de consumo de medicamentos u otras sustancias (verifique con la familia o acudiente si la condición del paciente no lo permite).
3. Determine si se beneficia de lavado gástrico y de las indicaciones.
4. Carbón activado a dosis establecidas.
5. Manitol a dosis establecidas si el medicamento responsable de la intoxicación tiene circulación entero-hepática.
6. Utilice protector gástrico preferiblemente omeprazol.
7. En caso hipotensión reanimación volumétrica a 1cc/kg/hora. Si no hay respuesta luego de 2 -3 litros inicio de soporte vasopresor con noradrenalina previa remisión a Unidad de Cuidado Intensivo.
8. En caso de convulsiones utilizar benzodiazepinas de acuerdo a disponibilidad benzodiazepinas.
  - Diazepam: adultos 5-10mg lento diluido cada 10-15 minutos y niños 0.3-0.5mg /Kg cada 5 minutos a necesidad.
  - Midazolam, clonazepam a dosis establecidas.
9. Infusión de potasio a 3mEq/ hora y ajuste de acuerdo a niveles de potasio reportados.
10. En caso de consumo en sobredosis de bupropión o citalopram asintomáticos debe ser monitorizados mínimo tres vidas medias por posibilidad de manifestaciones tardías.
11. En caso de consumo de medicamentos de liberación sostenida se requiere monitoria prolongada.
12. Manejo de soporte y sintomático, seguimiento de acuerdo a comorbilidades y clínica del paciente.
13. No se beneficia de hemodiálisis o hemofiltración por parámetros de farmacocinética.
14. Vigilancia por lo menos 48 horas, si no presenta síntomas o complicaciones.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### Criterios de remisión

- Episodios convulsivos
- Hipotensión a pesar de reanimación volumétrica (mínimo 2000cc)
- Alteración del estado de conciencia Glasgow menor 12 /15
- Potasio menor 3.0 mEq/l

### Criterios de UCI

1. Lactato mayor 2,0 mmol/l
2. Alteración del estado de conciencia Glasgow menor 10/15
3. Hipotensión a pesar de reanimación volumétrica ( mínimo 2000cc)

### Referencias

1. Stork CH. Serotonin Reuptake Inhibitors and Atypical Antidepressants. En: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, , et al. Goldfrank`s Manual of Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York. MacGraw-Hill;2015. p.1773- 1790
2. Judge, BS, Rentmeester LL. Antidepressant Overdose-induced Seizures Neurologic Clinics. 2011; 29(3): 565 – 580. doi: 10.1016/j.ncl.2011.05.003
3. Perza, MN, Schneider LA, Rosini JM. Suspected Tricyclic Antidepressant Overdose Successfully Treated with Lipids. Journal of Emergency Nursing. 2013; 39 (3):296 – 298. doi: 10.1016/j.jen.2013.01.010
4. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 16 de noviembre de 2016]. Citalopram: Drug information. Disponible en: <https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/citalopram-drug-information?source=preview&search=CITALOPRAM&anchor=F151946#F151946>
5. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 16 de noviembre de 2016]. Fluoxetine: Drug information. Disponible en: [https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/fluoxetine-drug-information?source=search\\_result&search=fluoxetina&selectedTitle=1~150](https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/fluoxetine-drug-information?source=search_result&search=fluoxetina&selectedTitle=1~150)
6. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 16 de noviembre de 2016]. Fluvoxamine: Drug information. Disponible en: [https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/fluvoxamine-drug-information?source=search\\_result&search=fluvoxamine&selectedTitle=1~119](https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/fluvoxamine-drug-information?source=search_result&search=fluvoxamine&selectedTitle=1~119)

7. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 9 de noviembre de 2016]. Paroxetine: Drug information. Disponible en: <https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/paroxetine-drug-information?source=preview&search=paroxetina&anchor=F206599#F206599>
8. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health. Lexicomp [Fecha de acceso 9 de noviembre de 2016]. Sertraline: Drug information. Disponible en:[https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/sertraline-drug-information?source=search\\_result&search=sertraline&selectedTitle=1~150](https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/sertraline-drug-information?source=search_result&search=sertraline&selectedTitle=1~150)
9. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 29 de noviembre de 2016]. Bupropion: Drug information. Disponible en:[https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/bupropion-drug-information?source=search\\_result&search=bupropion&selectedTitle=1~150](https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/bupropion-drug-information?source=search_result&search=bupropion&selectedTitle=1~150)
10. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 29 de noviembre de 2016]. Duloxetine: Drug information. Disponible en:[https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/duloxetine-drug-information?source=search\\_result&search=duloxetina&selectedTitle=1~116](https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/duloxetine-drug-information?source=search_result&search=duloxetina&selectedTitle=1~116)
11. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 29 de noviembre de 2016]. Reboxetine: International drug information (concise). Disponible en:<https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/reboxetine-international-drug-information-concise?source=preview&search=reboxetine&anchor=F11821145#F11821145>
12. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 29 de noviembre de 2016]. Mirtazapine: Drug information. Disponible en:[https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/mirtazapine-drug-information?source=search\\_result&search=mirtazapine&selectedTitle=1~116](https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/mirtazapine-drug-information?source=search_result&search=mirtazapine&selectedTitle=1~116)
13. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 29 de noviembre de 2016]. Trazodone: Drug information. Disponible en:[https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/trazodone-drug-information?source=search\\_result&search=trazodone&selectedTitle=1~102](https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/trazodone-drug-information?source=search_result&search=trazodone&selectedTitle=1~102)
14. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 29 de noviembre de 2016]. Venlafaxine: Drug information. Disponible en:[https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/venlafaxine-drug-information?source=search\\_result&search=venlafaxine&selectedTitle=1~150](https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/venlafaxine-drug-information?source=search_result&search=venlafaxine&selectedTitle=1~150)
15. Bunchorntavakul C, Reddy RK. Drug Hepatotoxicity. Newer Agents. Clinics in Liver Disease. 2017; 21(1): 115 – 134. doi: [org/10.1016/j.cld.2016.08.009](https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.009)

## 5.6 Antihistamínicos

**Nayibe Cortés Rodríguez**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica*

*Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo*

*Centro de Investigación, Información y Asesoría en Farmacología y Toxicología Clínica de Boyacá (CITOX-BOY) Tunja, Boyacá.*

### Generalidades

La histamina es una molécula producto de la descarboxilación del aminoácido histamina por la enzima L-histidin descarboxilasa. La histamina interviene en diferentes procesos fisiológicos de ser humano; es considerada como modulador de la respuesta inmune humoral y celular. Los receptores de histamina contribuyen a la regulación de proliferación, diferenciación, hematopoyesis, desarrollo embrionario, regeneración, cicatrización de heridas y como neurotransmisor en el sistema nervioso central, actividad anticonvulsivante y regulación del estado de vigilia, actividad sueño-vigilia, cognición, aprendizaje memoria entre otros<sup>1,2</sup>.

Los antihistamínicos son antagonistas de los receptores  $H_1$ , utilizados desde 1940, para manejo de anafilaxia, rinitis alérgica entre otros. Disponibles en la mayoría de países sin receta médica<sup>3</sup>.

Están descritos cuatro tipos de receptores de histamina  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  y  $H_4$  todos ellos son receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G. Se ha descrito la siguiente distribución:

Los receptores  $H_1$ : sistema nervioso central, corazón, sistema vascular, vías respiratorias, nervios sensoriales, células del músculo liso gastro intestinal, células inmunitario innato y adquirido<sup>4</sup>, médula suprarrenal, control del sueño vigilia, cognición, memoria.

Los receptores  $H_2$ : mucosa gástrica, corazón, pulmones, sistema nervioso central, útero y células inmunes.

Los  $H_3$  en neuronas del sistema nervioso central y periférico, vías respiratorias y tracto gastrointestinal funcionando como retroalimentadores de la histamina, acetil colina, dopamina y serotonina.

Los receptores  $H_4$  localizados en leucocitos, médula ósea, hipocampo, hígado y pulmones<sup>3</sup>.

Los antihistamínicos se clasifican en sedantes y no sedantes.

**Los antihistamínicos sedantes:** son fármacos liposolubles que penetran el sistema nervioso central, algunos de ellos poseen efectos anticolinérgicos, bloquean receptores alfa adrenérgicos, receptores serotoninérgico y canales de sodio.

**Los antihistamínicos no sedantes:** Reemplazados en forma amplia por antihistamínicos sedantes, tienen menos efectos anticolinérgicos, su acción está centrada en receptores H<sub>1</sub> periféricos y en general no penetran fácilmente el sistema nervioso central<sup>1-4</sup>.

## Farmacocinética

**Tabla N° 28. Farmacocinética de los antihistamínicos**

Fármacos	Biodisponibilidad (%)	Vida media (horas)	Unión proteínas (%)	Volumen de distribución (L/kg)	Excreción urinaria (%)	Rango de dosis recomendada día (adultos)
<b>Sedantes</b>						
Clofeniramina	-	6-24	29-37	6-12	-	24mg
Clemastina	40	10-33	-	7-14	42	8 mg
Difenhidramina	42-62	4-18	98	7-20	-	300mg
Hidoxicina	-	7-20	-	16-23	-	200mg
Ketotifen	50	21	75	-	60	*1mg/dosis
Prometazina	25	9-16	93	10-17	-	25mg
<b>No sedantes</b>						
Cetirizina	-	8	93	0.56	70	10mg
Desloratadina	-	27	82-87	-	87	5mg
Fexofenadine	33	14,4	60-70	-	12	120mg
Levocetirizina	-	8-9	91-92	0.4	85.4	5mg
Loratadina	-	8-28	97-99	119	40	10mg
Mizolastine	-	-	-	-	-	10m

\* dosis pediatría<sup>9</sup>. Fuente: Tomada de referencias bibliográficas (6-15).

## Mecanismo de acción y toxicidad

Los antihistamínicos bloquean los receptores de histamina H<sub>1</sub>, en las células efectoras del tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos y tracto respiratorio. También se asocian efectos anticolinérgicos y sedantes de predominio en el grupo 1<sup>3,6-15</sup>.

La prometazina además de sus efectos en los receptores  $H_1$  bloquea los receptores dopaminérgicos mesolímbicos posinápticos en el cerebro, bloquea los receptores alfa y disminuye la liberación de hormonas hipotalámicas e hipofisarias<sup>10</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen del estado de salud previo del paciente.

**pH y Electrolitos:** acidosis metabólica<sup>1</sup>.

**Sistema cardiovascular:** taquicardia sinusal, taquicardias supraventricular, extrasístoles prolongación QT (hidroxicina difenhidramina, clorfenamina, tefenedrina, astemizol), puntas torcidas (hidroxicina), hipertensión arterial, hipotensión<sup>1,3,5-15</sup>.

**Sistema gastro-intestinal:** dolor abdominal, diarrea, xerostomía, náuseas, aumento de apetito, disgeusia o cambio perceptivo del sabor de los alimentos y bebidas (cetirizina), faringitis<sup>1, 6-15</sup>.

**Sistema hematológico:** agranulocitosis, trombocitopenia<sup>6-15</sup>.

**Sistema hepático:** insuficiencia hepática<sup>11</sup>.

**Sistema nervioso central:** alucinaciones, ansiedad, cefalea, confusión, convulsiones episodios psicóticos, fiebre<sup>13</sup>, irritabilidad, temblores, mareos, somnolencia, neuritis, despersonalización, depresión, ideación suicida, alucinaciones<sup>1,6-15</sup>, síntomas de extrapiramidismo relacionado principalmente con prometazina, levotetirizina; en niños se puede presentar excitación paradójica<sup>4</sup>.

**Sistema musculoesquelético:** altralgias, debilidad síndrome neuroléptico maligno<sup>1, 6-15</sup>.

**Sistema pulmonar:** aumento de viscosidad de secreciones bronquiales, depresión respiratoria en niños (prometazina) edema pulmonar en casos muy graves, broncoespasmo<sup>1-3,11</sup>.

**Piel:** extravasación de medicamento relacionado con necrosis<sup>10</sup>.

**Sistema oftálmico:** diplopía<sup>6-15</sup>.

**Sistema urinario:** retención urinaria, rabdomiolisis<sup>1, 6-15</sup>.

## Diagnóstico, ayudas diagnósticas relevantes

Hemoleucograma, electrolitos, función renal, lactato, electrocardiograma, gases arteriales iniciales y controles de acuerdo a la situación de paciente.

## Diagnóstico diferencial

Descartar sustancias depresores del sistema nervioso central. Si hay evidencia de convulsiones o focalización se deben descartar lesiones en el sistema nervioso.

## Tratamiento

1. Medidas de soporte y emergencias; complete ABCD [ver *Guía Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias*].
2. Anamnesis y evaluación del paciente y de la historia de consumo de medicamentos u otras sustancias del paciente (verifique con la familia o acudiente si la condición del paciente no lo permite).
3. Evalúe co-ingestión de acetaminofen por la frecuencia de combinación de medicamentos en el mercado.
4. Determine si se beneficia de lavado gástrico e indicaciones del mismo.
5. Carbón activado a dosis establecidas.
6. Manitol a dosis establecidas.
7. Utilice protector gástrico preferiblemente omeprazol.
8. Utilice metoclopramida a dosis usuales para control de emesis y ondasetron como alternativa terapéutica.
9. En caso hipotensión reanimación volumétrica a 1cc/kg / hora si no hay respuesta luego de 2-3 litros, inicio de soporte vasopresor con noradrenalina y remisión a nivel de mayor complejidad y/o unidad de cuidado intensivo.
10. En caso de convulsiones utilizar benzodiazepinas de acuerdo a disponibilidad.
  - Diazepam: adultos 5-10mg lento diluido cada 10-15 minutos y niños 0.3-0.5mg /Kg cada 5 minutos a necesidad.
11. Infusión de potasio a 3mEq/ hora y ajuste de acuerdo a niveles de potasio reportados.
12. En caso de presentación de arritmias relacionadas con el consumo de difenhidramina ( bloquea canales de sodio), administre bicarbonato de sodio a las mismas dosis recomendada en manejo de antidepresivos tricíclicos [Ver bicarbonato de sodio en *Guía de antídotos*].
13. Manejo de soporte y sintomático, seguimiento de acuerdo a comorbilidades y clínica del paciente.
14. No se beneficia de hemodiálisis o hemofiltración.
15. Vigilancia por lo menos 48 horas, si no presenta síntomas o complicaciones.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica graves.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### Criterios de remisión

- Hipotensión a pesar de reanimación volumétrica ( mínimo 2000cc)
- Alteración del estado de conciencia, Glasgow menor 12 /15
- Potasio menor 3.0 mEq/ l

### Criterios de UCI

1. Lactato mayor 2,0
2. Alteración del estado de conciencia Glasgow menor 10/15
3. Hipotensión a pesar de reanimación volumétrica ( mínimo 2000cc)

### Referencias

1. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128:1130–1150. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.005
2. Church MK, Church DS. Pharmacology of Antihistamines. *Indian Journal of Dermatology*. 2013; 58(3):219-224. doi:10.4103/0019-5154.110832
3. Tomassoni AJ, Weisman RS. Antihistamines and Decongestants En: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS et al. *Goldfrank`s Manual of Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York. MacGraw-Hill; 2011. p.748- 758.
4. Fitzsimons R, van der Poel L-A, Thornhill W, et al. Antihistamine use in children *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100:122–131. doi:10.1136/archdischild-2013-304446
5. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [Fecha de acceso 9 de noviembre de 2016]. Chlorpheniramine: Drug information. Disponible en: <https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/chlorpheniramine-drug-information?source=pre-view&search=chlorphenamine&anchor=F149968#F149968>
6. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [Fecha de acceso 9 de noviembre de 2016]. Clemastine: Drug information. Disponible en: [https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/clemastine-drug-information?source=search\\_result&search=clemastine&selectedTitle=1~9](https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/clemastine-drug-information?source=search_result&search=clemastine&selectedTitle=1~9)
7. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [Fecha de acceso 10 de noviembre de 2016]. Diphenhydramine



- (systemic): Drug information. Disponible en: <https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/diphenhydramine-systemic-drug-information?source=preview&search=diphenhydramine&anchor=F8082131#F8082131>
8. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 10 de noviembre de 2016]. Hydroxyzine: Drug information. Disponible en: [https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/hydroxyzine-drug-information?source=search\\_result&search=hidroxizina&selectedTitle=1~67](https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/hydroxyzine-drug-information?source=search_result&search=hidroxizina&selectedTitle=1~67)
  9. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 10 de noviembre de 2016]. Ketotifen (systemic): Drug information. Disponible en: <https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/ketotifen-systemic-drug-information?source=preview&search=ketotifeno&anchor=F13243979#F13243979>
  10. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 10 de noviembre de 2016]. Promethazine: Drug information. Disponible en: <https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/promethazine-drug-information?source=preview&search=prometazin&anchor=F214085#F214085>
  11. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 16 de noviembre de 2016 Cetirizine: Drug information. Disponible en: <https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/cetirizine-drug-information?source=preview&search=cetirizine&anchor=F148761#F148761>
  12. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 16 de noviembre de 2016 Desloratadine: Drug information. Disponible en [https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/desloratadine-drug-information?source=search\\_result&search=desloratadine&selectedTitle=1~22](https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/desloratadine-drug-information?source=search_result&search=desloratadine&selectedTitle=1~22)
  13. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 16 de noviembre de 2016 Fexofenadine: Drug information. Disponible en <https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/fexofenadine-drug-information?source=preview&search=fexofenadine&anchor=F171099#F171099>
  14. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 16 de noviembre de 2016 Levocetirizine: Drug information. Disponible en [https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/levocetirizine-drug-information?source=search\\_result&search=levocetirizine&selectedTitle=1~24](https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/levocetirizine-drug-information?source=search_result&search=levocetirizine&selectedTitle=1~24)
  15. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 16 de noviembre de 2016 Loratadine: Drug information. Disponible en [https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/loratadine-drug-information?source=search\\_result&search=loratadine&selectedTitle=1~69](https://www-uptodate-com.ezproxy.umng.edu.co:2518/contents/loratadine-drug-information?source=search_result&search=loratadine&selectedTitle=1~69)

## 5.7 Antipsicóticos

**Vania Chica Londoño**

*Medica Especialista en Toxicología Clínica Universidad de Antioquia, Medellín  
Médica del Instituto Psicoeducativo de Colombia -Ipsicol-, Medellín  
Miembro del Comité Académico de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana -ATCC-*

### Generalidades

Los antipsicóticos son un amplio grupo de medicamentos utilizados principalmente en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, además de ser útiles como tranquilizantes.

Desde el punto de vista farmacológico se pueden dividir en 3 grupos; clásicamente como típicos y atípicos, o de primera y segunda generación, diferenciados principalmente por su afinidad hacia los receptores dopaminérgicos, caracterizándose los antipsicóticos atípicos por poseer menor afinidad y por ende generar menores efectos adversos extra piramidales a dosis terapéuticas. El aripiprazol es un antipsicótico prototipo de tercera generación (o misceláneos) estos difieren en el mecanismo de acción o estructura química, al igual que los antipsicóticos de segunda generación también poseen pocos efectos adversos extra piramidales y representan mayor impacto negativo en el perfil lipídico y la glicemia a dosis recomendadas; ver **Tabla N° 29**.

En el 2010, el Centro de Control de Intoxicaciones de Estados Unidos reportó alrededor de 43.000 casos de intoxicación con antipsicóticos atípicos, incluyendo las sobredosis mixtas con otros medicamentos o con alcohol. Si bien la mortalidad secundaria a intoxicación por antipsicóticos ha disminuido a medida que los antiguos antipsicóticos están menos implicados, sigue siendo un problema importante. En Colombia se desconoce la incidencia real del problema<sup>1, 2, 3,4</sup>.

### Toxicocinética

Las propiedades farmacocinéticas y toxicocinéticas son similares en la mayoría de los antipsicóticos, independiente de su grupo químico. Son lipofílicos, tienen alto volumen de distribución y se absorben bien desde el tracto gastrointestinal, aunque esta se puede retrasar por el efecto anticolinérgico. El pico de concentración sanguínea se alcanza entre dos y tres horas después de la ingestión de concentraciones terapéuticas, pero demora más tiempo en el caso de sobredosis. Los antipsicóticos son eliminados principalmente por vía hepática, son sustrato del complejo enzimático citocromo P450 especialmente la CYP2D6, la eliminación renal juega un papel minoritario. Los medicamentos que inhiben la CYP 2D6 prolongan el tiempo de eliminación de los antipsicóticos. La clozapina es específicamente metabolizada por la CYP 1A2<sup>4,5</sup>.

**Tabla N° 29. Generalidades de antipsicóticos comúnmente comercializados en Colombia**

Antipsicóticos	Grupo	Nombre comercial	Presentación	Dosis terapéutica mg/día (adultos)
Primera Generación	<b>Butirofenonas</b>			
	Haloperidol	Haldol	tab: 5 mg; Amp: 5 mg/ml, sln. oral 2mg/ml. Dep 50, 100 mg	1-20
	<b>Fenotiazinas</b>			
	Levomepromazina	Sinogán	tab 25 mg, sln 4%, Amp. 25 y 40 mg	25-150
	Clorpromazina	Largactil	tab 25, 50 y 100 mg, sln 2,5%, Amp 25 mg	100-800
	Pipotiazina	Piportil	Dep 25 y 100mg	25-250 (o Dep mensual)
	Tioridazina	Terod, Meleril	tab 25mg, Retard 200 mg, sln 0.2%	200-800
Segunda generación	<b>Benzamidas</b>			
	Sulpiride	Equilid	tab 25 mg, Amp 25mg	200-1200
	<b>Benzepinas</b>			
	Clozapina	Leponex	tab 25 y 100 mg	50-900
	Olanzapina	Zyprexa	tab 5 y 10 mg	5-20
	Quetiapina	Seroquel	tab 25, 50, 100, 200 y 300 mg	150-750
Tercera Generación	<b>Indoles</b>			
	Risperidona	Risperdal	tab 0.5, 1, 2 y 3 mg, sln. oral 1mg/ml	2-16
	Ziprasidona	Zeldox	tab 20, 40 y 80 mg, Amp 20 mg	40-160
	Aripiprazol	Abilify	tab 5, 10, y 15 mg	10-30
	Paliperidona	Invega	Retard 3, 6, 9 y 12 mg, Dep 25, 50, 75, 100 y 150 mg	3-12 (o Dep mensual)
	Asenapina	Saphris	Sublinguales 5 y 10 mg	5-20

Abreviaturas: tab: tableta; Amp: ampolla; sln: solución; Dep: depósito (hace alusión a la presentación de depósito intramuscular).

## Mecanismo de acción

Si bien no todos los efectos farmacodinámicos de los antipsicóticos tienen un objetivo terapéutico, no se pueden pasar por alto ya que de estos se derivan los principales efectos adversos. En la figura N° 5 se observan detalladamente las características de los principales antipsicóticos usados en clínica.

## Receptores de dopamina

Los antipsicóticos son antagonistas de los receptores dopaminérgicos, los antipsicóticos típicos tienen afinidad por los receptores D1 y D2, mientras que los antipsicóticos atípicos tienen mayor afinidad por los receptores D1. El antago-

nismo dopaminérgico es responsable de la mejoría de los síntomas positivos de la esquizofrenia<sup>2</sup>.

### Receptores serotoninérgicos

Poseen efectos sobre el sistema serotoninérgico, especialmente los antipsicóticos atípicos, ya que son antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, y agonistas parciales sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>3</sub>. El efecto sobre el sistema serotoninérgico disminuye los síntomas negativos de la esquizofrenia. También antagonizan los receptores 5HT<sub>4</sub>, 5HT<sub>6</sub> y 5HT<sub>7</sub><sup>4, 6</sup>.

### Receptores de histamina

Los antipsicóticos poseen efecto antagonista sobre los receptores H<sub>1</sub>, traduciéndose efectos sedantes y aumento de peso<sup>2,7</sup>.

### Receptores alfa adrenérgicos

Los antipsicóticos son antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1, lo que genera vasodilatación del lecho arterial y secundariamente hipotensión, taquicardia refleja y ortostatismo<sup>7,8</sup>.

### Receptores colinérgicos

Bloquean los receptores M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub>, por lo que se pueden encontrar efectos clínicos anticolinérgicos. Son agonistas o agonistas parciales de los receptores nicotínicos de acetilcolina alfa 2, y agonistas de los receptores alfa4-beta2<sup>6,7</sup>.

### Canales iónicos

Los antipsicóticos inhiben los canales lentos de sodio igual que los anti arrítmicos del grupo 1C, los canales de potasio rectificadores tardíos IK<sub>1</sub>, y los canales de calcio tipo L o de alto voltaje<sup>8</sup>.

### Sistema glutamatérgico

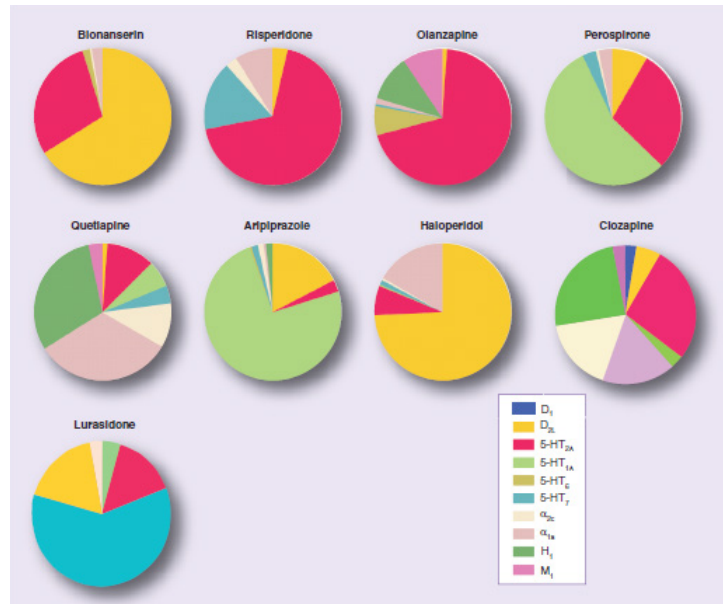
Los antipsicóticos se comportan como antagonistas de los receptores NMDA y AMPA, implicados en la mejoría de la cognición<sup>6</sup>.

## Manifestaciones clínicas de la intoxicación

La toxicidad asociada a los antipsicóticos envuelve principalmente signos y síntomas neurológicos y cardiovasculares, al mismo tiempo de que estos se convierten en la causa de muerte. La intoxicación puede ser secundaria a

intento suicida, o accidental principalmente en niños, además los antipsicóticos son usados alrededor del mundo con fines delictivos de forma similar a la burundanga<sup>1, 10</sup>.

**Figura N° 5. Afinidad de los antipsicóticos a diferentes receptores y canales**



Tomado de: Sumiyoshi T. Possible dose-side effect relationship of antipsychotic drugs: relevance to cognitive function in schizophrenia. Expert Rev Clin Pharmacol. 2008 Nov;1(6):791-802. Referencia 9.

**Manifestaciones neurológicas:** estas son proporcionales a la dosis ingerida, grandes cantidades pueden generar depresión profunda del sistema nervioso central, incluyendo depresión respiratoria, pérdida de los reflejos de la vía aérea y coma. La disminución del umbral convulsivo y la aparición de convulsiones especialmente tonicoclónicas generalizadas se ha asociado a la sobredosis de antipsicóticos, especialmente a loxapina, y clozapina. Puede haber confusión, agitación y alucinaciones, incluso configurándose como un delirium de larga evolución especialmente con la olanzapina, quetiapina y clozapina ya que son inhibidores muscarínicos potentes del receptor M<sub>1</sub>. Entre los signos que suelen aparecer son la miosis explicada también por el efecto anticolinérgico, o midriasis explicada por el antagonismo de los receptores alfa.

Cuando existe sobredosis o intoxicación el riesgo de manifestaciones neurológicas extra piramidales es igual para los antipsicóticos típicos y atípicos; los síndromes agudos como la acatisia, distonía aguda y síndrome neuroléptico maligno suelen ser reversibles, mientras que los síndromes tardíos o irreversibles como la disquinesia o el parkinsonismo son improbables que aparezcan con una

sobredosis aguda. Las distonías pueden ser comunes tras sobredosis aguda de antipsicóticos<sup>1,4,11,12</sup>.

**Manifestaciones cardiovasculares:** las manifestaciones cardiovasculares más comunes y características de la intoxicación son la taquicardia sinusal y la hipotensión; la hipotensión está relacionada con el antagonismo de los receptores alfa uno, la taquicardia es secundaria a la vasodilatación y al efecto anticolinérgico. La inhibición de los canales de sodio puede evidenciarse electrocardiográficamente cuando hay un patrón de bloqueo de rama derecha, con S en DI y R en aVR y prolongación del complejo QRS. La prolongación del QT consecuencia de inhibición de los canales de potasio rectificadores tardíos, es muy común y genera predisposición a la aparición de cualquier tipo de arritmia ventricular, especialmente la arritmia de puntas torcidas; otro cambio electrocardiográfico es la elevación de la onda T. Se ha descrito miocarditis tras la intoxicación aguda con clozapina y haloperidol. Las manifestaciones cardiovasculares se han descrito muy comúnmente con la tioridazina<sup>8,13,14,15</sup>.

**Manifestaciones gastrointestinales:** el vómito y la diarrea han sido descritos, así como la ausencia de peristaltismo en el contexto de las manifestaciones anticolinérgicas. A pesar de las manifestaciones anticolinérgicas se ha reportado sialorrea en la intoxicación con clozapina<sup>1</sup>.

**Otros síntomas:** pueden ser encontrados múltiples signos anticolinérgicos como rubicundez facial, sequedad de mucosas y piel, priapismo y retención urinaria<sup>1,4</sup>.

**Síndrome neuroléptico maligno:** aunque es raro en la sobredosis, nunca debe pasarse por alto ya que es una causa importante de mortalidad. Las manifestaciones clínicas a tener en cuenta son los cambios en el estado de conciencia que pueden ser fluctuantes e incluso moverse en el espectro de la agitación, o confusión y letargia hasta el coma, las manifestaciones musculares pueden ser rigidez e hipertonía hasta movimientos tonicoclónicas (secundarios a convulsiones tonicoclónicas generalizadas) o puede encontrarse solo rueda dentada. Aparecen manifestaciones de disautonomía como hipertensión o hipotensión, bradicardia o taquicardia, hipertermia o hipotermia, y diaforesis. Existe alto riesgo de rabdomiólisis y falla renal<sup>1, 16,17</sup>.

## Diagnóstico y ayudas diagnósticas

La intoxicación por antipsicóticos siempre debe sospecharse en un paciente con antecedente de enfermedad psiquiátrica y cuadro clínico de causa desconocida, teniendo en cuenta que la coingesta con otros medicamentos también psiquiátricos, o con alcohol es alta.

Los paraclínicos a realizar serán casi siempre determinados por la gravedad del cuadro. No existe en nuestro medio pruebas de fácil disponibilidad para la detección de los antipsicóticos, por lo que no es práctico y no debe retrasar la atención del paciente.

**Electrocardiograma:** aún en los pacientes asintomáticos siempre debe obtenerse un electrocardiograma, para buscar indicios de inhibición de los canales de sodio como prolongación del QRS, patrón de bloqueo de rama derecha, con S en DI y R en aVR; prolongación del QT o presencia de arritmias cardiacas<sup>13,14</sup>.

**Química sanguínea:** es recomendable medir la función renal, hepática, el estado ácido base e hidroelectrolítico, así como la creatinfosfoquinasa para valorar la posible presencia de rabdomiólisis. La medida de la glicemia puede descartar una hipoglicemia como causa importante de convulsiones<sup>1,2</sup>.

**Rayos X de tórax:** los pacientes con depresión del estado de conciencia, depresión respiratoria, delirium agitado o hipotensión, deberían ser evaluados con rayos X de tórax para valorar una posible broncoaspiración<sup>4,5</sup>.

## Tratamiento

No existe tratamiento antidotal específico y en caso de manifestaciones graves de la intoxicación, el tratamiento se debe enfocar al soporte del paciente.

**ABC:** siempre es fundamental la evaluación de la vía aérea, y el estado hemodinámico, así como la consecución de los accesos venosos y el tratamiento con líquidos endovenosos al inicio de la atención<sup>1,2,5</sup>.

**Descontaminación:** en el transcurso de la primera hora de ingestión deben realizarse las medidas de descontaminación incluyendo el lavado gástrico y la utilización del carbón activado. En todo paciente con alteración del estado de conciencia y pérdida de los reflejos protectores de la vía aérea debe protegerse ésta antes de iniciar con la descontaminación. Dado que la paliperidona es de liberación retardada se puede considerar la irrigación intestinal total con polietilenglicol<sup>2,4</sup>.

**Manifestaciones cardiovasculares:** la aparición de taquicardia sinusal no requiere tratamiento, la presencia de hipotensión inicial debe tratarse con fluidoterapia, la respuesta es rápida y satisfactoria, en caso de que no exista respuesta se recomienda la utilización de soporte vasopresor, especialmente con noradrenalina o etilefrina que se prefieren sobre la dopamina y adrenalina, por poseer mayor actividad agonista alfa que beta. Se deben corregir siempre los trastornos hidroelectrolíticos principalmente de potasio y magnesio. En caso de prolongación del QT se recomienda el monitoreo cardiaco y el tratamiento

con sulfato de magnesio 2-4 mg. Si hay arritmias de puntas torcidas de igual forma se usa el sulfato de magnesio y el tratamiento con desfibrilación. Cuando existen indicios al electrocardiograma de inhibición de los canales de sodio como prolongación del QRS, patrón de bloqueo de rama derecha, con S en DI y R en aVR o la presencia de arritmias cardiacas, se recomienda como primera línea de tratamiento el bicarbonato de sodio, a dosis de 1-2 mEq/Kg de forma intravenosa directa y rápida. En caso de arritmia se pueden repetir los bolos hasta obtener un PH de 7,55 (ver capítulo de Antídotos).

Si no hay respuesta en el contexto de una arritmia ventricular se puede utilizar la lidocaína, pues a pesar de ser inhibidor de los canales de sodio, la desunión de los mismos es muy rápida, otros antiarrítmicos incluyendo la amiodarona pueden empeorar el cuadro<sup>5,13,14</sup>.

**Manifestaciones neurológicas:** aunque las convulsiones tonicoclónicas generalizadas no son comunes, en caso de aparición se utilizan las benzodiazepinas como primera línea de tratamiento, los barbitúricos, el propofol o la anestesia general se usan en casos refractarios. No se recomienda el uso de medicamentos antiepilépticos especialmente inhibidores de canales iónicos. En el contexto de distonía aguda tras una sobredosis se recomienda el tratamiento con benzodiazepina, o biperideno 5 mg intravenoso (hasta 3 dosis cada media hora, en niños 0.04 mg/kg dosis), ya que el uso de difenhidramina agrava las manifestaciones anticolinérgicas. Se ha reportado la utilización de fisostigmina en el tratamiento del delirium resistente a otras medidas, a dosis de 1-2 mg intravenoso lento, teniendo en cuenta las contraindicaciones; retraso en la conducción intraventricular, bloqueo atrioventricular, o cualquier tipo de arritmia, historia de convulsiones, coingesta con otros tóxicos (especialmente antidepressivos tricíclicos) y broncoespasmo. No se recomienda el uso de otros medicamentos inhibidores de la acetilcolinesterasa ya que no cruzan la barrera hematoencefálica. El tratamiento de elección en la acatisia son también las benzodiazepinas. El tratamiento del síndrome neuroléptico maligno se basa en el soporte del paciente, con la utilización de medidas externas de enfriamiento y tratamiento con benzodiazepinas. Dependiendo de la gravedad del cuadro se puede considerar la bromocriptina que es agonista de los receptores dopaminérgicos, a dosis de 2,5-10 mg cada 8 horas por vía oral o sonda nasogástrica, dantroleno (disminuye la rigidez muscular) 50-100 mg cada 8 horas, e incluso relajantes musculares<sup>2,4,5</sup>.

**Emulsiones lipídicas:** la evidencia actual se basa en estudios animales y reportes de casos, principalmente en intoxicación con quetiapina; se puede considerar su uso en caso de intoxicación con antipsicóticos con mayores características liposolubles como quetiapina, olanzapina y clozapina, con manifestaciones cardiovasculares o neurológicas graves, o intraparo. Se administra un bolo de emulsiones lipídicas al 20% bolo inicial de 1,5cc/Kg (peso masa magra muscular),



para ser administrados en 1-2 minutos y continuar infusión de 15 ml/kg/h. En caso de estado hemodinámico inestable persistente se pueden administrar dos bolos adicionales con intervalos de 5 minutos y aumentar infusión a 30 ml/kg/h. La máxima dosis recomendada es de 10-12ml/kg dentro de los primeros 30 minutos<sup>2,18</sup>.

## Seguimiento

Dado que los síntomas de la intoxicación por antipsicóticos aparecen hasta tres o más horas después de la ingestión, nunca debe darse de alta a los pacientes asintomáticos de forma precipitada. Cuando se ingieren medicamentos retard como la paliperidona, el tiempo de aparición de síntomas es mucho más prolongado por lo que se recomienda monitoreo estrecho a estos pacientes aun en ausencia de síntomas iniciales. No se han descrito síndromes tardíos post intoxicación aguda, diferente al escenario del paciente con tratamiento crónico, por lo que si el paciente de base ya estaba medicado con el antipsicótico, debe continuar con el seguimiento recomendado para detección de los efectos adversos a largo plazo.

## Criterios de hospitalización en UCI

Todo paciente con manifestaciones cardiovasculares y neurológicas graves debe ingresar a Unidad de Cuidado Intensivo para tratamiento de soporte y vigilancia estrecha.

## Criterios de remisión

Todo paciente con manifestaciones graves de la intoxicación (arritmias cardiacas, convulsiones, alteración del estado de conciencia, depresión respiratoria, y sospecha de síndrome neuroléptico maligno), una vez intervenido y estabilizado, debe ser remitido a un nivel de mayor complejidad para ser valorado por el médico especialista en Toxicología Clínica para realizar el adecuado tratamiento. Todo paciente intoxicado por antipsicóticos en el contexto de un intento de suicidio siempre deberá ser evaluado por médico especialista en Psiquiatría.

**Tabla N° 30. Resumen tratamiento y medidas de soporte en la intoxicación por antipsicóticos**

Manifestaciones cardiovasculares	Adulto	Niño
1 Taquicardia sinusal	No requiere tratamiento	No requiere tratamiento
2 Hipotension	Líquidos endovenosos Noradrenalina3: 0,05-1 µg/Kg/min	Noradrenalina ***: 0,05-1 µg/Kg/min

<b>Manifestaciones cardiovasculares</b>	<b>Adulto</b>	<b>Niño</b>
3 Cambios al EKG <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolongación QT</li> <li>• Inhibición de canales de sodio*</li> <li>• Arritmias ventriculares**</li> <li>• Puntas torcidas</li> </ul>	Sulfato de magnesio: 2-4 g IV diluidos en 50-100 ml de DAD Bicarbonato de sodio: 1-2 mEq/kg dosis, IV directo y rápido Bicarbonato de sodio primera línea. Lidocaína: 1-2 mg/kg Sulfato de magnesio y desfibrilación	Bolo 25-50 mg/Kg dosis (lento) Diluir en volumen según peso Bicarbonato de sodio: 1-2 mEq/kg dosis, IV directo y rápido Bicarbonato de sodio primera línea. Lidocaína: 1-2 mg/kg Sulfato de magnesio y desfibrilación
<b>Manifestaciones neurológicas</b>	<b>Adulto</b>	<b>Niño</b>
1 Convulsiones	Benzodiazepinas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diazepam 5-10 mg IV cada 5 min Dosis máxima: 3 mg/kg en 24 horas</li> <li>• Midazolam Bolo: 2-5 mg IV, se puede repetir 3 veces. Infusión 0,05-0,5 mg/kg/h Considerar barbitúricos, propofol incluso anestesia general</li> </ul>	Benzodiazepinas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diazepam 0,2-0,5 mg/kg dosis, cada 5 min. Dosis máxima: 3 mg/kg en 24 horas</li> <li>• Midazolam Bolo: 0,15-0,25 mg IV lento, se puede repetir 3 veces Considerar barbitúricos, propofol incluso anestesia general</li> </ul>
2 Distonías	Benzodiazepinas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biperideno: 5 mg IV cada 30 minutos, máximo, 3 dosis</li> </ul>	Benzodiazepinas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biperideno: 0,04 mg/kg dosis IV cada 30 minutos, máximo 3 dosis.</li> </ul>
3 Acatisia	Benzodiazepinas	Benzodiazepinas
4 Síndrome neuroléptico maligno	Medidas de enfriamiento, benzodiazepinas. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bromocriptina: 2,5-10 mg cada 8 horas VO o SNG</li> <li>• Dantroleno: 50-100 mg cada 8 horas VO o SNG</li> </ul> Considerar Relajantes muscular	Medidas de enfriamiento, benzodiazepinas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bromocriptina: 1.5 mg cada 8 horas VO o SNG</li> <li>• Dantroleno: 3 mg/Kg día, repartido en 3 dosis. VO o SNG</li> </ul> Considerar relajantes musculares

\*: Prolongación del QRS, patrón de bloqueo de rama derecha, con S en DI y R en aVR. \*\*: Diferentes a puntas torcidas. \*\*\*: No es necesario en caso de respuesta con los líquidos endovenosos. Abreviaturas: Kg: kilogramo; min: minuto; g: gramo; mg: miligramos; ug: microgramos; IV: intravenoso DAD: dextrosa en agua destilada al 5%; ml: mililitro; mEq: miliequivalente; VO: vía oral; SNG: sonda nasogástrica.

## Referencias

1. Pickford M. Antipsychotic drug overdose. Emergency nurse. February 2000; Vol 7(9):17-22.
2. Minns AB, Clark RF . Toxicology and overdose of atypical antipsychotics. J Emerg Med. 2012 Nov;43(5):906-13.
3. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C, Altamura AC. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. EXCLI J. 2014; 13: 1163–1191. Published online 2014 Oct 13.
4. Levine M, Ruha AM. Overdose of atypical antipsychotics: Clinical presentation, mechanisms of toxicity and management. CNS Drugs. 2012 Jul 1;26(7):601-11.
5. Juurlink DN. Antipsychotics. En: Nelson L.S, Lewin N.A, Howland M.A, Hoffman RS. Goldfrank L.R, Flomenbaum N.E. Goldfrank's toxicologic emergencies. McGrawHill 9ed. 2011. p. 1003-1015.
6. Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. Mol Psychiatry. 2012 Dec;17(12):1206-27.
7. Goldstein J,M. Atypical antipsychotic drugs: beyond acute psychosis, new directions. Emerging Drugs Volume 4, Issue 1, 1999. pages 127-151.
8. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. Drug Saf. 2000 Sep;23(3):215-28.
9. Sumiyoshi T. Possible dose-side effect relationship of antipsychotic drugs: relevance to cognitive function in schizophrenia. Expert Rev Clin Pharmacol. 2008 Nov;1(6):791-802.
10. Bechtel LK, Holstege CP.Criminal poisoning: drug-facilitated sexual assault. Emerg Med Clin North Am. 2007 May; 25(2):499-525.
11. Rhyee SH, Pedapati EV, Thompson J. Prolonged delirium after quetiapine overdose. Pediatr Emerg Care. 2010 Oct;26(10):754-6
12. Ballesteros S, Martínez MA, Ballesteros MA, de la Torre CS, Rodríguez Borregán JC. severe case of olanzapine overdose with analytical data-Clin Toxicol (Phila). 2007 May;45(4):412-5.
13. Tan HH, Hoppe J, Heard K. A systematic review of cardiovascular effects after atypical antipsychotic medication overdose. Am J Emerg Med. 2009 Jun;27(5):607-16.
14. Bhatia MS, Gupta R, Dhawan J. Myocarditis after overdose of conventional antipsychotics. World J Biol Psychiatry. 2009;10(4 Pt 2):606-8.
15. Berling I, Isbister GK. Prolonged QT Risk Assessment in Antipsychotic Overdose Using the QT Nomogram. Ann Emerg Med. 2015 Aug;66(2):154-64.
16. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, Innamorati M, Pompili M, Amore M. Second generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: systematic review and case report analysis.. Drugs R D. 2015 Mar;15(1):45-62.

17. Morris E, Green D, Graudins A. Neuroleptic malignant syndrome developing after acute overdose with olanzapine and chlorpromazine. *J Med Toxicol.* 2009 Mar;5(1):27-31
18. Bartos M, Knudsen K. Use of intravenous lipid emulsion in the resuscitation of a patient with cardiovascular collapse after a severe overdose of quetiapine. *Clin Toxicol (Phila).* 2013 Jul;51(6):501-4.

## 5.8 Betabloqueadores

### **Fabio de Jesús Alzate García**

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia  
Especialista en Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia  
Toxicólogo Clínico Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Toxicólogo Clínico Laboratorio de Toxicología Secretaria de Movilidad de Medellín  
Miembro de la Junta directiva de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana-ATCC

### **Jorge Alonso Marín Cárdenas**

Médico especialista en Toxicología Clínica  
Toxicólogo Clínico Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Toxicólogo Clínico Laboratorio de Toxicología Secretaria de Movilidad de Medellín  
Docente de Farmacología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín  
Docente de Farmacología y toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Presidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –

### **María Gabriela García Orjuela**

Médica y Cirujana. Universidad Pontificia Bolivariana.  
Residente de tercer año de Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia.  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana.

## Generalidades

Dentro del sistema adrenérgico se encuentran los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, los cuales se dividen en tres subtipos:  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , y  $\beta_3$ <sup>1,2</sup>. En el corazón aproximadamente el 80% de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos son tipo  $\beta_1$ , y el 20% restante son  $\beta_2$ . Los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos cardiacos tienen efecto inotrópico positivo y los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos cardiacos tienen igualmente efecto inotrópico positivo, así como efecto sobre la relajación y sobre la velocidad de conducción. Por su parte, los receptores  $\beta_2$ -periféricos tienen otros efectos como son la relajación del músculo liso arteriolar, broncodilatación, inhibición de la degranulación de los mastocitos, inhibición las contracciones uterinas durante el tercer trimestre de embarazo, aumento de la secreción de insulina, aumento de la glucogenólisis muscular y gluconeogénesis hepáticas<sup>1</sup>. Los receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos han sido menos estudiados, se localizan principalmente en el tejido adiposo, donde principalmente tienen un efecto de lipólisis, aunque también se han encontrado en el corazón y tracto gastrointestinal<sup>2,3</sup>.

## Mecanismo de acción

Los  $\beta$ -bloqueadores antagonizan de manera competitiva los efectos de las catecolaminas a nivel de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, disminuyendo su efecto cronotrópico e inotrópico<sup>1,2,4</sup>. Además, en el corazón inhiben la presencia de marcapasos ectópicos y disminuyen la conducción a través del nodo sinoatrial y auriculoventricular<sup>1</sup>.

Los  $\beta$ -bloqueadores se han utilizado principalmente para el manejo de la hipertensión arterial, enfermedad cardiaca isquémica, falla cardiaca, y algunas arritmias<sup>2</sup>.

## Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de los  $\beta$ -bloqueadores dependen básicamente de su liposolubilidad, siendo el propranolol el más liposoluble y el atenolol el más hidrosoluble<sup>1,2,3</sup>.

La biodisponibilidad oral es variable dependiendo del betabloqueador, siendo de 25% para propranolol, 100% para pindolol y penbutolol. Igualmente, el volumen de distribución varía desde 1L/kg para atenolol y hasta más de 100 L/kg para carvedilol<sup>1,2</sup>.

Los  $\beta$ -bloqueadores altamente liposolubles tienen una alta unión a proteínas plasmáticas y son pobremente excretados por vía renal, requiriendo metabolismo hepático previamente. Por el contrario, los  $\beta$ -bloqueadores hidrosolubles son lentamente absorbidos, se unen pobremente a las proteínas plasmáticas y son eliminados por vía renal<sup>1</sup>. La excepción a esto es el esmolol, quien, a pesar de ser hidrosoluble, es rápidamente metabolizado por las esterasas eritrocitarias con una vida media aproximada de 8 minutos<sup>2</sup>.

Además de diferenciarse según sus propiedades farmacocinéticas, los  $\beta$ -bloqueadores también se diferencian por otras propiedades específicas:

**Selectividad  $\beta_1$ -adrenérgica:** entre los  $\beta$ -bloqueadores más selectivos se encuentran acebutolol, atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol. La principal ventaja de la selectividad  $\beta_1$  está relacionada con menor frecuencia de efectos periféricos, principalmente en pacientes con hiperreactividad de las vías aéreas, diabetes mellitus y enfermedad arterial periférica<sup>1,2</sup>.

Algunos tienen propiedades de estabilización de membrana, como es el caso de acebutolol, propranolol, y carvedilol, relacionándose con la capacidad de inhibir canales rápidos de sodio, la cual es principalmente importante en dosis tóxicas<sup>1,2</sup>.

**Actividad simpaticomimética intrínseca:** se incluyen acebutolol, pindolol. Se refiere al efecto agonista parcial sobre los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, lo que hace que estos medicamentos no produzcan bradicardia profunda<sup>1,2</sup>.

**Bloqueo de canales de potasio:** principalmente acebutolol y sotalol. El sotalol es particularmente único, debido a su capacidad de bloquear los canales lentos rectificadores de potasio responsables de la repolarización<sup>1,2</sup>.

Vasodilatación: esta propiedad la poseen principalmente carvedilol, labetalol, nebivolol. Tanto labetalol como carvedilol tienen antagonismo sobre los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos. Este último a su vez posee efecto bloqueador de canales de calcio, por el cual también produce vasodilatación. El nebivolol es un  $\beta$ -bloqueador  $\beta_1$  selectivo pero con la capacidad de producir vasodilatación a través de la estimulación de liberación de óxido nítrico<sup>1,2</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Luego de una sobredosis los síntomas inician rápidamente, generalmente a las pocas horas de la ingestión, y en general, suele perderse la cardio selectividad de los betabloqueadores, por lo que puede presentarse el choque y otras manifestaciones como hipotensión, bradicardia, broncoespasmo e hipoglucemia, sin importar el betabloqueador implicado en la intoxicación<sup>1,2</sup>.

En general se considera que la sobredosis de los betabloqueadores en personas sanas es benigna, siendo asintomáticos casi un tercio de los casos, e inclusive sin producir toxicidad significativa en niños<sup>1</sup>. Sin embargo, se puede presentar toxicidad importante principalmente con los betabloqueadores que tienen propiedades estabilizadoras de membrana, por el riesgo de bloqueo de canales de sodio, y en pacientes con condiciones preexistentes como son disfunción de nodo sinusal, trastorno de la conducción auriculoventricular, y falla cardiaca<sup>1,3</sup>.

La hipoglucemia suele presentarse más en niños, siendo rara en adultos, así como broncoespasmo e hipercalemia tampoco son tan frecuentes<sup>1</sup>.

El riesgo de toxicidad grave radica en la coingesta de otros medicamentos principalmente vasoactivos, los cuales pueden producir igualmente vasodilatación periférica, bradicardia o inotropismo negativo<sup>1</sup>.

El propranolol especialmente produce hipoglucemia, hipotensión, bradicardia, convulsiones, coma y arritmias cardiacas relacionadas con su liposolubilidad y mecanismo de acción. En el electrocardiograma puede producir un patrón similar al de Brugada (Bloqueo de rama derecha, elevación persistente del segmento ST)<sup>1,3</sup>.

En el caso del sotalol, por su capacidad de bloqueo de canales de potasio, puede producirse prolongación del QTc, hipotensión, bradicardia y asistolia<sup>1</sup>.

## Diagnóstico

Se recomienda realizar a todos los pacientes un electrocardiograma de 12 derivadas, así como monitorización cardiaca continua. Vigilar glucemia por el riesgo de hipoglucemia. Rayos X de tórax si el paciente tiene riesgo de desarrollar

falla cardiaca congestiva. Además, medición de función tiroidea, electrolitos, función renal, enzimas cardiacas. Desafortunadamente en Colombia, como en otros países, no se cuenta con la disponibilidad de medición de niveles de beta bloqueadores en los servicios de urgencias<sup>1,4</sup>.

El cuadro clínico es similar a la intoxicación por calcioantagonistas, una forma para tratar de diferenciarlos es que en la intoxicación aguda por calcioantagonistas se tiende a presentar hiperglicemia y en la intoxicación aguda por betabloqueadores hipoglicemia. Esto es importante porque en el tratamiento de la intoxicación por calcioantagonistas prima la aplicación del calcio sobre el glucagón y en la intoxicación por betabloqueadores prima el glucagón sobre el calcio.

## Tratamiento

### Medidas de soporte

En personas en quienes se sospecha ingesta de grandes cantidades, se recomienda la realización de medidas de descontaminación como es el lavado gástrico y la administración de carbón activado cuando ha transcurrido menos de una hora de la ingesta<sup>4</sup>. Por el riesgo de empeoramiento de bradicardia, en este caso se recomienda la premedicación con atropina<sup>1</sup>. La irrigación intestinal con polietilenglicol se recomienda principalmente para los pacientes con ingestión de presentaciones de liberación sostenida (ver capítulo Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias)<sup>1,4</sup>.

El manejo inicial de este tipo de intoxicación es de soporte<sup>4</sup>. Se debe vigilar y mantener despejada la vía aérea con adecuada ventilación, intubando al paciente en caso de paro cardiorespiratorio o Glasgow menor o igual a 8. Se sugiere previo a intubación orotraqueal, administrar al paciente atropina, debido al riesgo de empeorar la bradicardia e hipotensión por el efecto vagal, especialmente en niños<sup>1</sup>.

Dentro del manejo inicial de la bradicardia e hipotensión se recomienda la administración de líquidos endovenosos, entre 10 a 20 ml/Kg, evitando la sobrecarga hídrica y así el desarrollo de edema agudo de pulmón<sup>1,4</sup>.

En caso de convulsiones, se recomienda tratamiento con benzodicepinas (Diazepam 5-10mg IV ó Midazolam 5mg IV ó IM), niños: Diazepam 0,1-0,3 mg/kg IV; Midazolam 0,05-0,2 mg/kg/dosis IV ó IM y en caso de no obtener respuesta, continuar con barbitúricos intravenosos, como Tiopental sódico 3-5mg/Kg IV en bolo y continuar con 1-2 mg/kg IV cada 2-3 min hasta que cese la convulsión (tener presente que en este caso se debe intubar el paciente porque se genera depresión respiratoria), aunque la presencia de convulsiones refractarias no es frecuente en este tipo de intoxicación<sup>1,10</sup>.



## Tratamiento específico

### Glucagón:

Incrementa la actividad de la adenilato ciclasa independiente de la unión al receptor  $\beta$ -adrenérgico. Su propiedad inotrópica positiva, está asociada con su capacidad de inhibir la fosfodiesterasa previniendo así la degradación del AMP cíclico<sup>1</sup>. Sin embargo, para la recomendación del uso de glucagón en intoxicación por betabloqueadores, solo existe evidencia de estudios en modelo animal<sup>5</sup>. La dosis inicial es de 5 a 10 mg IV lento en 1 a 2 minutos (50  $\mu$ g/kg en niños). En caso de no obtener respuesta se puede escalar hasta un máximo de 10 mg. Una vez se logra respuesta, se debe dejar una infusión de glucagón de 1 a 10 mg/hora, dejando idealmente la infusión con la dosis con la cual se obtuvo la respuesta clínica. Dentro de los principales eventos adversos del glucagón se encuentran náuseas y vómito, hiperglucemia, hipocalcemia leve, taquifilaxia<sup>1,4</sup>.

### Calcio:

Las sales de calcio han demostrado ser efectivas dentro del tratamiento de la hipotensión, pero no de la bradicardia. Utilizado para aumentar la concentración de calcio extracelular. Tiene efecto principalmente en el control de la hipotensión, revierte el efecto inotrópico negativo, y los trastornos de conducción cardíaca<sup>1</sup>. Las presentaciones de calcio son dos principalmente: cloruro de calcio 10% y gluconato de calcio 10%, diferenciándose en las concentraciones de calcio de cada una, debido a que 1 gramo de cloruro de calcio contiene 13.4 mEq de calcio, mientras que 1 g de gluconato de calcio contiene 4.65 mEq. Las dosis recomendadas son de 13 a 15 mEq de calcio (10 – 20 mL de cloruro de calcio al 10% o 30 – 60 ml de gluconato de calcio al 10%) seguido de bolos repetidos cada 15 a 20 minutos hasta ajustar 3 a 4 dosis o infusión continua de 0.5 mEq/kg/hora de calcio (0.2 – 0.4 ml/kg/hora de cloruro de calcio 10% o 0.6 – 1.2 ml/kg/hora gluconato de calcio 10%)<sup>1</sup>. Debido a las reacciones locales al ocurrir extravasación, el cloruro de calcio se recomienda administrarlo por catéter venoso central, mientras el gluconato de calcio puede ser administrado por vía periférica<sup>1,4</sup>.

### Terapia insulina/glucosa:

La administración de altas dosis de insulina combinada con infusión de glucosa, ha demostrado ser beneficiosa en la intoxicación por betabloqueadores, debido a su efecto inotrópico, aumento de la captación de glucosa por el miocardio, y vasodilatación periférica<sup>1,6</sup>. En general se recomienda en paciente sin respuesta a la infusión de líquidos endovenosos, atropina y glucagón. La meta de esta terapia es mejorar el gasto cardíaco, estado mental, gasto urinario, y alteraciones ácido base. Se recomienda dosis inicial de insulina cristalina de 1

U/kg diluido en 0.5 gr/kg de dextrosa IV. Si la glucemia está por encima de 300 mg/dl, puede suspenderse la administración de dextrosa. Posteriormente, se puede dejar una infusión de insulina regular de 0.5 a 2 U/kg/hora y de dextrosa de 0.5 g/kg/hora<sup>1,4,7</sup>. Se debe monitorizar la glucemia cada 15 a 30 minutos, buscando mantenerla entre 100 y 250 mg/dl, y se deben controlar los niveles de potasio cada hora<sup>7</sup>. Igualmente monitorizar función cardíaca, en caso de continuar deprimida, se puede aumentar la infusión de insulina hasta 10-20 U/kg/hora<sup>1</sup>. Los principales efectos adversos de esta terapia son hipoglucemia e hipocalcemia, aunque no son muy frecuentes<sup>4,7</sup>.

### **Inotrópicos y vasopresores:**

En general se recomienda para pacientes que no respondan a los tratamientos mencionados anteriormente, y en pacientes en quienes se inicie la terapia con insulina, debido a que su efecto se logra en 15 a 60 minutos<sup>1</sup>. Se recomienda el uso de isoproterenol o de dobutamina, dada su selectividad  $\beta$ 1-adrenérgica, pero tener en cuenta que dosis muy altas de isoproterenol pueden producir vasodilatación y vasopresores con predominio de agonismo alfa pueden inducir falla cardíaca aguda<sup>1</sup>.

### **Emulsión lipídica:**

Se considera una buena opción ante la presencia de choque cardiogénico o vasodilatador refractario secundario a toxicidad grave por betabloqueadores<sup>1,8,9</sup>. Se ha demostrado su efectividad en reportes de caso y en modelo animal de intoxicación por betabloqueadores<sup>1,6,9</sup>. Se recomienda el inicio de emulsiones lipídicas al 20% 1.5 ml/kg seguido por una infusión de 0.25 ml/kg/min por 60 min. La dosis máxima en 24 horas debe ser menor de 8 a 12 ml/kg<sup>1,8</sup>.

El uso de marcapasos no se considera una intervención especialmente útil en pacientes con intoxicación por betabloqueadores, sin embargo, puede llegar a ser útil dentro del tratamiento de la bradicardia de algunos pacientes en combinación con los otros tratamientos<sup>1,4</sup>.

### **Recomendaciones**

Todo paciente con intoxicación por betabloqueadores con bradicardia, hipotensión, trastornos electrocardiográficos o alteración del sistema nervioso central, deben ser manejados idealmente en una Unidad de Cuidado Intensivo<sup>1,4</sup>. Los pacientes con ingesta de presentaciones de liberación inmediata que permanezcan asintomáticos por aproximadamente 6 a 8 horas, pueden ser dados de alta<sup>1</sup> con recomendaciones a su familia o acudiente.

Los pacientes asintomáticos con ingesta de betabloqueadores de liberación sostenida deben ser observados, idealmente en una Unidad de Cuidado Intensivo, por lo menos durante 24 horas<sup>1,4</sup>.

Dextrosa en concentración superior al 20% debe suministrarse por catéter venoso central.

Todo paciente intoxicado por betabloqueadores debe ser remitido a valoración y manejo por un médico especialista en Toxicología Clínica, dado la alta probabilidad de complicaciones.

Todo paciente intoxicado por betabloqueadores en el contexto de un intento de suicidio siempre deberá ser evaluado por médico especialista en Psiquiatría.

## Referencias

1. Brubacher JR.  $\beta$ -adrenergic antagonists. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
2. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic Agonists and Antagonists. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, editors. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2011.
3. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. Am J Heal Pharm. 2006;63(19):1828–35.
4. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel and beta-blocker antagonist antidotes and adjunct therapies. Br J Clin Pharmacol. 2015; 81(3): 453-461.
5. Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41(5):595–602.
6. Doepker B, Healy W, Cortez E, Adkins EJ. High-dose insulin and intravenous lipid emulsion therapy for cardiogenic shock induced by intentional calcium-channel blocker and beta-blocker overdose: A case series. J Emerg Med. 2014;46(4):486–90.
7. Woodward C, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. High dose insulin therapy, an evidence based approach to beta blocker/calcium channel blocker toxicity. Daru. 2014;22(1):36.
8. Lam SHF, Majlesi N, Vilke GM. Use of Intravenous Fat Emulsion in the Emergency Department for the Critically Ill Poisoned Patient. J Emerg Med. 2016;(January 2016):1–12.
9. Sebe A, Dişel NR, Açıkalın Akpınar A, Karakoç E. Role of intravenous lipid emulsions in the management of calcium channel blocker and  $\beta$ -blocker overdose: 3 years experience of a university hospital. Postgrad Med. 2015;127(2):119–24.

10. Mazurkiewicz-Beldzińska M, Szmuda M, Zawadzka M, Matheisel A. Current treatment of convulsive status epilepticus- a therapeutic protocol and review. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2014, vol. 46(4): 293–300.

## 5.9 Inhibidores de la ECA y otros antihipertensivos

**Jaime Fernando La Rota Hernández**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica Universidad de Antioquia  
Médico Toxicólogo Clínica Hospital Santa Clara ESE, Bogotá  
Docente programa de postgrado Toxicología Clínica Universidad del Rosario Bogotá*

**Laura Manuela Jaramillo Builes**

*Médica Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –*

### Generalidades

La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más común y contribuye de manera importante a la mortalidad de origen cardiovascular. Los antihipertensivos actuales se utilizan ampliamente y son de fácil acceso. Dentro de estos medicamentos se encuentran los de acción central, los simpaticolíticos, los vasodilatadores y los diuréticos. Su toxicidad es principalmente debida a los efectos de la hipotensión que producen, con algunas manifestaciones adicionales particulares de algunos de estos medicamentos<sup>1,2</sup>. En este capítulo no se incluyen betabloqueadores y calcioantagonistas que son tratados en capítulos aparte.

De acuerdo al "Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report", año 2014, en Estados Unidos los medicamentos cardiovasculares se encuentran en el séptimo lugar dentro de las sustancias más frecuentemente involucradas en las intoxicaciones humanas y el quinto lugar en cuanto a medicamentos, con un porcentaje de 3.96% de todas las sustancias involucradas. En la población pediátrica (menores de 5 años), los medicamentos cardiovasculares ocupan el puesto 14 en orden de frecuencia, siendo la sexta causa de muerte de origen tóxico, lo que indica la posible severidad de este tipo de intoxicaciones. En cuanto a fatalidades en general, los medicamentos cardiovasculares ocupan el segundo puesto, siendo el 13.3% del número total de sustancias que fueron reportadas en exposiciones mortales. Los medicamentos antihipertensivos relacionados con dichas muertes incluyen lisinopril, hidroclorotiazida, clortalidona, furosemida, clonidina, terazosina, enalapril, losartán, olmesartán y candesartán<sup>3</sup>.

En Colombia durante todo el año 2015, según datos de la línea Nacional de Emergencias Toxicológicas del Ministerio de Salud, se reportaron 2669 casos de intoxicaciones con medicamentos, en 143 de estos (5,4%) estuvieron involucrados antihipertensivos. La mayoría de estos (83,2%), corresponden a ingesta voluntaria en intento suicida, el 70.7% correspondió a mujeres y el 29.3% a hombres, el 6.1% presentaron intoxicación severa pero no se reportó ninguna muerte<sup>4</sup>.

## Farmacología

### Inhibidores de la ECA

Estos medicamentos bloquean la enzima convertidora de angiotensina (ECA) disminuyendo la conversión de angiotensina I hacia angiotensina II inhibiendo así el eje renina angiotensina aldosterona, adicionalmente se produce un incremento de bradicinina, y aumento de la secreción de prostanoïdes, todos estos efectos producen descenso en la presión arterial por dilatación arteriolar y disminución de la resistencia vascular periférica.

Las indicaciones mas frecuentes de su uso son hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía diabética y prevención secundaria luego de infarto agudo al miocardio o falla cardiaca, con un impacto positivo en la reducción de la mortalidad<sup>5,7</sup>.

Los medicamentos disponibles en Colombia son: captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, benazepril, quinapril, ramipril, trandolapril, zofenopril<sup>6</sup>.

### Antagonistas de los receptores de angiotensina II

Los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), bloquean dicho receptor, previniendo la generación de efectos fisiológicos producidos por esta sustancia, disminuyendo la resistencia vascular periférica y la presión arterial. Sus indicaciones son hipertensión arterial, falla cardíaca y nefropatía diabética<sup>5</sup>.

Los medicamentos disponibles en Colombia son: losartán, irbesartán, telmisartán, valsartán, olmesartán, candesartán<sup>6</sup>.

### Clonidina y alfametildopa

Son antihipertensivos de acción central, presentan agonismo del receptor alfa<sub>2</sub> adrenérgico a nivel del sistema nervioso central, disminuyendo las descargas del sistema noradrenérgico, llevando a disminución de presión arterial, frecuencia cardiaca y del gasto cardíaco. La alfametildopa tiene menor efecto sobre el gasto cardíaco y actualmente se usa poco.

En hipertensión arterial generalmente son tercera línea de tratamiento<sup>5</sup>. Otros usos de la clonidina son: tratamiento de la diarrea en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica, el síndrome de abstinencia a opioides y alcohol, para disminuir el consumo de cigarrillo el flushing en la menopausia<sup>7</sup>.

## Antagonistas adrenérgicos alfa 1

Estos medicamentos generan un bloqueo reversible de los receptores adrenérgicos alfa 1 en arteriolas y vénulas, esto conlleva a una disminución de la resistencia vascular y una disminución del retorno venoso, generando disminución de la precarga, del gasto cardíaco y de la presión arterial. Al no bloquear la actividad beta, producen también taquicardia refleja<sup>5,7</sup>.

Su indicación principal es la hipertensión arterial, también se usan en hiperplasia e hipertrofia prostática y en el vasoespasmo periférico como en el fenómeno de Raynaud<sup>5,7</sup>. Puede desarrollarse taquifilaxia por el uso continuo de estos medicamentos.

De este grupo en Colombia están disponibles: prazosina, terazosina, tamsulosina y doxazosina<sup>6,7</sup>.

## Vasodilatadores directos

Todos los vasodilatadores generan relajación del músculo liso de las arteriolas, disminuyendo la resistencia vascular periférica, sin modificación de la respuesta simpática.

La hidralazina produce relajación del músculo arteriolar provocando hipotensión y como mecanismo reflejo produce taquicardia. Sus indicaciones son como tercera línea de tratamiento en la hipertensión arterial y como hipotensor en las urgencias hipertensivas, incluso las que se encuentran asociadas a la gestación, actualmente se usa poco.

El nitroprusiato produce relajación tanto del músculo arteriolar como venoso y genera óxido nítrico, el cual tiene un rol vasodilatador, resultando en disminución de la resistencia vascular periférica y el retorno venoso. Sus indicaciones son también en urgencias hipertensivas y además en falla cardíaca asociada a isquemia miocárdica con hipertensión, así como para los casos de ataques cerebrovasculares.

El minoxidil actúa sobre los canales de K dependientes de ATP en la membrana de la célula de músculo liso por su metabolito activo, el sulfato de minoxidil, los cuales son responsables de mantener el tono vascular, abriéndolos y provocando una hiperpolarización por entrada de potasio a la célula, relajando la fibra vascular a nivel arteriolar, generando hipotensión con taquicardia refleja y aumento del gasto cardíaco. Se utiliza en hipertensiones malignas o refractarias<sup>5,7</sup>.

## Diuréticos

Todos los diuréticos como producto final, generan pérdida de sodio y agua, disminuyendo el volumen plasmático y disminuyen la resistencia vascular periférica y por ende la presión arterial.

Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, actúan a nivel del segmento cortical de la nefrona, disminuyendo la absorción de sodio. Tiene además una función dilatadora arteriolar debido a la disminución de sodio en la célula, llevando a una disminución de la excitabilidad, generando finalmente una disminución de la resistencia vascular periférica.

Los diuréticos de asa, como la furosemida, inhiben la reabsorción de sodio en el segmento grueso ascendente del asa de Henle.

Ambos son usados en el manejo de la hipertensión arterial. La hidroclorotiazida especialmente cuando no hay compromiso renal o falla cardíaca, contrario a la furosemida la cual es mas útil en presencia de insuficiencia renal, falla cardíaca o cirrosis, donde la retención de sodio es mayor<sup>5,7</sup>. La furosemida está indicada además en estados edematosos, hipercalcemia e hiperkalemia; y a su vez, la hidroclorotiazida se utiliza también en casos de cálculos renales por hipercalciuria<sup>7</sup>.

**Tabla N° 31. Características farmacocinéticas de antihipertensivos** <sup>7,9</sup>

	Absorción - biodisponibilidad	Volumen de distribución	Vida media (horas)	Metabolismo	Eliminación	Dosis terapéutica <sup>13</sup>
Inhibidores de la ECA	Enalapril: 55-75% Captopril: 60-75%	0.7 L/kg	Enalapril: 2 Lisinopril: 12 Captopril: 1.9 - 2.2	Enalapril: biotransformación hepática Lisinopril: no es metabolizado Captopril: 50%	Renal (60-95%), Fecal	Captopril: 50-100 mg/12h; max 150mg/8h Enalapril: 2.5-20mg/12h Lisinopril: 10-40 mg/día
Antagonistas de los receptores ARA II	Rápida y completa por vía oral	Losartán: 34 L Valsartán: 17L Irbesartán: 53-93 L Telmisartán: 500L	Losartán: 1-2 Valsartán: 6 Telmisartán: 24 Irbesartán: 12-15	Losartán: CYP2C9, 3A4 Telmisartán e Irbesartán: conjugación hepática	Renal, Fecal	Losartán: 25-50mg/12h Valsartán: 80-320mg/día Irbesartán: 150-300mg/día



	<b>Absorción - biodisponi- bilidad</b>	<b>Volumen de distribución</b>	<b>Vida media (horas)</b>	<b>Metabolismo</b>	<b>Eliminación</b>	<b>Dosis terapéutica<sup>13</sup></b>
Clonidina	Buena	2.9 L/kg	8-12	Hepático	Urinaria	0.1-0.2 mg/12h; max 2.4 mg/día
Alfametildopa	Oral (incompleta por metabolismo intestinal)	0.23 L/Kg	2	Intestinal y hepático	Urinaria	250mg/8-12h; max 3gr/día
Prazosin	Buena absorción	0.5 L/kg	3-4	Demetilación y conjugación hepática	Fecal y urinaria	6-15mg/día dividido en 2-3 dosis
Minoxidil <sup>®</sup>	Cefalea, hipotensión, edema, taquicardia	2.8-3.3 L/Kg	3 – 4 Duración de acción 24 horas	Glucoronida ción Sulfatación	Urinaria	10-40mg/día; max 100mg/ día
Nitroprusiato de sodio	Uso parenteral		Medicamen to paren- teral: <10 minutos  Tiociana- to:2.7-7 días	Cada molécula de nitroprusiato libera 1 molécula de óxido nítrico y 5 moléculas de cianuro, el cual se combina con tiosulfato para generar tiocianato que se elimina por la orina	Urinaria	0.3-0.5mcg/kg/ min, titulando a 0.5mcg/ kg/min; max 10mcg/kg/min
Hidralazina	30 a 50%, aumenta con comida		2-4	Acetilación	Urinaria	Incremento paulatino hasta 50mg/6h; max 300mg/día
Hidroclorotia zida	50 a 80%	3.6 – 7.8 L/ kg	12	No es metabolizada	Renal	12.5-25mg/día; max 50mg/día en 1-2 dosis
Furosemida	47 a 64%	0,11 L/Kg	2-3	Mínimamente hepático	Renal, fecal	40mg/12h

Fuente: autores

**Tabla N° 32. Efectos adversos y toxicidad de antihipertensivos <sup>1,11</sup>**

	<b>Efectos adversos</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>
Inhibidores de la ECA	Tos, angioedema Hiperkalemia	Hipotensión, nefrototoxicidad Hiperkalemia Coma
Antagonistas de los receptores ARA II	Tos, angioedema (menos que los IECA)	Hipotensión, hiperkalemia, nefrotoxicidad
Clonidina y alfametildopa	Bradycardia, hipotensión	Bradycardia, bloqueos AV, hipotensión, shock. En intoxicación con clonidina puede haber crisis hipertensivas en la intoxicación aguda por agonismo alfa adrenérgico periférico, sin embargo lo más común es la hipotensión
Antagonistas adrenérgicos alfa 1	Cefalea, síncope, hipotensión	Hipotensión, taquicardia refleja.
Nitroprusiato de sodio	Cefalea, hipotensión, metahemoglobinemia	Hipotensión, toxicidad por tiocianato (dolor abdominal, vómito, tinitus, debilidad y agitación, en casos graves encefalopatía, alucinaciones, letargo y coma) <sup>8</sup>
Minoxidil	Cefalea, hipotensión, hipertriosis, trombocitopenia, leucopenia, Stevens-Johnson	Hipotensión, shock, taquicardia refleja
Otros vasodilatadores directos	Cefalea, hipotensión. La hidralazina produce fenómenos autoinmunes como el lupus like	Hipotensión, shock

Fuente: autores

## Diagnóstico

Es indispensable realizar una anamnesis y examen físico completos que permitan obtener una sospecha diagnóstica aproximada. El diagnóstico de la intoxicación se hace mediante sospecha clínica, no hay disponibilidad de pruebas de laboratorio específicas para detectar estos medicamentos<sup>1</sup>.

En casos de intoxicación con este tipo de medicamentos deben realizarse los siguientes laboratorios: hemograma, glicemia, función renal, gases arteriales, lactato, electrolitos con calcio y magnesio, transaminasas, electrocardiograma; otros exámenes pueden ser necesarios según la condición del paciente y el juicio clínico del médico tratante.

## Tratamiento

Los pacientes intoxicados con medicamentos hipotensores deben estar bajo monitorización continua de signos vitales y del estado neurológico, con medición horaria del gasto urinario y deben ser valorados periódicamente pues el estado hemodinámico puede variar en pocas horas<sup>1</sup>.

El principal tratamiento en casos de hipotensión son los líquidos endovenosos, sin embargo, éstos deben reponerse de manera prudente ya que en la mayoría de los casos no hay hipovolemia real sino que se trata de una reducción del tono vascular por vasodilatación directa o por alteración del funcionamiento del sistema nervioso autónomo<sup>1,2</sup>.

### Recomendaciones de tratamiento:

- Descontaminación gastrointestinal si aplica, preferiblemente dosis única de carbón activado en intoxicaciones por vía oral (verificar contraindicaciones y precauciones de estas medidas).
- Líquidos endovenosos tipo cristaloides.
- Monitorización continua de signos vitales, estado neurológico y gasto urinario.
- Soporte hemodinámico y ventilatorio si el paciente lo requiere.
- Corrección de desequilibrio hidroelectrolítico (con precaución en la corrección de la hiponatremia a una velocidad adecuada para reducir el riesgo de desmielinización osmótica).
- Para hipotensión refractaria usar agentes vasoactivos directos, de preferencia norepinefrina en infusión por catéter venoso central a dosis titulable de 0,01 mcg/Kg/min hasta 2 mcg/Kg/min, si no hay respuesta a la norepinefrina también puede considerarse la vasopresina en infusión a dosis de 0,01 a 0,1 U/min.
- Seguimiento paraclínico.
- No existe antídoto específico para ninguno de estos medicamentos.
- Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.
- Si se trata de un caso de intento suicida siempre se debe solicitar valoración psiquiátrica.

### Consideraciones especiales

En caso de sobredosis de clonidina es posible que se presenten crisis hipertensivas que alternen con hipotensión, por lo tanto, los medicamentos utilizados para la estabilización hemodinámica deben ser de corta acción, se puede tolerar hipertensión leve si no tiene manifestaciones sistémicas ya que suele ser transitoria<sup>9</sup>.

En sobredosis de furosemida por vía intravenosa o luego de su administración rápida se puede presentar alteración del nervio auditivo, por lo que se debe explorar la audición en estos pacientes, estas alteraciones auditivas suelen ser reversibles<sup>2</sup>.

En casos de hipotensión profunda y refractaria con captopril reportes de caso sugieren la utilidad de **naloxona**<sup>10</sup>, y se puede considerar su uso, sin embargo, no hay evidencia de calidad que soporte su efectividad para esta indicación (ver capítulo de Antídotos).

El nitroprusiato de sodio tiene la capacidad de producir metahemoglobinemia (oxidación del hierro de la hemoglobina al estado férrico), en estos casos se presenta cianosis, reducción de la saturación de oxígeno y en casos graves compromiso cardiovascular y neurológico severo, se diagnostica con la medición de metahemoglobinemia en muestra de gases arteriales, y su tratamiento es el **azul de metileno** a dosis de 1 mg/Kg. El nitroprusiato de sodio contiene propilenglicol que, en infusiones rápidas de nitroprusiato o en pacientes con falla renal concomitante, se puede acumular produciendo toxicidad manifestada por hiperosmolaridad y acidosis láctica<sup>2</sup>. De igual manera debe estarse atento a la toxicidad por tiocianato ya descrita (ver capítulo de Antídotos).

### Indicaciones de remisión

Estos pacientes deben ser manejados en centros de mediano a alto nivel de complejidad, si hay requerimiento de ayudas diagnósticas o terapéuticas especializadas debe considerarse remisión a nivel superior, se debe solicitar valoración por Toxicología Clínica.

### Indicaciones de UCI

Los pacientes que presenten, alteración profunda del estado de consciencia, acidosis metabólica, hipotensión que no responde a líquidos endovenosos, convulsiones, requerimiento de medicamentos vasoactivos, requerimiento de soporte ventilatorio, disfunción renal o de cualquier otro órgano, deben ser trasladados de inmediato a una Unidad de Cuidado Intensivo<sup>12</sup>.

### Referencias

1. Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA. Miscellaneous antihypertensives and Pharmacologically related agents. Goldfrank's toxicological emergencies, 10<sup>th</sup> edition, cap 63.
2. Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Nitroprusside, ACE inhibitors, and other cardiovascular agents. Haddad and Winchester's Clinical

- Management of poisoning and drug overdose, 4<sup>th</sup> edition, cap 61, p. 983-99; cap 62, p. 1000-8.
3. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clinical Toxicology*. 2015; 53(10): 962-1146
  4. Línea nacional de Emergencias Toxicológicas del Ministerio de Salud. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/PServicios/Paginas/linea-nacional-de-toxicologia.aspx>
  5. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. farmacología de la insuficiencia cardíaca II. Fármacos vasodilatadores, betabloqueantes y diuréticos. Fármacos antihipertensores. Fármacos diuréticos. Flórez Farmacología Humana. 6ta edición.
  6. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Disponible en: [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)
  7. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Drugs with important action on smooth muscle. Antihypertensive drugs. Katzung farmacología básica y clínica. 12a edición.
  8. Drug information handbook. 24a edición. American Pharmacists Association.
  9. Lowry JA, Brown JT. Significance of the imidazoline receptors intoxicology. *Clinical Toxicology*. 2014; 52: 454-69.
  10. Varon J, Duncan SR. Naloxone Reversal of Hypotension Due to Captopril Overdose. *Annals of Emergency Medicine*. 1991. 20:10, 113-15.
  11. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Modulation of cardiovascular function. Goodman & Gillman The pharmacological basis of therapeutics, 12<sup>th</sup> edition, cap 25-8.
  12. Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA. Use of the intensive care unit. Goldfrank's toxicological emergencies, 10<sup>th</sup> edition, cap 11.

## 5.10 Calcioantagonistas

### **Fabio de Jesús Alzate García**

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia  
Especialista en Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia  
Toxicólogo Clínico Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Toxicólogo Clínico Laboratorio de Toxicología Secretaria de Movilidad de Medellín  
Miembro de la Junta directiva de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana-ATCC

### **Jorge Alonso Marín Cárdenas**

Médico especialista en Toxicología Clínica  
Toxicólogo Clínico Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Toxicólogo Clínico Laboratorio de Toxicología Secretaria de Movilidad de Medellín  
Docente de Farmacología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación universitaria Remington, Medellín  
Presidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –

### **María Gabriela García Orjuela**

Médica y Cirujana. Universidad Pontificia Bolivariana.  
Residente de tercer año de Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia.  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana.

## Generalidades

Los calcioantagonistas son un grupo de medicamentos cardiovasculares ampliamente usados. Representan el grupo de los xenobióticos más ampliamente relacionados con fatalidades secundarias a su sobredosis<sup>1,2</sup>.

Los calcioantagonistas pueden clasificarse según su estructura química:

- Fenilalquilamina (verapamilo)
- Benzotiazepina (diltiazem)
- Dihidropiridinas (amlodipino, felodipino, nicardipina, nifedipino, nimodipino)
- Diarilaminopropilamina éter (bepridil, ya retirado del mercado por prolongación del QTc)

Pero frecuentemente se clasifican en dos grandes grupos: dihidropiridinas y no dihidropiridinas (verapamilo y diltiazem)<sup>1</sup>.

## Farmacocinética<sup>1,2</sup>

### 1. Absorción:

- Todos los calcioantagonistas tienen buena absorción gastrointestinal

- Tienen alto metabolismo hepático de primer paso principalmente a través del citocromo CYP3A4, por lo que su biodisponibilidad es baja
- Su efecto se inicia en general en 30 a 60 minutos, con excepción de las presentaciones de liberación extendida.

## 2. Distribución:

- Todos tienen alta unión a proteínas plasmáticas (70 – 98%)
- Tienen alto volumen de distribución: amlodipino 21 L/Kg, verapamilo 5.5. L/Kg, diltiazem 5.3 L/Kg
- La vida media de eliminación varía desde 1.3 hasta 64 horas.

## 3. Metabolismo:

- El verapamilo sufre N-desmetilación, formando un metabolito activo llamado norverapamilo, el cual representa el 20% de la actividad del componente parental y tiene una vida media aproximada de 10 horas
- El diltiazem sufre desacetilación a desacetildiltiazem, metabolito mínimamente activo, con eliminación biliar
- Los metabolitos de las dihidropirimidinas tienen actividad débil o son inactivos.

## 4. Excreción:

- Principalmente renal
- Un pequeño porcentaje es eliminado en la orina sin cambios.

## Mecanismo de acción

El mecanismo de acción es común para todos los calcio antagonistas y consiste básicamente en la inhibición de los canales de calcio voltaje dependientes tipo L (“long-acting”), los cuales se encuentran principalmente en el miocardio y musculo liso vascular, estos canales producen normalmente un aumento del calcio intracelular y por lo tanto favorecen la contracción cardiaca<sup>1,2</sup>.

Cada grupo de los calcioantagonistas se une a una región ligeramente diferente de la subunidad  $\alpha_{1c}$  del canal de calcio, teniendo diferentes afinidades por los distintos tipos de canales de calcio tipo-L y reducen de esta manera el flujo de calcio a través del canal, induciendo inotropismo negativo y vasodilatación.

Los calcio antagonistas también inhiben los canales de calcio tipo-L localizados en los islotes  $\beta$  pancreáticos, disminuyendo la secreción de insulina, resultando en hiperglucemia<sup>3,4</sup>.

El verapamilo y diltiazem tienen efectos inhibitorios sobre el nodo sinoatrial y atrioventricular, con efecto inotrópico y cronotrópico negativo, por lo que son utilizados para el tratamiento de hipertensión arterial, disminución de la demanda miocárdica de oxígeno, y para el tratamiento de algunas taquiarritmias<sup>1,2</sup>. Por el contrario, los dihidropiridinas tienen principalmente su efecto sobre el músculo liso vascular, siendo vasodilatadores periféricos, por lo que se utilizan para el tratamiento de la hipertensión arterial, profilaxis de migraña, y para el tratamiento del vasoespasma asociado con hemorragia intracraneal<sup>1,2</sup>.

## Interacciones farmacológicas

Verapamilo y diltiazem compiten por la CYP3A4, disminuyendo la depuración de varios medicamentos, incluyendo carbamazepina, cisaprida, quinidina, estatinas, ciclosporina, tacrolimus, inhibidores de proteasa, teofilina<sup>1,2</sup>.

Varios inhibidores de la CYP3A4 pueden aumentar los niveles de calcioantagonistas, pudiendo generar niveles tóxicos, como son cimetidina, fluoxetina, macrólidos, flavonoides en el jugo de toronja<sup>1,2</sup>.

El verapamilo y diltiazem son considerados inhibidores de la glucoproteína-P, por lo que pueden elevar las concentraciones de medicamentos como ciclosporina y digoxina<sup>1,2</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones de la intoxicación por calcioantagonistas incluyen hipotensión y bradicardia, como resultado de la depresión miocárdica y de la vasodilatación periférica<sup>1</sup>.

Dentro de las manifestaciones cardiovasculares se encuentra la alteración de la conducción auriculoventricular (AV), ritmo idioventricular, bloqueo cardiaco completo, ritmo de la unión<sup>1</sup>.

La hipotensión es la manifestación más frecuente así como la más peligrosa para la vida, causada en general por una combinación de los efectos inotrópico negativo, cronotrópico negativo y vasodilatación periférica<sup>1</sup>. En la intoxicación leve a moderada por dihidropiridinas, puede haber taquicardia refleja, sin embargo, con ingesta de altas dosis, se pierde la selectividad de los receptores, resultando en bradicardia<sup>1</sup>.

Con la progresión del compromiso cardiovascular, inician síntomas de compromiso del sistema nervioso central, los cuales inicialmente incluyen mareo, fatiga, pudiendo llegar hasta el síncope, alteración del estado de conciencia, coma y muerte súbita<sup>1</sup>.



Otras manifestaciones poco frecuentes incluyen síndrome de dificultad respiratoria aguda y edema agudo de pulmón<sup>1</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la intoxicación es clínico, apoyándose en un buen interrogatorio.

A todo paciente con sospecha de intoxicación por calcioantagonistas, se le debe realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones, seguido de monitorización cardíaca y hemodinámica continuas<sup>1</sup>.

Se deben complementar los estudios según los hallazgos del paciente, incluyendo rayos X de tórax, gases arteriales, pulso oximetría, electrolitos y glucemia<sup>1,3</sup>.

Los niveles séricos de calcioantagonistas no están rutinariamente disponibles en los hospitales y no tienen un papel en el manejo de la intoxicación, por lo que carecen de importancia para el diagnóstico.

El cuadro clínico es similar a la intoxicación por betabloqueadores, una forma para tratar de diferenciarlos es que en la intoxicación aguda por calcioantagonistas se tiende a presentar hiperglicemia y en la intoxicación aguda por betabloqueadores hipoglicemia. Esto es importante porque en el tratamiento de la intoxicación por calcioantagonistas prima la aplicación del calcio sobre el glucagón y en la intoxicación por betabloqueadores prima el glucagón sobre el calcio.

La intoxicación por digoxina u otros glucósidos cardíacos puede manifestarse con sintomatología similar a la producida por los calcioantagonistas. La intoxicación por digoxina se debe sospechar si hay presencia de hipercalemia en presencia de una función renal conservada.

## Tratamiento

### Medidas de soporte

El tratamiento inicial de la intoxicación de calcioantagonistas es de soporte. Incluyendo protección de la vía aérea así como la administración de líquidos endovenosos de 10 a 20 ml/kg, sin exceder 1-2 litros/kg para evitar la sobrecarga hídrica y el edema pulmonar<sup>3,4</sup>.

Si hay ingestión de presentaciones de liberación inmediata y el paciente llega al servicio de urgencias en la primera hora, debe realizarse lavado gástrico (desde que no exista contraindicación) por sonda orogástrica y luego puede administrarse una dosis única de 1 gr/kg de carbón activado (ver capítulo de Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias)<sup>1</sup>.

Con las preparaciones de liberación extendida se debe considerar la irrigación intestinal con polietilenglicol, así el paciente esté asintomático<sup>3</sup>.

Todo paciente con intoxicación por calcioantagonista, debe considerarse con alto riesgo de sufrir colapso circulatorio súbito<sup>1,6</sup>. El shock secundario a intoxicación por verapamilo y diltiazem es el resultado de grados variables de toxicidad cardiaca y vasodilatación. El tratamiento puede requerir combinación de vasopresores, inotrópicos y cronotrópicos<sup>6</sup>. En la intoxicación por dihidropiridinas, la toxicidad resulta principalmente de vasodilatación, por lo que está indicado el manejo con vasopresores inicialmente<sup>3</sup>.

## Tratamiento específico

Dentro de los tratamientos específicos para la intoxicación por calcioantagonistas se encuentran la terapia de insulina/dextrosa, calcio, glucagón. Sin embargo, hasta el momento la evidencia que se tiene del uso de cada una de estas terapias es débil<sup>6,7</sup>.

### Atropina

Tratamiento de primera línea para pacientes con bradicardia sintomática, a dosis de 1 a 2 mg (0.02 mg/kg en niños) cada 2 a 3 minutos hasta una dosis máxima de 3 mg. La atropina se debe suministrar en bolo intravenoso rápido, sin diluir y nunca a dosis inferiores de 0,5 mg en adultos y 0,1 mg en niños, debido a que puede precipitar bradicardia paradójica<sup>1,4</sup>.

### Calcio

Utilizado para aumentar la concentración de calcio extracelular. Tiene efecto principalmente en el control de la hipotensión, revierte el efecto inotrópico negativo, y los trastornos de conducción cardiaca<sup>1</sup>. Las presentaciones de calcio son dos principalmente: cloruro de calcio 10% y gluconato de calcio 10%, diferenciándose en las concentraciones de calcio de cada una, debido a que 1 gramo de cloruro de calcio contiene 13.4 mEq de calcio, mientras que 1 g de gluconato de calcio contiene 4.65 mEq. Las dosis recomendadas son de 13 a 15 mEq de calcio (10 – 20 mL de cloruro de calcio al 10% o 30 – 60 ml de gluconato de calcio al 10%), seguido de bolos repetidos cada 15 a 20 minutos hasta ajustar 3 a 4 dosis o infusión continua de 0.5 mEq/kg/hora de calcio (0.2 – 0.4 ml/kg/hora de cloruro de calcio 10% o 0.6 – 1.2 ml/kg/hora gluconato de calcio 10%)<sup>1</sup>. Debido a las reacciones locales al ocurrir extravasación, el cloruro de calcio se recomienda administrarlo por catéter venoso central, mientras el gluconato de calcio puede ser administrado por vía periférica<sup>1,4</sup>.

## Glucagón

Es una hormona polipeptídica producido endógenamente por las células alfa pancreáticas en respuesta a la hipoglucemia y catecolaminas, la cual posee propiedades inotrópicas y cronotrópicas positivas. La dosis óptima aún no se conoce, pero se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg IV lento en 1 a 2 minutos (50 µg/kg en niños), pudiéndose administrar una dosis adicional de 4 a 10 mg en caso de no obtener mejoría luego de 5 minutos. En caso de ser necesario y contar con la disponibilidad del medicamento se puede dejar una infusión intravenosa de 1-10 mg/h<sup>1,8</sup>.

## Terapia insulina-glucosa

Esta combinación se considera el tratamiento de elección para los pacientes con intoxicación grave por calcioantagonistas, debido a que ayuda a mejorar el metabolismo del tejido miocárdico a partir del uso de carbohidratos, con impacto sobre la función hemodinámica e inotropismo, así como en el control de la hiperglucemia<sup>1,3,4</sup>. Se recomienda iniciar con un bolo de insulina cristalina de 1 U/kg diluido en 0.5 gr/kg de dextrosa. Si la glucemia se encuentra por encima de 300 mg/dl, no es necesario el bolo de dextrosa. Posteriormente se continúa con infusión de insulina cristalina de 1 a 2 U/kg/hora en caso de no haber mejoría, junto con una infusión de dextrosa de 0.5 g/kg/hora. Se debe monitorizar la glucemia cada 15 a 30 minutos, buscando mantenerla entre 100 y 250 mg/dl, y se deben controlar los niveles de potasio cada hora<sup>1,3,11</sup>.

## Emulsión lipídica

Las emulsiones lipídicas utilizadas para la nutrición parenteral total, se han estudiado ampliamente como antídoto para las intoxicaciones por anestésicos locales, sin embargo, dicha indicación se ha venido ampliando para el manejo de la toxicidad por medicamentos liposolubles, como son los antipsicóticos, calcioantagonistas y betabloqueadores, lo que ha sido soportado por nuevos estudios,<sup>9</sup> sin embargo, aún hace falta más evidencia<sup>1,10</sup>. Su uso se recomienda principalmente en los pacientes intoxicados con inestabilidad hemodinámica, que no respondan a las medidas de soporte iniciales<sup>10</sup>. La dosis recomendada es bolo inicial de 1.5 ml/kg al 20%, seguido por una infusión de 0.25 ml/kg/min por 60 minutos. La dosis máxima en 24 horas debe ser menor de 8 a 12 ml/kg<sup>1,9</sup>.

## Inotrópicos y vasopresores

Las catecolaminas (Dopamina/Norepinefrina) se utilizan cuando las terapias de primera línea fallan (calcio, glucagón, atropina, etc.). En la literatura hay reportes de casos donde se han empleado todos los inotrópicos y vasopresores, pero la eficacia es usualmente inferior a la terapia de primera línea.

## Recomendaciones

La meta del tratamiento debe ser lograr presión arterial sistólica por encima de 100 mm Hg y frecuencia cardíaca por encima de 50 latidos por minuto<sup>4</sup>. Todo paciente con síntomas o signos de toxicidad debe ser ingresado a una Unidad de Cuidado Intensivo<sup>1</sup>.

Todo paciente que haya ingerido presentaciones de liberación extendida, debe ser observado mínimo 24 horas debido a la toxicidad de aparición tardía, principalmente en niños donde una dosis muy pequeña e inclusive una sola tableta pueden ser letales<sup>1,5</sup>.

Dextrosa en concentración superior al 20% debe suministrarse por catéter venoso central.

Todo paciente intoxicado por calcioantagonistas debe ser remitido a valoración y manejo por un médico especialista en Toxicología Clínica, dado la alta probabilidad de complicaciones.

Todo paciente intoxicado por calcioantagonistas en el contexto de un intento de suicidio siempre deberá ser evaluado por médico especialista en Psiquiatría

## Referencias

1. Jang DH, DeRoos FJ. Calcium Channel Blockers. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
2. Michel T, Hoffman BB. Treatment of Myocardial Ischemia and Hypertension. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2011.
3. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel and beta-blocker antagonist antidotes and adjunct therapies. Br J Clin Pharmacol. 2015;
4. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by -adrenergic and calcium-channel blockers. Am J Heal Pharm. 2006;63(19):1828-35.
5. Olson KR. What is the best treatment for acute calcium channel blocker overdose? Ann Emerg Med; 2013;62(3):259-61.
6. Levine M, Curry SC, Padilla-Jones A, Ruha AM. Critical care management of verapamil and diltiazem overdose with a focus on Vasopressors: A 25-year experience at a single center. Ann Emerg Med; 2013;62(3):252-8.
7. St-Onge M, Dubé P-A, Gosselin S, Guimont C, Godwin J, Archambault PM, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. Clin Toxicol (Phila). 2014;52(9):926-44.

8. Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(5):595–602.
9. Sebe A, Dişel NR, Açıklın Akpınar A, Karakoç E. Role of intravenous lipid emulsions in the management of calcium channel blocker and  $\beta$ -blocker overdose: 3 years experience of a university hospital. *Postgrad Med.* 2015;127(2):119–24.
10. Lam SHF, Majlesi N, Vilke GM. Use of Intravenous Fat Emulsion in the Emergency Department for the Critically Ill Poisoned Patient. *J Emerg Med.* 2016;(January 1996):1–12.
11. Woodward C, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. High dose insulin therapy, an evidence based approach to beta blocker/calcium channel blocker toxicity. *Daru.* 2014;22(1):36.

## 5.11 Glucósidos cardiacos

**Fabio de Jesús Alzate García**

**Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia**

Especialista en Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia  
Toxicólogo Clínico Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Toxicólogo clínico Laboratorio de Toxicología Secretaria de Movilidad de Medellín  
Miembro de la Junta directiva de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana-ATCC

**Jorge Alonso Marín Cárdenas**

Médico especialista en Toxicología Clínica

Toxicólogo Clínico Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Toxicólogo Clínico Laboratorio de Toxicología Secretaria de Movilidad de Medellín  
Docente de Farmacología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación universitaria Remington, Medellín  
Presidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –

**María Gabriela García Orjuela**

Médica y Cirujana. Universidad Pontificia Bolivariana

Residente de tercer año de Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana

### Generalidades

Los glucósidos cardiacos o esteroides cardioactivos son alcaloides extraídos de diversas plantas como *Digitalis purpurea* y *Digitalis lanata* (dedalera), *Thevetia peruviana* (catapis, cobalonga o castañeto), *Nerium oleander* (adelfa o azuceno), *Convallaria majalis* (lirio de los valles), *Stemmadenia littoralis* (cojón de fraile)<sup>1</sup>. Estas plantas tienen los alcaloides en todas sus partes, pero se acumulan en las semillas. Como fármacos son utilizados para el tratamiento de la falla cardiaca y para el control de la respuesta ventricular en la fibrilación y flutter auricular<sup>1,2,3</sup>; en remedios caseros son usados en infusiones como “purgante natural” o “semillas para adelgazar”, conocidas comúnmente como nueces (*Thevetia* y *Nerium*)<sup>1</sup>. El *Nerium oleander* (adelfa común) contiene sustancias cardiotóxicas como digitoxigenina y gitoxigenina y *Thevetia peruviana* (adelfa amarilla), conocida como Nuez de la India o semilla del Brasil es menos tóxica pero su abuso ha causado eventos fatales.

### Farmacocinética

La biodisponibilidad por vía oral es de 70% y del 100% para la digoxina y la metil digoxina, respectivamente. Su efecto comienza entre 1.5 y 6 horas post-ingestión, la vida media de eliminación es 36 a 48 horas<sup>1,3</sup>. En intoxicación aguda la vida media disminuye a 13 - 15 horas, por aumento de la depuración renal. Tiene metabolismo hepático limitado y su eliminación es principalmente

renal en forma inalterada (60-80%). Tienen recirculación entero hepática y un alto volumen de distribución, el cual es de 5 a 7 L/kg para la digoxina en dosis terapéuticas<sup>1,4</sup>.

Se deben ajustar las dosis previniendo el riesgo de toxicidad en pacientes con edad avanzada hipotiroidismo, hipoxemia crónica, y enfermedad renal crónica<sup>1,2</sup>.

En Colombia, los productos disponibles son:

Beta metil digoxina: Lanitop®: Tab 0,1 mg. Gotas 0,6 mg/45 gotas/1 mL. Ampollas de 0,2 mg.

Digoxina: Digicor®: Tab 0,25 mg. Gotas 0,75 mg/40 gotas/1 mL. Amp 0,25 mg/1 mL.

## Mecanismo de acción

Los glucósidos cardiacos inhiben la bomba Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPasa, lo que incrementa las concentraciones de sodio intracelular, lleva al aumento de calcio intracelular a través del antiporter sodio-calcio, llevando esto a un aumento de la contractilidad cardiaca<sup>1,3</sup>. A dosis terapéuticas aumentan el tono vagal, disminuyen la velocidad de conducción y aumentan la refractariedad del nodo sinusal y auriculo ventricular (AV) por lo que son cronotrópicos negativos y reducen el tono simpático<sup>1</sup>. Los cambios sobre aurícula y ventrículo son aumento de automaticidad, excitabilidad.

La acumulación excesiva de calcio intracelular produce alteraciones en la repolarización ventricular llevando a acortamiento del QT, depresión del segmento ST (cubeta digitalica) [ver Figura 1] y eventualmente a contracciones ventriculares prematuras y taquiarritmias. La digital inhibe el sistema nervioso simpático y produce vasodilatación arterial disminuyendo la postcarga. Además, disminuye la liberación de renina, por lo que disminuye la aldosterona y produce diuresis<sup>1</sup>.

## Manifestaciones clínicas

### Manifestaciones no cardiacas

Toxicidad aguda: inicialmente puede haber un periodo asintomático que puede durar de pocos minutos a horas. Los síntomas iniciales incluyen náuseas, vómito o dolor abdominal, acompañados de letargia, confusión y debilidad<sup>1</sup>. Dentro de la toxicidad aguda, el mejor predictor pronostico son los niveles séricos de potasio, debido a que niveles de potasio superiores a 5.5 mEq/L indican mal pronóstico, sin embargo, la corrección de la hipercalemia no necesariamente mejora el pronóstico<sup>1,3</sup>.

**Toxicidad crónica:** en ocasiones es difícil de diagnosticar. Pueden presentarse los mismos signos y síntomas de la aguda, además de anhedonia, hiporexia, debilidad, y desórdenes neuropsiquiátricos como delirium, confusión, mareo, cefalea, somnolencia, alucinaciones y convulsiones. Los trastornos de la visión incluyen ambliopía, fotofobia, escotomas, visión borrosa, cromatopsia y xantopsia (halos amarillos alrededor de las luces)<sup>1,3</sup>.

## Manifestaciones cardiacas

Prácticamente cualquier tipo de arritmia puede aparecer; ya que la aurícula y el ventrículo tienen incrementada la automaticidad y excitabilidad<sup>1,3</sup>. En el 10 al 15% de los casos, el primer signo de toxicidad es la aparición de latidos ectópicos ventriculares<sup>1</sup>. A pesar que no existe una arritmia patognomónica de la intoxicación digitálica, si debe sospecharse al tener aumento de la automaticidad en combinación con trastornos de la conducción auriculoventricular o sinoatrial, considerándose la taquicardia bidireccional casi característica de esta toxicidad<sup>1</sup>. En cerca del 30 al 40% de los pacientes con toxicidad digitálica, presentan bloqueos AV de grado variable asociados a aumento del automatismo ventricular<sup>1</sup>. Sin embargo, son múltiples las alteraciones del ritmo que se han encontrado en la intoxicación digitálica, entre los que se encuentran flutter o fibrilación auricular bloqueada, taquicardia ventricular, contracciones ventriculares prematuras (extrasístoles), fibrilación ventricular, bigeminismo ventricular<sup>1,2</sup>.

La repolarización ventricular alterada provoca infra desnivel del segmento ST y el punto J, con inversión de la onda T, con una cierta concavidad superior que le otorga la morfología característica "redondeada" típica de la depresión llamada cubeta digitálica (ver **Figura N° 6**).

**Figura N° 6. Cubeta digitálica**



Fotos: Fabio Alzate García. 2013.



## Condiciones predisponentes e interacciones

Algunos trastornos metabólicos pueden predisponer a la toxicidad digitálica como alteraciones electrolíticas: hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipernatremia, alcalosis, enfermedades como hipotiroidismo, enfermedad renal, miocarditis, enfermedad pulmonar avanzada<sup>1,4</sup>.

Dentro de las interacciones farmacológicas, se encuentran algunos fármacos como verapamilo, amiodarona, espironolactona, ciclosporina, esteroides, catecolaminas y quinidina los cuales aumentan las concentraciones de digoxina. Los diuréticos que depletan el potasio también favorecen la toxicidad<sup>1,4</sup>.

## Diagnóstico

Se basa en el antecedente de exposición, criterios clínicos y en la aparición de arritmias. Los niveles séricos de digoxina deben tomarse 6 horas después de la última dosis terapéutica debido a la fase de distribución tisular del medicamento, para obtener el valor más aproximado a la concentración plasmática en estado de equilibrio, pero en intoxicación aguda se deben tomar niveles al ingreso y a las 6 horas<sup>1,4</sup>.

Rango terapéutico: 0.5 a 2.0 ng/ml (0.6-2.6 nmol/L)

Nivel sérico tóxico: > 2.0 ng/ml (2.6 nmol/L)

Nivel sérico letal: > 3.5 ng/ml (4.8 nmol/L)

Dosis Tóxica: > 0.05mg/kg.

Cualquier resultado positivo de digital en sangre debido a plantas debe considerarse importante<sup>1</sup>.

Pueden encontrarse valores falsamente altos o falsos positivos de digoxemia en pacientes con aumento de requerimientos inotrópicos o con disminución de función renal. Estos casos incluyen neonatos, enfermedad renal crónica terminal, enfermedad hepática, hemorragia subaracnoidea, falla cardíaca congestiva, diabetes insulino dependiente, estrés, acromegalia, hipotermia, ejercicio intenso, y embarazo. Además puede haber reactividad cruzada con bilirrubina y medicamentos como la espironolactona<sup>1</sup>.

**Pruebas de laboratorio:** ECG, hemograma, ionograma completo, pH y gases arteriales, BUN, creatinina y niveles séricos de digoxina.

## Tratamiento

### Medidas de soporte

Realizar ABCD. En caso de ingestión: realizar medidas de descontaminación, lavado gástrico en la primera hora y carbón activado en dosis repetidas, con su respectiva dosis de catártico (manitol o sulfato de magnesio (ver capítulo de *Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias*). Las resinas como colestiramina y colestipol pueden prevenir la reabsorción por recirculación entero hepática<sup>1,4</sup>.

Es necesario realizar monitoreo cardiaco continuo, se deben corregir los trastornos hidroelectrolíticos, principalmente la hiper o hipocalemia (corregir hipocalemia antes de usar anticuerpos antidigoxina, debido a que se puede exacerbar el cuadro), corregir la hipomagnesemia para mejorar la actividad de la Na-K<sup>+</sup>ATPasa (2gr de sulfato de magnesio IV en 20 min en adultos, 25-50 mg/kg/dosis hasta un máximo de 2gr en niños)<sup>1,3</sup>.

Si se presenta bradicardia con hipotensión o bloqueo AV, aplicar atropina en bolo IV rápido a dosis de 1 mg (en niños 0.02 mg/kg, mínimo 0.1 mg, pues dosis inferiores a ésta pueden producir efectos paradójicos), repetir cada 5 minutos de ser necesario, hasta un máximo de tres dosis<sup>1</sup>.

Para tratar las arritmias ventriculares suministrar fenitoína diluida en solución salina 0.9% a dosis de 100 mg IV repetidos cada 5 min, en niños 1.5 mg/kg. hasta obtener el control de la arritmia ó alcanzar un máximo de 1000 mg (20min) o 15-20 mg/kg en niños. Pasar IV lento a una velocidad máxima de 50 mg/min. Continuar mantenimiento a razón de 300 a 400 mg/día VO en adultos (dividido en 2 ó 3 dosis) y 6-10 mg/kg/día VO en niños. Este tratamiento se debe mantener hasta la resolución de la intoxicación.

Como segunda opción se puede utilizar lidocaína 1-1.5mg/kg IV en bolo tanto adultos como niños, seguido de una infusión entre 1-4 mg/min en adultos y 30-50ug/kg/min en niños<sup>1,5</sup>.

### Tratamiento específico

El tratamiento definitivo de las arritmias que ponen en riesgo la vida asociadas a la intoxicación digitálica es la administración de **anticuerpos específicos contra digoxina (DSFab) Digibind®**<sup>1,3,4,6</sup>. Sus principales indicaciones son:

- Cualquier arritmia originada por digoxina y que ponga en riesgo la vida, sin importar el nivel sérico de digoxina.
- Potasio sérico mayor de 5.0 mEq/L en intoxicación aguda.

- Elevación crónica de la concentración sérica de digoxina asociado a síntomas gastrointestinales significativos, arritmias o alteración del estado mental.
- Digoxina mayor  $\geq 15$  ng/ml en cualquier momento o  $\geq 10$  ng/ml 6 horas postingesta sin importar los síntomas.
- Ingestión aguda de 10 mg de digoxina en adultos y 4 mg en niños.
- Intoxicación por digitálicos provenientes de plantas.

40 mg de Digibind<sup>®</sup> (1 frasco) neutralizan a 0.5 mg de digoxina o digitoxina.

La dosis se calcula así:

- Ampollas requeridas = Concentración de digoxina o digitoxina (ng/ml) x peso (kg) / 100
- Ampollas requeridas = Cantidad ingerida (mg) x 0.8 / 0.5

Si se desconocen los datos se puede utilizar dosis empírica así:

- Intoxicación aguda: 10-20 viales en adultos y niños.
- Intoxicación crónica: 3-6 viales en adultos y 1-2 viales en niños<sup>1,5,6</sup>.

[Ver la sección de antídotos para ampliar la información].

## Recomendaciones

- Tener en cuenta que el sulfato de magnesio está contraindicado en bradicardia, bloqueo AV, falla o insuficiencia renal.
- Nunca administrar sales de calcio, como gluconato ni cloruro de calcio debido a que empeora el cuadro clínico y puede precipitar la muerte.
- Diluir la fenitoína en solución salina 0.9% y nunca en dextrosa.
- Recordar que los marcapasos externos tienen utilidad limitada en bradiarritmias refractarias a atropina<sup>1</sup>.
- Deben evitarse los marcapasos transvenosos por el riesgo de arritmias letales.
- Recordar que la cardioversión eléctrica para manejo de taquiarritmias auriculares ha sido asociada con el desarrollo de arritmias ventriculares letales.
- Tener presente que la diálisis, hemoperfusión y la diuresis forzada son inefectivas para aumentar la eliminación de la digoxina<sup>1,4</sup>.
- Todo paciente intoxicado por glucósidos cardiacos debe ser remitido a valoración y manejo por un médico especialista en Toxicología Clínica, dado la alta probabilidad de complicaciones.
- Todo paciente intoxicado por glucósidos cardiacos en el contexto de un intento de suicidio siempre deberá ser evaluado por médico especialista en Psiquiatría.

## Referencias

1. Hack JB. Cardioactive steroids. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10 th. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
2. Hauptman PJ, Blume SW, Lewis EF, Ward S. Digoxin Toxicity and Use of Digoxin Immune Fab. JACC Hear Fail. 2016;1–8.
3. Pincus M. Management of digoxin toxicity. Aust Prescr. 2016;39(1):18–20.
4. Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, Sowinski KM, Vo TH, Coogan A, et al. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. Clin Toxicol. 2014;52(10):993–1004.
5. Lloyd M. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity: Comment. J Emerg Med. 2014;47(6):754.
6. Roberts DM, Buckley NA. Antidotes for acute cardenolide (cardiac glycoside) poisoning. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4).

## 5.12 Metilxantinas

**Nayibe Cortés Rodríguez**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica*

*Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo*

*Centro de Investigación, Información y Asesoría en Farmacología y Toxicología Clínica de Boyacá (CITOXBOY) Tunja, Boyacá.*

### Generalidades

Las metilxantinas incluyen cafeína, teobromina y teofilina. La teofilina y cafeína están disponibles como medicamentos, la cafeína es la principal xantina comercializada como parte de bebidas energéticas, en tabletas o suplementos dietarios. Guaraná fruto de la *Paullinia cupana* es un arbusto trepador de la familia Sapindacea, originario de la Amazonia, encontrado en Paraguay, Perú, Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica y Venezuela y tiene alto contenido de cafeína<sup>1,6</sup>.

Son empleadas como adyudantes en analgesia para cefalea, migraña y cefaleas post-punción lumbar<sup>2</sup>. Una taza de café contiene entre 40 -150mg de cafeína<sup>1,4,5</sup>.

### Farmacocinética

**Tabla N° 33 Farmacocinética de las metilxantinas**

Fármacos	Biodisponibilidad (%)	Vida media (horas)	Unión proteínas (%)	Volúmen de distribución (l/kg)	Excreción urinaria (%)	Rango de dosis recomendada día
<b>Metilxantinas</b>						
Cafeína	100*	5 <sub>i</sub>	17-36	0.6-0,8	-	1000mg
Teofilina	100	1.5-4.3	56*	0.3-0.7	-	900mg
Aminofilina	100	6.1-12.8	40	0.45	10	1139mg

\*Neonatos. 40 -230 h Fuente: (5-8).

### Mecanismo de acción y toxicidad

Las metilxantinas son fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa, la inhibición de la fosfodiesterasa aumenta la producción de AMP cíclico (AMPC) y estimula los receptores adrenérgicos que causan el aumento de catecolaminas endógenas resultando en estimulación de los receptores adrenérgicos beta uno y beta dos, y bloqueo de los receptores de adenosina; la estimulación adrenérgica genera anomalías metabólicas y predisposición a arritmias e hipotensión<sup>3</sup>.

La dosis letal calculada para cafeína en adultos es 100-200mg/Kg y en niños de 35mg/Kg y la muerte esta asociada a niveles en plasma de cafeína mayores de 80µg/ml<sup>3</sup>.

En teofilina los niveles terapéuticos oscilan entre 5-15µg/ml con niveles levemente por encima de rango se ha reportado toxicidad, con dosis de 7,5mg/kg (niveles esperados: 15 µg/ml); arritmias ventriculares, convulsiones y muerte están asociada a concentraciones en sangre de 80 -100 µg/ml<sup>1,3,4</sup>.

En teofilina con ligeros niveles por encima del rango terapéutico, la cinética de primer orden se convierte en orden cero, esto hace que pequeños cambios en dosis o del metabolismo pueden generar grandes cambios en la concentración en sangre. Se han estudiado algunos pacientes con sobredosis crónica de teofilina encontrando niveles de norepinefrina y dopamina elevados en comparación con los pacientes sin exposición a esta sustancia<sup>3</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de estado de salud previo del paciente:

**Sistema gastro-intestinal:** náuseas, emesis, diarrea<sup>3,4,8</sup>.

**Sistema renal:** poliuria<sup>1</sup>.

**Sistema pulmonar:** taquipnea, hipernea, alcalosis respiratoria e incluso falla respiratoria<sup>1</sup>.

**Sistema cardiovascular:** arritmias ventriculares y/o taquicardias supraventriculares. Los niños son más susceptibles a taquicardia supraventricular o ventricular prematuras<sup>1,3,4-8</sup>.

**Musculo-esquelético:** contracción muscular<sup>1</sup>.

**Sistema Nervioso Central:** convulsiones, temblor, fasciculaciones, ansiedad, irritabilidad, cefalea, alucinaciones<sup>1,3,4-8</sup>.

**pH y electrolitos:** acidosis metabólica, hipokalemia, acidosis metabólica, hipomagnesemia, hipofosfatemia<sup>1,3, 4-8</sup>.

## Diagnóstico, ayudas diagnósticas relevantes

Solicitar niveles séricos de teofilina, hemoleucograma, electrolitos, función renal, función hepática, lactato, electrocardiograma, gases arteriales iniciales y controles de acuerdo a la situación del paciente<sup>1,3,4-8</sup>.

## Diagnóstico diferencial

**Intoxicación por beta dos adrenérgicos:** albuterol, salbutamol, pueden causar emesis, taquicardia sinusal, temblor muscular, hipokalemia, hiperglicemia y acidosis metabólica, sin embargo las arritmias cardíacas y convulsiones son poco frecuentes<sup>1,3,5-7</sup>.

**Intoxicación por cocaína o anfetaminas:** esta intoxicación puede causar agitación, convulsiones, arritmias cardíacas, temblores, hipertensión, diaforesis<sup>3</sup>.

**Intoxicación por hierro:** en esta intoxicación la emesis es una señal inicial asociada a leucocitosis, hiperglicemia, acidosis metabólica taquicardia sinusal e hipotensión, las convulsiones son menos comunes<sup>3</sup>.

**Intoxicación por salicilatos:** los salicilatos típicamente causan una alcalosis respiratoria inicialmente y taquipnea marcada después de sobredosis aguda. Sin embargo emesis, taquicardia sinusal, hipotensión, alteración del estado mental con coma o convulsiones, y hiperglucemia son posibles hallazgos de esta intoxicación<sup>3</sup>.

Si hay evidencia de convulsiones o focalización se debe descartar lesiones en sistema nervioso.

## Tratamiento

1. Medidas de soporte y emergencias, complete ABCD [ver *Guía Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias*].
2. Anamnesis y evaluación del paciente y de la historia de consumo de medicamentos u otras sustancias del paciente (verifique con la familia o acudiente si la condición del paciente no lo permite).
3. Determine si se beneficia de lavado gástrico y de las indicaciones.
4. Carbón activado a dosis establecidas.
5. En el caso de uso de dosis repetidas de carbón activado o disminución del peristaltismo, después de administrar carbón activado, se puede utilizar manitol al 20% a dosis de 5 ml (1 g) por kilo vía oral, o hidróxido de magnesio 30 ml en una toma en el adulto o mayores de 12 años, 15 ml en niños de 6 a 11 años, y 5 ml en niños de 2 a 5 años.
6. Utilice protector gástrico preferiblemente omeprazol.
7. Utilice metoclopramida a dosis usuales para control de emesis y ondasetron como alternativa terapéutica.
8. En caso de hipotensión, reanimación volumétrica a 1cc/kg/hora. Si no hay respuesta luego de 2-3 litros se debe dar inicio de soporte vasopresor con noradrenalina previa remisión a UCI.

9. En caso de convulsiones utilizar benzodiazepinas o fenobarbital de acuerdo a disponibilidad:
  - Diazepam: adultos 5-10mg lento diluido cada 10-15 minutos y niños 0.3-0.5mg /Kg cada 5 minutos a necesidad.
  - Fenobarbital: adultos 10-20 mg/kg en 60 mL de solución salina 0.9% a 25-50 mg/kg/min, dosis adicionales de 120 mg cada 20 minutos; niños 15-20 mg/kg con dosis adicionales de 5-10 mg/kg. o en caso de Status Epiléptico se emplea 0.5 - 1 mg/kg/h.
  - Midazolam así: 0.2 mg/kg bolo lento (2 minutos) y luego infusión de 0.05 mg/kg por hora (en bomba de infusión).
  - La Fenitoina no muestra beneficios en convulsiones por metilxantinas<sup>1,3, 5-8</sup>.
10. Infusión de potasio a 3mEq/hora y ajuste de acuerdo a niveles de potasio reportados.
11. Si se presenta taquicardia supraventricular colapsante revierta eléctricamente según recomendaciones de ACLS.
12. Manejo de soporte y sintomático, seguimiento de acuerdo a comorbilidades y clínica del paciente.
13. Puede beneficiarse de hemofiltración arteriovenosa continua si la condición hemodinámica del paciente lo permite<sup>1,3, 5-8</sup>.
14. Vigilancia por lo menos 48 horas, si no presenta síntomas o complicaciones.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### **Criterios de remisión**

- Injuria renal aguda,
- Hipotensión a pesar de reanimación volumétrica ( mínimo 2000cc),
- Alteración del estado de conciencia Glasgow menor 12 /15,
- Potasio menor 3.0 mEq/ l.

### **Criterios de UCI**

1. Lactato mayor de 2,0 mmol/L
2. Alteración del estado de conciencia Glasgow menor 10/15
3. Hipotensión a pesar de reanimación volumétrica (mínimo 2000cc).

### **Referencias**

1. Hoffman RJ. Methylxanthines and Selective  $\beta_2$  -Adrenergic Agonists. En: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA,



- Nelson LS et al. Goldfrank`s Manual of Toxicologic Emergencies. 9ª ed. New York. MacGraw-Hill; 2010. p.952-964.
2. Goodman L, Gilman A. Drogadición y abuso de drogas. Manual de farmacología y terapéutica. Mexico. MacGraw-Hill; 2010. p.385-399.
  3. Peña LP, Parra S, Rodríguez CA, Zuluaga AF. Editores. Guía para el manejo del paciente intoxicado. 4 ed. Medellín. 2009.
  4. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [actualizada en octubre 2015; acceso 30 de junio de 2016]. Perry H, Theophylline poisoning. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/theophylline-poisoning?source=search\\_result&search=Theophylline+poisoning&selectedTitle=1%7E29](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/theophylline-poisoning?source=search_result&search=Theophylline+poisoning&selectedTitle=1%7E29)
  5. Kerrigan S, Lindsey T. Fatal caffeine overdose: Two case reports. Forensic Science International. 2005;153: 67-69.
  6. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health. Lexicomp [Fecha de acceso 30 de junio de 2016]. Caffeine: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/caffeine-drug-information?source=search\\_result&search=cafeina&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/caffeine-drug-information?source=search_result&search=cafeina&selectedTitle=1%7E150).
  7. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health. Lexicomp [Fecha de acceso 30 de junio de 2016]. Theophylline: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/theophylline-drug-information?source=search\\_result&search=teofilina&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/theophylline-drug-information?source=search_result&search=teofilina&selectedTitle=1%7E150).
  8. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health. Lexicomp [Fecha de acceso 30 de junio de 2016]. Aminophylline: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/aminophylline-drug-information?source=search\\_result&search=aminofilina&selectedTitle=1%7E46](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/aminophylline-drug-information?source=search_result&search=aminofilina&selectedTitle=1%7E46).

## 5.13 Anti-inflamatorios no esteroides (AINE)

**Nayibe Cortés Rodríguez**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica*

*Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo*

*Centro de Investigación, Información y Asesoría en Farmacología y Toxicología Clínica de Boyacá (CITOXBOY) Tunja, Boyacá.*

### Generalidades

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo de fármacos heterogéneos desde el punto de vista químico, de ácidos orgánicos con efectos terapéuticos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos y efectos adversos con variaciones individuales según la molécula<sup>1-4</sup>.

Los AINE se clasifican en inhibidores no selectivos de las cicloxigenasas e inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 (COX2)<sup>1</sup>.

### Farmacocinética

**Tabla No. 34. Farmacocinética de AINE**

Fármacos	Biodisponibilidad (%)	Vida Media (Horas)	Unión Proteínas (%)	Volúmen Distribución (L/Kg)	Excreción Urinaria (%)	Rango de Dosis Recomendada (Mg/Día)
<b>Derivados del ácido carboxílico</b>						
Indometacina	100	2.6-11	99	0.3-1.5	60	50-200
Ibuprofeno	80	2.2-2.4	99	0,12	45-80	600-2400
Fenoprofeno	95	2.5	99	0,08	90	900-2400
Naproxeno	95	12-17	99	0,16	95	500-1000
Ketorolaco*	100	5	99	0,11-0,33	92	30 -120
Diclofenaco*	55	1-2	99	1.4	65	75-150
<b>Derivados del ácido enólico</b>						
Piroxicam*	99	35-90	99	0,14	5	20
Nabumetona	-	26-92	99	0,25	80	600-1200
<b>Inhibidores selectivos Cox-2</b>						
Celecoxib	-	11	97	8.3 ±5,8	57	200 +
Rofecoxib						

Fuente: Tabla tomada de Guías para el manejo de Urgencias Toxicológicas. Ministerio de la Protección Social de Colombia. 2008. Modificada por autor<sup>5-13</sup>.

\*AINE que se pueden administrar por vía parenteral.

+Dosis superiores asociado a mayor riesgo de infarto cardiaco y accidente cerebral isquémico.

Los AINE se absorben rápidamente, tienen su pico de absorción dentro de las 2 primeras horas, en grandes consumo se puede extender el pico de absorción hasta 3-4 horas. Los AINE son ácidos débiles con alta unión a proteínas (>90%), con metabolismo hepático y vida media la gran mayoría menor de 8 horas, con algunas excepciones como el naproxeno y fenilbutazona<sup>1-14</sup>.

## Mecanismo de acción y toxicidad

Los AINE inhiben las enzimas ciclooxigenasas que están presentes en el proceso de inflamación y participan en la síntesis de prostaglandinas en diferentes procesos fisiológicos del organismo y probablemente su inhibición es responsable de los efectos adversos. Se considera que la inhibición de prostaglandinas y tromboxanos pueden ser la causa de convulsiones en este grupo de medicamentos<sup>1-4</sup>.

A dosis terapéuticas los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se presenta un mayor riesgo de graves eventos trombóticos cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares<sup>1-4</sup>.

Ingestiones de < 100 mg/kg de la mayoría de los AINE (excepto el ácido mefenámico y fenilbutazona) tienen baja probabilidad de causar toxicidad significativa, consumos 400mg/kg (peso corporal magra), están relacionadas con toxicidad grave<sup>14</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de estado de salud previo del paciente y de la dosis del fármaco ingerido. Las principales manifestaciones son:

**Sistema gastro-intestinal:** dolor abdominal, dispepsia, náuseas, emesis, perforación del tracto gastrointestinal, elevación de enzimas hepáticas (raro)<sup>1-14</sup>.

**Sistema renal:** injuria renal aguda y necrosis papilar renal se pueden presentar en pacientes con disminución de volumen arterial efectivo (falla cardíaca, cirrosis o hipovolemia prolongada) nefritis intersticial, hematuria transitoria. <sup>(1-14)</sup>

**Sistema pulmonar:** exacerbación de asma, neumonitis<sup>1-14</sup>.

**Sistema cardiovascular:** falla cardíaca, hipotensión, arritmias, síncope infarto de miocardio e incluso hay reporte de colapso cardiovascular asociado a dosis masivas de ibuprofeno<sup>1-14</sup>.

**Hematológico:** agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, neutropenia.

**Sistema Nervioso Central:** meningitis aséptica, delirium, alucinaciones, cefalea, alteración del comportamiento principalmente en personas de mayor edad, convulsiones, temblor, parestesias, visión borrosa, coma, En un estudio prospectivo el 30 % de los pacientes expuestos a ibuprofeno experimentó efectos sobre SNC que van desde somnolencia hasta coma<sup>1-14</sup>.

**Equilibrio ácido-básico y electrolítico:** hipocalemia, hipomagnesemia, hiperkalemia, hipokalemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica luego de grandes dosis especialmente de ibuprofeno, naproxeno y fenilbutazona<sup>1-14</sup>.

**Dermatológico:** rash, prurito<sup>14</sup>.

**Otros:** Reporte de casos de hipotermia<sup>14</sup>.

**Casos especiales:** Durante el tercer trimestre de embarazo la exposición a AINES se asocia con cierre prematuro de conducto arterioso en el recién nacido por bloqueo de prostaglandinas<sup>1-14</sup>.

Se ha reportados casos graves con fenilbutazona (medicamento utilizado en medicina veterinaria), el ácido mefenámico está asociado a mayor probabilidad de episodios convulsivos<sup>1-14</sup>.

## Diagnóstico, ayudas diagnósticas relevantes

No se recomienda solicitar niveles séricos del fármaco ingerido.

Se recomienda solicitar electrocardiograma, hemoleucograma, electrolitos, pruebas de función renal y hepática, pruebas de coagulación, gases arteriales, lactato inicial y controles de acuerdo a la situación de paciente<sup>1-14</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Si hay evidencia de convulsiones o focalización se debe descartar evento isquémico o hemorrágico a nivel de sistema nervio central. Puede existir ingesta concomitante con analgésicos como salicilatos o acetaminofén [Ver *Guías de salicilatos y/o acetaminofén*].

## Tratamiento

1. Medidas de soporte y emergencias. Complete ABCD [ver *Guía de Generalidades del manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias*].

2. Anamnesis, evaluación del paciente y de la historia de patologías previas y de consumo de medicamentos u otras sustancias del paciente (verifique con la familia o acudiente si la condición del paciente no lo permite).
3. Determine si se beneficia de lavado gástrico y si hay indicación para realizarlo.
4. Administre carbón activado dosis única en las primeras 2 horas posteriores a la ingesta.
5. Utilice protector gástrico preferiblemente inhibidor bomba de protones intravenoso.
6. Si se presentan convulsiones maneje con benzodicepinas disponibles dosis respuesta: diazepam 0,2mg/Kg máximo 20mg por dosis, mínimo 5 minutos diluido o midazolam 5- 10mg/ dosis (lento diluido)<sup>1-14</sup>.
7. Luego de controlar episodio convulsivo para evitar recurrencias utilice fenitoina a dosis usuales.
8. Manejo de hipotermia con medios físicos.
9. No se recomienda hemofiltración o hemodiálisis. Por las características farmacocinéticas no es efectiva.
10. Manejo de soporte y sintomático.
11. Seguimiento de acuerdo a comorbilidades del paciente y clínica del paciente.
12. Vigilancia por lo menos 48 horas, si no presenta complicaciones .

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### **Criterios de remisión**

1. Disfunción renal
2. Melenas o hematoquecia
3. Continua PAM <65mmHg a pesar de reanimación volumétrica (adultos)

### **Criterios de UCI**

1. Lactato mayor 2,0 mmol/L
2. pH <7.3
3. Disfunción renal aguda

## Referencias

1. Goodman L, Gilman A. Analgésicos Antipiréticos y Antiinflamatorios Farmacoterapia de la Gota. En: Manual de Farmacología Y Terapéutica. México. MacGraw-Hill; 2008. p.428-461.
2. Belson MG, Watson WA. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. En: Flomenbaun NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS et al. Goldfrank`s Manual of Txicologic Emergencies.9ª ed. New York. MacGraw-Hill; 2010. p.573-579.
3. Manrique CI. Intoxicación por anti-inflamatorios no esteroideos. En: Peña LM, Arroyave CL, Aristizabal JJ, Gómez UE. Fundamentos de Medicina. Toxicología Clínica.1ª ed. Medellin. CIB; 2010. p. 183-187.
4. Sandilands EA, Bateman DN. Non-steroidal anti- inflammatory drugs. Medicine. 2016; 44, (3): 185-186.
5. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [fecha de acceso 17 de junio de 2016]. Indomethacin: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/indomethacin-drug-information?source=search\\_result&search=indometacina&selectedTitle=1%7E150#F182715](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/indomethacin-drug-information?source=search_result&search=indometacina&selectedTitle=1%7E150#F182715).
6. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [fecha de acceso 17 de junio de 2016]. Ibuprofen: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/ibuprofen-drug-information?source=search\\_result&search=ibuprofeno&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/ibuprofen-drug-information?source=search_result&search=ibuprofeno&selectedTitle=1%7E150)
7. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [fecha de acceso 17 de junio de 2016]. Fenoprofen: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/fenoprofen-drug-information?source=search\\_result&search=fenoprofeno&selectedTitle=1%7E8](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/fenoprofen-drug-information?source=search_result&search=fenoprofeno&selectedTitle=1%7E8)
8. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [fecha de acceso 17 de junio de 2016]. Naproxen: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/naproxen-drug-information?source=search\\_result&search=naproxeno&selectedTitle=1%7E150#F199859](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/naproxen-drug-information?source=search_result&search=naproxeno&selectedTitle=1%7E150#F199859)
9. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [fecha de acceso 17 de junio de 2016]. Ketorolac: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/ketorolac-systemic-drug-information?source=search\\_result&search=ketorolaco&selectedTitle=1%7E79](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/ketorolac-systemic-drug-information?source=search_result&search=ketorolaco&selectedTitle=1%7E79)
10. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [fecha de acceso 17 de junio de 2016]. Diclofenac: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/diclofenac-systemic-drug-information?source=search\\_result&search=diclofenaco&selectedTitle=1%7E85](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/diclofenac-systemic-drug-information?source=search_result&search=diclofenaco&selectedTitle=1%7E85)

11. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [fecha de acceso 17 de junio de 2016]. Piroxicam: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/piroxicam-drug-information?source=search\\_result&search=piroxicam&selectedTitle=1%7E29](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/piroxicam-drug-information?source=search_result&search=piroxicam&selectedTitle=1%7E29)
12. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [fecha de acceso 17 de junio de 2016]. Nabumetone: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/nabumetone-drug-information?source=search\\_result&search=nabumetone&selectedTitle=1%7E15](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/nabumetone-drug-information?source=search_result&search=nabumetone&selectedTitle=1%7E15)
13. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [fecha de acceso 17 de junio de 2016]. Celecoxib: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/celecoxib-drug-information?source=search\\_result&search=celecoxib&selectedTitle=1%7E96](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/celecoxib-drug-information?source=search_result&search=celecoxib&selectedTitle=1%7E96)
14. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health.Lexicomp [actualizada en 09 septiembre 2014; acceso 17 de junio de 2016]. Su M, Nagdev A. Nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) poisoning. Disponible en [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/nonsteroidal-antiinflammatory-drug-nsaid-poisoning?source=search\\_result&search=overdoses+ibuprofeno&selectedTitle=2%7E4](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/nonsteroidal-antiinflammatory-drug-nsaid-poisoning?source=search_result&search=overdoses+ibuprofeno&selectedTitle=2%7E4)

## 5.14 Hierro

**Nayibe Cortés Rodríguez**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica*

*Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo*

*Centro de Investigación, Información y Asesoría en Farmacología y Toxicología Clínica de Boyacá (CITOXBOY) Tunja, Boyacá.*

### Generalidades

El hierro es indispensable para el funcionamiento de los órganos, puede donar y aceptar electrones mediante reacciones de oxidoreducción y pasar de estado férrico ( $\text{Fe}^{+3}$ ) a ferroso ( $\text{Fe}^{+2}$ ), este tipo de reacciones son indispensables en funciones en complejos proteicos del ser vivo como citocromos, mioglobina entre otros; el déficit de hierro se manifiesta en anemia y su exceso en hemocromatosis<sup>1</sup>.

### Farmacocinética

Los depósitos de hierro a dosis terapéuticas son regulados mediante su absorción en el tracto gastrointestinal en duodeno y primera porción del yeyuno, en estado ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) la absorción normal oscila entre 10-35% hasta un 80-95% en periodos de déficit, en caso de repleción del sistema, se almacena como ferritina, transportado por la proteína transferrina, en forma férrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ). No existen mecanismos fisiológicos de excreción de hierro. Puede ser perdido por desprendimiento constante de células intestinales y sangrado menstrual<sup>1-4</sup>.

En caso de sobredosis los efectos oxidativos y corrosivos del hierro sobre las células del tracto gastrointestinal generan daño, perdiendo la regulación de su absorción permitiendo la absorción pasiva, el pico de absorción descrito en sobredosis es de 4- 6 horas post-ingestión<sup>1-4</sup>.

En sobredosis el hierro absorbido se elimina rápidamente del espacio intravascular y es captado por diferentes células de los tejidos, la concentración excesiva altera la función mitocondrial<sup>4</sup>.

Los suplementos de hierro están disponibles en el mercado en sales en diferentes formas farmacéuticas como sulfato, gluconato, fumarato y compuestos no iónicos como el carbonil, estos contiene mayor porcentaje de hierro elemental, para su absorción requiere oxidación a la forma ferrosa ( $\text{Fe}^{+2}$ ) en el estómago; en caso de sobredosis su absorción es lenta que puede representar menor toxicidad (Ver Tabla 1)<sup>1-4</sup>.



## Mecanismo de acción y toxicidad

El hierro participa en reacciones de oxidoreducción como la reacción de Fenton y Ciclo de Haber-Weiss que producen radicales hidroxilo ( $\text{OH}^\cdot$ ), los cuales alteran algunas proteínas e inician peroxidación lipídica de las membranas celulares de las células expuestas llevando a daño celular<sup>1-4</sup>.

En sobredosis de hierro las células de tracto gastrointestinal permiten su absorción rápida e ingreso al sistema sanguíneo uniéndose a la transferrina la cuál es saturada rápidamente quedando hierro libre disponible para ingresar a los tejidos. Esto lleva a alterar las mitocondrias y la fosforilación oxidativa. En animales expuestos a sobredosis de hierro se ha documentado disminución de gasto cardiaco por efecto inotrópico negativo sobre el miocardio; unión directa a la trombina y a fibrinógeno con coagulopatía resultante independiente de la lesión hepática<sup>1-4</sup>.

La toxicidad de hierro depende de la cantidad de hierro elemental de cada compuesto.

**Tabla No. 35. Formulación de hierro - Porcentaje de hierro elemental**

Formulación De Hierro	Hierro Elemental (%)
<b>No Ionico</b>	
Cloruro ferroso	28
Fumarato ferroso	33
Gluconato ferroso	12
Lactato ferroso	19
Sulfato ferro so	20
<b>Ionico</b>	
Hierro carbonil	98
Polisacárido de hierro	46

Fuente: autora. Datos tomados de (1).

Dosis de hierro elemental de 10-20 mg/kg presentan manifestaciones gastrointestinales; con dosis superiores a 40 mg/kg se espera acidosis e inestabilidad hemodinámica y dosis de 100mg/kg se consideran potencialmente letales<sup>4</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen del estado de salud previo del paciente y de la dosis del fármaco ingerido. En la intoxicación por hierro se presentan cinco

etapas. Sin embargo no se puede asignar estrictamente a una etapa en función del número de horas post-ingestión<sup>1-4</sup>.

**Etapa uno- gastrointestinal:** de 30 minutos a 6 horas

La sintomatología es atribuida a lesión directa del tracto gastrointestinal. Se caracteriza por náuseas, emesis, dolor abdominal hematemesis, letargo, melenas, diarrea<sup>4</sup>.

El vómito y las heces pueden ser de color verde oscuro o negro por la presencia de tabletas en desintegración grave,  $\square$ . Puede no estar presente en paciente con intoxicación. El vómito persistente es un indicador de gravedad de la intoxicación<sup>4</sup>.

En toxicidad leve o moderada esta es la única fase presente en la intoxicación, resolviéndose en 6-12 horas

**Etapa dos- latente:** 6-24 horas

Esta etapa también es denominada "fase de reposo" o "estabilidad relativa", se considera un período de recuperación aparente. Puede no estar presente en paciente con intoxicación grave; los pacientes pueden parecer asintomáticos pero en realidad están cursando con acidosis metabólica, oliguria e hiperventilación que pueden pasar inadvertidos inicialmente<sup>1-4</sup>.

**Etapa tres- choque y acidosis metabólica:** 6-72 horas o antes en ingestión masiva.

La etiología del choque puede ser hipovolémico distributivo o cardiogénico. Se caracteriza por etiología multifactorial, vasodilatación, hipotensión, disminución del gasto cardíaco, coagulopatía (efecto del hierro sobre protombina), disfunción pulmonar progresiva, hemorragias, disfunción renal, ictericia, letargia, convulsiones y coma<sup>1-4</sup>.

La acidosis metabólica es indicador de gravedad de la intoxicación, asociada a aumento de lactato (como consecuencia de hipovolemia, hipoperfusión y disfunción mitocondrial)<sup>1-4</sup>.

**Etapa cuatro: hepatotoxicidad/ necrosis hepática:** 12 -96 horas

La aparición de hepatotoxicidad se presenta generalmente dentro de dos días siguientes a la ingestión.

El hígado es vulnerable a la toxicidad por hierro por dos razones:

- La exposición a grandes cantidades de hierro por la circulación porta que absorbe el hierro en forma pasiva. Los hepatocitos tienen alta actividad metabólica<sup>1-4</sup>.
- Falla hepática por entrada masiva al sistema reticuloendotelial y daño celular en el hígado por radicales libres originados por el hierro<sup>4</sup>.

**Etapa quinta- secuelas:** 2-8 semanas luego de la ingestión.

También denominada obstrucción intestinal. Se produce como resultado de la cicatrización secundaria a lesiones iniciales causadas por el hierro. Su presentación es rara.

### Diagnóstico, ayudas diagnósticas relevantes

Solicitar niveles del hierro sérico (preferiblemente en pico de absorción), hemoleucograma, electrolitos, función renal, función hepática pruebas de coagulación, electrocardiograma, lactato, tanto iniciales como controles posteriores de acuerdo a la situación de paciente.

Leucocitos mayores de 15.000 células por microlitro sumado a glicemia mayor de 150mg/dl están asociados con niveles de hierro sérico >300 µg/dl<sup>1-4</sup>.

Radiografía de tórax en consumo masivos permite visualizar las tabletas ingeridas (radiopacas) y permitirá evaluar la efectividad de la descontaminación en determinados casos. Las preparaciones líquidas o masticables no son radiopacas<sup>1-4</sup>.

**Tabla No. 36. Niveles de sanguíneos de hierro<sup>1</sup>.**

Niveles sericos de hierro	Cuadro clínico compatible
300 µg/dl	Síntomas gastrointestinales
300 -500 µg/dl	Síntomas gastrointestinales y síntomas sistémicos
500 -1000 µg/dl	Toxicidad sistémica y choque.
> 1000 µg/dl	Morbilidad y mortalidad significativa.

Fuente: autora

### Casos especiales

En embarazo el manejo es idéntico.

## Diagnósticos diferenciales

- Si hay evidencia de convulsiones o focalización se debe descartar lesiones en sistema nervioso.
- Hemorragia de vías digestivas altas y bajas.
- Intoxicación por salicilatos, acetaminofén, fósforo blanco, arsénico y toda la gama de sustancias hepatotóxicas.

## Tratamiento

1. Medidas de soporte. Complete ABCD [ver *Guía de generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias*].
2. Anamnesis, evaluación del paciente y de la historia de consumo de hierro del paciente, otros medicamentos u otras sustancias (verifique con la familia o acudiente si la condición del paciente no lo permite).
3. Iniciar reanimación volumétrica mínimo 2000cc y continúe a 1cc/kg / hora. En niño corregir la deshidratación y continuar a 1cc/kg / hora.
4. No se beneficia de carbón activado.
5. No se recomienda lavado gástrico con dexferoxamina o/y bicarbonato de sodio.
6. Determinar si se beneficia de irrigación intestinal.
7. Determinar la cantidad hierro elemental consumido y clasificar la intoxicación.
8. Utilizar protector gástrico preferiblemente Omeprazol.
9. **Se considera alto riesgo de toxicidad** si existe alguna de los siguientes condiciones:
  - consumo de hierro elemental mayor de 60 mg/Kg
  - niveles séricos mayor 500 µg/dl (90 micromol/L)
  - síntomas persistentes de emesis, diarrea, alteración del estado de conciencia
  - radiografía de tórax con píldoras visibles
10. Síntomas sistémicos (persistencia de hipoperfusión, taquipnea hipotensión)<sup>4</sup>. Administrar dexferoxamina quelante del hierro, a quienes se consideran con riesgo alto de toxicidad, este quelante se une con el hierro ferrico (Fe<sup>+3</sup>) y forma ferroxamina en sangre para iniciar su eliminación en orina. **Desferoxamina** intravenosa, se debe administrar lentamente a dosis de 15mg/kg/hora, máximo 80 mg/kg/día, o máximo 6 gramos en 24 horas. Al inicio de la infusión se presenta cambio de color naranja rojo o marrón (indicativo de excreción de desferoxamina)<sup>4</sup>. [Ver capítulo de Antídotos para ampliar la información].
11. Suspender la dexferoxamina a las 24 horas o luego de resolución de acidosis, si no hay nuevos cambios en la orina.

12. Vigilancia por lo menos 48 horas, si no presenta síntomas y/o complicaciones.
13. Puede beneficiarse de hemofiltración arteriovenosa continua si la condición hemodinámica del paciente lo permite<sup>4</sup>.
14. Manejo de soporte y sintomático.

Dada la severidad de este tipo de intoxicación se requiere valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### Criterios de remisión

- Injuria renal aguda, elevación de transaminasas (mayor 3 veces lo normal)
- Glucometrías por debajo de 100mg/dl, sin mejoría a dextrosa.
- Hipotensión a pesar de reanimación volumétrica (mínimo 2000cc)
- Alteración del estado de conciencia, Glasgow menor 12 /15
- Potasio menor 3.0 mEq/ l

### Criterios de UCI

1. Lactato mayor a 2,0 mmol/l
2. Insuficiencia renal aguda
3. Alteración del estado de conciencia, Glasgow menor de 10/15
4. Melenas o hematoquecia en más de dos oportunidades
5. Hipotensión a pesar de reanimación volumétrica (mínimo 2000cc)

### Referencias

1. Perrone J. Iron. En: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS et al. Goldfrank`s Manual of Toxicologic Emergencies.9ª ed. New York. MacGraw-Hill; 2010. p.629-642.
2. Angulo NY. Intoxicación por hierro. En: Peña LM, Arroyave CL, Aristizabal JJ, Gómez UE. Fundamentos de Medicina. Toxicología Clínica.1ª ed. Medellín. CIB; 2010. p. 189-197.
3. Goodman L, Gilman A. Fármacos hematopoyéticos. Manual de farmacología y terapéutica. Mexico. MacGraw-Hill; 2008. p.927-966
4. UpToDate [base de datos en Internet].Wolters Kluwer Health.Lexicomp [actualizada en enero 2016; acceso 27 de junio de 2016].Liebelt E, Kronfol R. Acute iron poisoning. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/acute-iron-poisoning?source=search\\_result&search=iron+overdoses&selectedTitle=1%7E55](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/acute-iron-poisoning?source=search_result&search=iron+overdoses&selectedTitle=1%7E55)

## 5.15 Insulinas e hipoglicemiantes orales

**Nayibe Cortés Rodríguez**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica*

*Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo*

*Centro de Investigación, Información y Asesoría en Farmacología y Toxicología Clínica de Boyacá (CITOXBOY) Tunja, Boyacá.*

### Generalidades

La insulina es una hormona peptídica que sintetiza y es secretada por las células ( $\beta$ ) beta del páncreas (islotos de Langerhans), la secreción de insulina está estrechamente regulada para conservar los niveles de glucosa en sangre durante el ayuno y la alimentación. Cualquier estado que estimule el sistema simpático (hipoxia, hipoglicemia, ejercicio, cirugía y quemaduras graves) suprime la secreción de insulina por estimulación de los receptores ( $\alpha$ ) alfa dos adrenérgicos<sup>1-4</sup>.

### Farmacocinética

**Tabla No. 37. Farmacocinética de hipoglicemiantes**

Fármacos	Absorción (%)	Vida media (horas)	Unión proteínas (%)	Volumen de distribución (l/kg)	Excreción urinaria (%)	Rango de dosis recomendada Día.
<b>Insulinas</b>						
Lispro	50 -75%	1	-	0.72-1.55	-	0.2 -0.7ui/kg / día
Aspart	-	0.81	-10%	-	-	0.2 - 0.6 ui/kg/día
Regular	55-77%	0.5 -1.5	-	1.12-1.37	-	0.2-0.4ui/kg / día
Nph	-	0.5 -1.5	-	-	-	0.5-1ui/kg/día
Detemir	60%	5-7	98	0.1	-	0.5-1ui/kg/día
Glargina	-	10-24	-	-	-	0.2 -0.7ui/kg / día
<b>Hipoglicemiantes orales</b>						
<b>Sulfonilureas</b>						
Tobultamida	99	4.5-6.5	95	0.15	75-85	1000-3000mg
Glibenclamida	99	10	90-99	0.2	50	2.5 -10mg
<b>Biguanidas</b>						
Metformina	50-60	4-18	Insignificante	9.3-5.1	90	500-2000mg
<b>Tiazolidinedionas</b>						
Rosiglitazona	99	3-4	99	0.2	64	8mg
Pioglitazona	-	16-24	99	0.63	15-30	15-45mg

Fármacos	Absorción (%)	Vida media (horas)	Unión proteínas (%)	Volumen de distribución (l/kg)	Excreción urinaria (%)	Rango de dosis recomendada Día.
<b>Inhibidores de alfa glucosidasa</b>						
Acarbosa	<2	0	-	2	-	25-300mg
Miglitol	50-100	2	<4	0.18	-	50 -300mg

Fuente : autora, tomados de: (1) (6,7,8,9,10,11) (12-20).

## Mecanismo de acción y toxicidad

### Insulina

Regula la concentración de glucosa en sangre mediante la unión a receptores celulares de membrana regulando el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas en hígado, musculo esquelético y tejido adiposo. La insulina actúa a través de receptores específicos de membrana sobre los tejidos diana para regular el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas. Los órganos diana de la insulina son el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo<sup>1-13</sup>.

### Glibenclamida

Estimula la liberación de insulina de las células beta pancreáticas; reduce la producción de glucosa del hígado; la sensibilidad a la insulina se aumenta en los sitios diana periféricos<sup>1-4,15</sup>.

### Tiazolidinedionas

Agente antidiabético que disminuye la glucosa en sangre mediante la mejora de la respuesta de la célula diana a la insulina, sin aumentar la secreción de insulina pancreática. Tiene un mecanismo de acción que es dependiente de la presencia de la insulina para la actividad. La pioglitazona es un agonista potente y selectivo del peroxisoma receptor gamma activado por el proliferador (PPARGamma). La activación de los receptores nucleares de PPARgamma influye en la producción de un número de productos génicos implicados en la glucosa y el metabolismo de los lípidos. El PPARgamma es abundante en las células dentro de los túbulos colectores del riñón; las Tiazolidinedionas estimulan la reabsorción de sodio<sup>1-4,17,18</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de estado de salud previo y de la dosis del fármaco ingerido

**Sistema gastro-intestinal:** náuseas, diarrea, dolor abdominal, flatos (acarbosa)<sup>1-4,19,21</sup>.

**Sistema renal:** rabdomiolisis<sup>1-4</sup>.

**Sistema pulmonar:** taquipnea, edema pulmonar<sup>1-4</sup>.

**Sistema cardiovascular:** taquicardia, fibrilación auricular, vasculitis arritmias ventriculares<sup>1-4,21</sup>.

**Hematológico:** anemia, leucopenia<sup>1-4,21</sup>.

**Hepático;** colestasis, ictericia, aumento de transaminasas, falla hepática<sup>1-4,21</sup>.

**Sistema Nervioso Central:** confusión, mareo, coma, convulsiones, cefalea, temblor, daño cerebral permanente<sup>1-4,21</sup>.

**pH y electrolitos:** acidosis láctica (metformina) hipernatremia, hiponatremia, hipokalemia<sup>1-4,21</sup>.

## Casos especiales

**Metformina:** tiene como principal toxicidad la acidosis láctica por los diferentes mecanismo descritos, al parecer promueve la conversión de glucosa en lactato en el lecho esplácnico del intestino delgado, bloquea el primer complejo de la cadena respiratoria y lleva a disminución de gluconeogénesis a partir de lactato, piruvato y alanina<sup>1-4,21</sup>.

**Tiazolidinedionas:** relacionadas a dosis usuales con exacerbación de falla cardiaca, aumento de transaminasas y aumento de incidencia de fracturas<sup>1-4,18,21</sup>.

## Diagnóstico, ayudas diagnósticas relevantes

No se recomienda solicitar niveles del fármaco ingerido. Se recomienda solicitar hemoleucograma, electrolitos, función renal, función hepática pruebas de coagulación lactato y electrocardiograma inicial, controles de acuerdo a la situación y evolución de paciente<sup>1-4,21</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Insuficiencia hepática, déficit de cortisol o glucagón, estados avanzados de sepsis<sup>1-4,21</sup>.

Si hay evidencia de convulsiones o focalización, se debe descartar episodio hemorrágico a nivel de sistema nervioso central.



## Tratamiento

1. Medidas de soporte y emergencias- Complete ABCD [ver *Guía generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias*].
2. Anamnesis, evaluación del paciente y de la historia de consumo de medicamentos y otras sustancias por parte del paciente (verifique con la familia o acudiente si la condición del paciente no lo permite).
3. Si la administración fue oral determine si se beneficia de lavado gástrico y de las indicaciones (ver manejo general).
4. Determine si se beneficia de dosis de carbón activado.
5. Utilice protector gástrico preferiblemente inhibidor de bomba de protones.
6. Monitorizar niveles de glucometria cada hora durante las primeras 6 horas y continuar cada 2, 4 o 6 h de acuerdo a resultado. El objetivo es mantener glucometrias por encima de 120mg/dl y por debajo de 180mg/dl.
7. Con glucometria menores de 100mg/dl en adultos utilice infusión de DAD 10 % o 50% dosis inicial de 25 gramos y continuar 1 gr/kg en casos graves, (glasgow menor de 8/15) teniendo en cuenta que concentraciones mayores del 10 % requieren acceso central.
8. En niños infusión de DAD 10 % (menores de 3 años) o 25% (mayores de tres años) dosis inicial de 1 gr/Kg y continuar igual, 1 gr/kg en casos graves, (Glasgow menor de 8/15) teniendo en cuenta que concentraciones mayores del 10 % requieren acceso central.
9. En toxicidad por sulfonilureas se debe administrar asociado a infusión de Dextrosa, Octreotido (inhibe la liberación de insulina por las células beta de los islotes pancreáticos.) de 50 a 150 µgr por vía intramuscular, o subcutánea, inyección cada seis horas. En los niños, la dosis de octreotido es de 1 a 1,5 µg /kg (hasta 50 µg) cada seis horas por 2 4 horas. Se suspende y se monitorizan otras 24 h, si nuevamente hay hipoglicemia se debe administrar nueva dosis<sup>1-4</sup>.
10. Inicie infusión de potasio a 3mEq/hora por vía periférica y concetraciones mayores si dispone de acceso central<sup>1-4</sup>.
11. El glucagón puede utilizarse si no está disponible acceso venoso 5mg IM en adultos<sup>1-4</sup>.
12. Se puede beneficiar de hemodiálisis en metformina lo contrario ocurre con las sulfonilurea en las que no se ha demostrado beneficios<sup>1-4</sup>.
13. Manejo de soporte y sintomático.
14. Seguimiento de acuerdo a comorbilidades del paciente y clínica del paciente.
15. Vigilancia por lo menos 48 horas, si no presenta complicaciones.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### Criterios de remisión

- Disfunción renal
- Glucométrías por debajo 100mg/dl
- Alteración del estado de conciencia
- Potasio menor 3.0 mEq/ L

### Criterios de UCI

1. Lactato mayor 2,0 mmol/L
2. Disfunción renal aguda luego de reanimación volumétrica
3. Alteración del estado de conciencia glasgow < 8 /15
4. Dos o más glucometrias por debajo 100mg/dl

### Referencias

1. Goodman L, Gilman A. Insulina Hipoglicemiantes orales y Farmacología del Páncreas endocrino. Manual de Farmacología y Terapéutica. Mexico. MacGraw-Hill; 2008. p.927-966.
2. Bosse GM. Antidiabetics and Hypoglycemics. En: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS et al. Goldfrank`s Manual of Toxicologic Emergencies. 9ª ed. New York. MacGraw-Hill; 2010. p.749-763.
3. Escorcia S, Waksman J. Intoxicación por antihiperoglucemiantes e hipoglucemiantes. En: Peña LM, Arroyave CL, Aristizabal JJ, Gómez UE. Fundamentos de Medicina. Toxicología Clínica. 1ª ed. Medellin. CIB; 2010. p. 255-265.
4. Waring WS. Antidiabetic drugs. Specific Substances. Medicine. 2016; 44 (3):138-140.
5. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health.Lexicomp [actualizada en 14 agosto 2014; acceso 22 de junio de 2016]. Mantzoros C, Serdy S. Insulin action. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-action?source=search\\_result&search=insulin&selectedTitle=4%7E150](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-action?source=search_result&search=insulin&selectedTitle=4%7E150)
6. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health.Lexicomp [actualizada en 18 marzo 2016; acceso 22 de junio de 2016]. Zand J. Insulin: Drug formulations. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-drug-formulations?source=search\\_result&search=insulin&selectedTitle=2%7E150](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-drug-formulations?source=search_result&search=insulin&selectedTitle=2%7E150)

7. Food and Drug Administration. Prescribing Information Lispro. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.
8. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 22 de junio de 2016]. Insulin aspart: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-aspart-drug-information?source=search\\_result&search=insulin+aspart&selectedTitle=1%7E50#F2104823](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-aspart-drug-information?source=search_result&search=insulin+aspart&selectedTitle=1%7E50#F2104823)
9. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 22 de junio de 2016]. Insulin regular: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-regular-drug-information?source=see\\_link&utdPopup=true](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-regular-drug-information?source=see_link&utdPopup=true)
10. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 22 de junio de 2016]. Insulin NPH: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-nph-drug-information?source=search\\_result&search=insulin+NPH&selectedTitle=1%7E75](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-nph-drug-information?source=search_result&search=insulin+NPH&selectedTitle=1%7E75)
11. Food and Drug Administration Prescribing Information Determir. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=LEVEMIR>.
12. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 22 de junio de 2016]. Insulin detemir: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-detemir-drug-information?source=search\\_result&search=insulin+DETERMIR&selectedTitle=1%7E50](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-detemir-drug-information?source=search_result&search=insulin+DETERMIR&selectedTitle=1%7E50).
13. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 22 de junio de 2016]. Insulin glargine: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-glargine-drug-information?source=search\\_result&search=glargina+insulina&selectedTitle=1%7E67#F2114346](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/insulin-glargine-drug-information?source=search_result&search=glargina+insulina&selectedTitle=1%7E67#F2114346).
14. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 22 de junio de 2016]. Tobultamide: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/tolbutamide-drug-information?source=search\\_result&search=TOBULTAMIDA&selectedTitle=1%7E14#F228919](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/tolbutamide-drug-information?source=search_result&search=TOBULTAMIDA&selectedTitle=1%7E14#F228919)
15. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 22 de junio de 2016]. Glyburide: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/glyburide-drug-information?source=search\\_result&search=glibenclamide&selectedTitle=1%7E55#F176698](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/glyburide-drug-information?source=search_result&search=glibenclamide&selectedTitle=1%7E55#F176698)
16. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 22 de junio de 2016]. Merformin: Drug information. Disponible en: <http://www.uptodate.com.ez.urosario>.

- edu.co/contents/metformin-drug-information?source=search\_result&search=metformina&selectedTitle=1%7E150
17. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 22 de junio de 2016]. Rosiglitazone: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/rosiglitazone-drug-information?source=search\\_result&search=rosiglitazone&selectedTitle=1%7E74#F45804115](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/rosiglitazone-drug-information?source=search_result&search=rosiglitazone&selectedTitle=1%7E74#F45804115)
  18. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 22 de junio de 2016]. Pioglitazone: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/pioglitazone-drug-information?source=search\\_result&search=pioglitazona&selectedTitle=1%7E80#F5709212](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/pioglitazone-drug-information?source=search_result&search=pioglitazona&selectedTitle=1%7E80#F5709212)
  19. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 22 de junio de 2016]. Acarbose: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/acarbose-drug-information?source=search\\_result&search=acarbose&selectedTitle=1%7E28#F129130](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/acarbose-drug-information?source=search_result&search=acarbose&selectedTitle=1%7E28#F129130)
  20. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [fecha de acceso 22 de junio de 2016]. Miglitol: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/miglitol-drug-information?source=search\\_result&search=miglitol&selectedTitle=1%7E12](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/miglitol-drug-information?source=search_result&search=miglitol&selectedTitle=1%7E12)
  21. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [actualizada en 03 agosto 2016; acceso 22 de junio de 2016]. Chu J, Stolbach A. Sulfonylurea agent poisoning. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/sulfonylurea-agent-poisoning?source=search\\_result&search=Sulfonylurea+agent+poisoning&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/sulfonylurea-agent-poisoning?source=search_result&search=Sulfonylurea+agent+poisoning&selectedTitle=1%7E150)
  22. Kumare A, Hayesa CE, Iwashynab SJ, Boustanic R, Duncand L, Mickelle JJ, Francise G. Management of intentional overdose of insulin glargine. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(9):570–572 <http://dx.doi.org/10.1016/j.endoen.2012.11.001>
  23. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Todino JD, Algren DA, Morgan BW. Metformin Overdose with a Resultant Serum pH of 6.59: Survival Without Sequelae. *The Journal of Emergency Medicine*, 2010; 39 (1): 77–e80.
  24. Groth CM, Banzon ER. Octreotide for the Treatment of Hypoglycemia After Insulin Glargine Overdose. *The Journal of Emergency Medicine*. 2013; 45 (2):194-198. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.11.099>.

## 5.16 Litio

**Ruber H. Arias C.**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica  
Docente de Farmacología, Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC*

**Marie Claire Berrouet Mejia**

*Médica Especialista En Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad CES, Medellín  
Toxicóloga Clínica Hospital General de Medellín, Medellín  
Toxicóloga Clínica de la Clínica Soma, Medellín  
Miembro de la Junta Directiva de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC*

### Generalidades

El litio es un metal alcalino que se encuentra en forma de sales, disperso en aguas manantiales y en algunas rocas volcánicas. Como medicamento es utilizado para tratamiento del trastorno afectivo bipolar, por su efecto como estabilizador de ánimo y también está indicado en otras enfermedades como depresión refractaria. La toxicidad por litio se asocia a riesgos neurológicos, cardiovasculares y renales que puede ser reversibles, sin embargo, con el uso crónico se presenta daño renal y neurológico que puede llegar a ser irreversible. Cada tableta de 300 mg de carbonato de litio contiene 8.12 mEq/L y puede aumentar los valores séricos de litio en promedio 0.3 mEq/L, con un rango terapéutico estrecho de 0.6-1.2 mEq/L, entendiéndose esto es importante identificar como aumenta el riesgo de toxicidad en pacientes ancianos, con falla renal o desequilibrio electrolítico, dieta baja en sal; dentro de las interacciones con medicamentos más importantes se encuentran AINE, diuréticos, IECAS, betabloqueadores y anticonvulsivantes.

### Farmacocinética

La absorción del litio es rápida en tracto gastrointestinal con un pico de concentración en sangre luego de 1 hora y de 4 horas para las presentaciones de liberación prolongada. En caso de sobredosis la absorción se torna variable. Dentro de su cinética se destaca la no unión a proteínas y un volumen de distribución de 0.8 L/kg.

Su eliminación es por vía renal, el 80 % se reabsorbe y el 20 % se excreta inalterado. Debido a su similitud química con el sodio, las alteraciones en este último y el mal funcionamiento renal, repercuten directamente en las concentraciones plasmáticas de litio así por ejemplo, la hiponatremia produce una reabsorción del litio en el túbulo distal

## Mecanismo de acción y toxicodinamia

La acción terapéutica se explica por varias teorías como por ejemplo sinergismo con vías y receptores de serotonina y mayor liberación de neurotransmisores como acetilcolina. Además plantean una regulación en los niveles de dopamina, glutamato y GABA. El litio se comporta como un inhibidor no competitivo de la enzima inositol monofosfatasa, disminuyendo los niveles del inositol y alterando la señalización por segundos y terceros mensajeros. La depleción del inositol afecta el metabolismo de neurotransmisores (colinérgicos, adrenérgicos y dopaminérgicos) y adicionalmente modula la actividad de procesos intracelulares activados en la corteza frontal e hipocampo.

Desde la perspectiva de la toxicidad del litio se han considerado modificaciones en la neurotransmisión, en la función de proteínas reguladoras como la GSK (glicógeno kinasa) y cambios en niveles de segundos mensajeros como IP3 (inositol trifosfato) y AMPc (adenosin monofosfato), con la característica de que este efecto toxico en nivel de sistema nervioso central es acumulativo. Desde el punto de vista de toxicidad el litio se comporta como un catión, compitiendo con el sodio y el potasio en el corazón y el riñón lo cual se relaciona con la toxicidad en estos órganos.

## Manifestaciones clínicas

En el tratamiento con litio los efectos adversos ocurren en 35 a 93 % de los pacientes y son dependientes de la dosis y duración de la terapia. En relación a los efectos tempranos los sistemas mayormente afectados son el gastrointestinal y sistema nervioso central. Los efectos tardíos pueden afectar diversos sistemas. Cabe resaltar que a nivel renal, se presentan alteraciones entre el 20 a 70 % de los pacientes. Aún con niveles terapéuticos hay una disminución en la expresión de la Acuaporina-2 en el túbulo colector, lo que disminuye la reabsorción de agua llevando a deshidratación, la depleción de volumen asociada, incrementa la reabsorción proximal y por ende los niveles séricos del litio, aumentando su toxicidad.

Se ha propuesto una clasificación de toxicidad basada en los niveles séricos:

- Intoxicación moderada 1,5 a 2,5 mEq/L
- Intoxicación Grave 2,5 a 3,5 mEq/L
- Amenazante con la vida >3,5 meq/L

Sin embargo, se han reportado casos de toxicidad con valores séricos normales.

Hay tres tipos de intoxicación por litio: aguda, crónica agudizada y crónica.

La aguda ocurre en un paciente que no toma litio de manera habitual. Normalmente son menos sintomáticos y el seguimiento se hace con niveles de litio y monitoreo de la función renal.

La intoxicación crónica agudizada ocurre en pacientes en tratamiento crónico y que toman una sobredosis. Esta forma de toxicidad es más severa que la intoxicación aguda, pues la eliminación del ion es más prolongada.

La intoxicación crónica ocurre en pacientes con tratamiento crónico cuya dosis se incrementó o en pacientes que tienen una alteración aguda de la función renal.

Los síntomas asociados con toxicidad leve incluyen letargia, somnolencia, mareo, temblor distal fino, debilidad muscular, náuseas, vómito y diarrea. La moderada se caracteriza por confusión, disartria, nistagmus, ataxia, mioclonías y cambios electrocardiográficos, mientras que la toxicidad grave presenta compromiso severo del estado de conciencia, hiperreflexia, convulsiones, síncope, insuficiencia renal, coma y muerte.

La manifestación más común de la intoxicación por litio, independiente del grado de toxicidad es la alteración del estado mental, seguido de síntomas gastrointestinales.

Es importante resaltar que incluso con niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico se pueden encontrar cambios electrocardiográficos en pacientes que están en tratamiento con litio, hay cambios en la morfología de la onda T, disfunción del nodo sinusal, bloqueo aurículo ventricular y prolongación del intervalo QT. En los casos de toxicidad es más frecuente que se presenten bradiarritmias, pero por otros factores como alteraciones electrolíticas puede haber taquicardia ventricular.

## Ayudas diagnósticas

El diagnóstico es clínico, dentro de las ayudas que permiten evidenciar toxicidad y cambiar conductas está:

- Electrocardiograma, es posible encontrar prolongación del QT, cambios en la onda T, bradicardia, bloqueo aurículo ventricular, QRS ensanchado entre otros.
- Niveles plasmáticos de litio: rango terapéutico de 0.6 a 1.0 mEq /L
- Función renal relacionada con el compromiso de este órgano en intoxicación crónica y por la eliminación renal del litio
- Electrolitos incluyendo sodio, potasio, magnesio.
- Hemoleucograma no contribuye a cambiar una conducta pero es importante resaltar la importancia de su interpretación siendo la leucocitosis un hallazgo frecuente.

## Tratamiento

Es necesario suspender el litio y los medicamentos que favorecen su acumulación, solo en intoxicación aguda con ingestas tóxicas en menos de una hora hay indicación de lavado gástrico y de irrigación gastrointestinal total con **polietilenglicol**, al igual que tras la ingesta de tabletas de liberación prolongada a una dosis de 1 a 2 sobres diluidos en 1.5 a 2 L de agua, y se administra 1 vaso de la preparación cada 10 minutos hasta que las heces sean claras; el carbón activado NO tiene utilidad.

Entendiendo la alta frecuencia de alteraciones en el sensorio es importante asegurar la vía aérea y evitar en la secuencia de intubación medicamentos que contribuyan a la disminución del umbral convulsivo. Es fundamental una buena reposición de pérdidas de volumen para lo cual se recomienda manejo con cristaloides isotónicos tipo Lactato de Ringer para evitar la acidosis hiperclorémica. Considerar si hay indicación para el lavado gástrico en casos agudos, este no tiene ninguna indicación en caso de toxicidad crónica.

La hemodiálisis es la principal modalidad para remover el ion, ésta logra reducir los niveles plasmáticos en 1mEq/L de litio por cada cuatro horas de tratamiento. En ocasiones se requiere de sesiones repetidas hasta lograr niveles aceptables. Idealmente, la decisión de llevar el paciente a hemodiálisis no debe demorar más de 8 a 12 horas, basados obviamente en la disponibilidad de los niveles de litio, función renal y la clínica del paciente.

Las indicaciones de hemodiálisis son en cualquier paciente con niveles de litio >6 mEq/L; tratamiento crónicos con litio y valores >4 mEq/L; niveles entre 2,5 a 4 mEq/L con síntomas neurológicos, insuficiencia renal, inestabilidad hemodinámica o deterioro clínico progresivo; con niveles <2,5 mEq/L solo si el paciente tiene alteraciones para la eliminación del litio (por ejemplo enfermedad renal crónica), aumentos de niveles plasmáticos de litio desde el ingreso a los servicios de urgencias u hospitalización o en quienes no se logre la disminución de los niveles plasmáticos mayores a 1 mEq/L en las primeras 30 horas de terapia.

La secuela más importante es el síndrome de neurotoxicidad irreversible por litio. Sus síntomas se explican por disfunción cerebelar permanente, síndrome extrapiramidal persistente, disfunción del tallo y demencia. También puede presentarse de manera atípica como una mielinólisis pontica central y neuritis óptica retrobulbar.



## Criterios de remisión

Todo paciente intoxicado por litio debe ser remitido a valoración y manejo por un médico especialista en Toxicología Clínica, dado la alta probabilidad de complicaciones.

Todo paciente intoxicado por litio en el contexto de un intento de suicidio siempre deberá ser evaluado por médico especialista en Psiquiatría.

Si no se tiene la posibilidad de efectuar terapia de reemplazo renal con hemodiálisis el paciente debe ser remitido a una institución donde se tenga esta modalidad de tratamiento.

## Criterios de UCI

Se recomienda manejo en unidad de cuidados intensivos para los pacientes que presenten signos de neurotoxicidad como convulsiones, alteración del sensorio que no responda al manejo inicial que tengan indicaciones para hemodiálisis. Los pacientes con síntomas moderados o graves de intoxicación y signos de cardiotoxicidad como hipotensión, taquicardia, bloqueo aurículo ventricular, hipertonía e hipertermia deben recibir manejo en unidad de cuidados intensivos.

## Bibliografía

- Freeman MP, Freeman SA. Lithium: clinical considerations in internal medicine. *Am J Med.* 2006;119(6):478–81.
- Altschul BE, Grossman C, Do R D, GaikwadR, Nguyen V, Schwimmer J, Merker E. A Review of Pathophysiology, Treatment, and Prognosis Lithium Toxicity :, 2016. (March), 42–45.
- BosakAR, GraemeKA, EvansMD. Hemodialysis Treatment of Monomorphic Ventricular Tachycardia Associated with Chronic Lithium Toxicity, 2014. 303–306. <http://doi.org/10.1007/s13181-013-0366-z>
- Karaosmanoglu AD, Butros SR, Arellano R. Imaging findings of renal toxicity in patients on chronic lithium therapy. *Diagnostic and Interventional Radiology.* 2013. <http://doi.org/10.5152/dir.2013.097>
- Sabharwal MS, Annapureddy N, Agarwal SK. Severe Bradycardia Caused by a Single Dose of Lithium, 2012–2014. 2012. <http://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.8980>
- Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. Goldfrank´s toxicologic emergencies. 2015. Capítulo 72. Lithium Tenth edition. Nueva York McGraw Hill education.
- El-Mallakh RS, Jefferson JW. Prethymoleptic use of lithium. *Am J Psychiatry.* 1999;156(1):129.

- Peña LM, Arroyave C, Aristizabal JJ, Gomez U. Toxicología Clínica. 1st ed. CIB. Capítulo 32. Corporación para Investigaciones Biológicas;2010.
- Domínguez Ortega L, Medina Ortiz O, Cabrera García-Armenter S. [Lithium intoxication]. An Med Interna Madr Spain 1984.2006;23(9):441-5.
- Waring WS. Management of lithium toxicity. Toxicol Rev. 2006;25(4):221-30.
- Grandjean EM, Aubry J-M. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. CNS Drugs. 2009;23(4):331-49.
- Freeman MP, Freeman SA. Lithium: clinical considerations in internal medicine. Am J Med. 2006;119(6):478-81.
- Porto FHG, Leite MAA, Fontenelle LF, Marrocos RP, Szczerback NF, de Freitas MRG. The Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT): one-year follow-up of a single case. J Neurol Sci. 2009; 277(1-2):172-3.
- Thundiyil J. Lithium toxicity. The oficial newsletter of the california poison center. 2003. Volume 1 number 6. consultado 2016 oct 21. Disponible en <http://www.calpoison.org/hcp/2003/callusvol1no6.html>
- Lee DC, Tarabar A. Litium toxicity. Medscape. 2015. Consultado 2016 oct 21. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/815523-overview#showall>

## 5.17 Salicilatos

**Olga Lucia Melo Trujillo**

*Medica Especialista en Toxicología Clínica*

*Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC*

*Miembro de la Sociedad Colombiana de Toxicología –SOCOTOX-*

*Miembro de la Asociación Colombiana de Toxicología y Farmacodependencia*

**Yuly Katherine Guerrero Muñoz**

*Médica Residente de segundo año de la especialización en Toxicología Clínica,*

*Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud -FUCS*

*Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC*

### Introducción

La intoxicación por salicilatos es una de las más frecuentes de nuestro medio; puede ser tanto suicida como accidental, siendo la primera más frecuente en adultos y la segunda más frecuente en niños. Recordemos además que en niños puede generar Síndrome de Reye.

En nuestro medio, según el último Boletín Epidemiológico del Instituto Nacional de Salud No.14 (entre la semana 03 de Abril al 09 de Abril del 2016), se han presentado 8.280 casos de intoxicaciones por sustancias químicas en el transcurso de año de las cuales la etiología medicamentosa represento 2.610 casos, lo cual nos lleva a la importancia de conocer el manejo oportuno y eficaz de las intoxicaciones en nuestro país<sup>1</sup>.

En el año 2004 se reportaron 2,4 millones de casos de intoxicaciones según la American Association of Poison Control Centers y las formas farmacéuticas con contenido de salicilatos representaron más de 20.000 casos y al 10% de las muertes asociadas con analgésicos<sup>2</sup>.

La intoxicación por salicilatos es un problema de Salud Pública debido a su venta libre y las múltiples presentaciones farmacéuticas como salicilato de bismuto, antiácidos efervescentes, ungüentos, productos a base de la corteza de sauce y aceite de gaulteria (salicilato de metilo), además de las múltiples indicaciones, causando su sobredosis una alta morbilidad y mortalidad a nivel mundial.

### Generalidades

Ha sido usada desde los tiempos de los egipcios, romanos y griegos en forma de corteza del sauce y hacia 1899 se comercializa como Ácido acetyl salicílico.

Los salicilatos pertenecen a sustancias derivadas del Ácido salicílico, dentro de sus efectos se encuentra antiinflamatorio, analgésico, inhibidor de la agregación plaquetaria y antipirético con dosis terapéuticas de la siguiente manera:

Adultos y niños mayores de 12 años: 500 - 1000 mg como dosis simple, a ser repetida a intervalos de 4 - 8 horas. No se deberá exceder una dosis diaria de 4 gramos.

Se presentan manifestaciones clínicas de intoxicación por salicilatos a partir de 150 mg/kg caracterizado por síntomas gastrointestinales. De 150 mg/kg a 300 mg/kg se clasifica como intoxicación moderada y mayor a 300 mg/kg severa con riesgo de muerte.

## Farmacocinética

- **Absorción:** los salicilatos se absorben por vía oral, la cual se ve favorecida por el pH gástrico y se ve disminuida por el recubrimiento entérico. Alcanza concentración plasmática a la hora.
- **Distribución:** tienen unión a proteínas del 40%-80%, la cual da la capacidad de atravesar de manera rápida la barrera hematoencefálica y placentaria. El volumen de distribución es de 0.15-0.4 L/kg . Los estados de hipoalbuminemia y alteración en los azoados aumentan su distribución.
- **Metabolismo:** a través de primer paso hepático, es decir por sistema de citocromo p450 y CYP el cual está sujeto a mecanismos de saturación. Genera tres metabolitos principales (Ácido Salicílico, Glucorónido fenólico y Acilglucorónido). Además, puede ser oxidado con Ácido Gentísico junto a la Glicina y convertirse en Acido Gentisúrico.
- **Eliminación:** se produce a nivel renal en un 10% como Ácido Salicílico libre. 75% Acido Salicilúrico, 10% Glucorónido fenólico, 5% Acilglucorónido y 1% Acido Gentísico por medio de filtración glomerular, reabsorción y secreción por el túbulo proximal. La cual está sujeta a cambios en el pH urinario y la cantidad de medicamento ingerido. En dosis terapéuticas: 4 horas y en sobredosis hasta 20 horas posterior a ingesta<sup>3</sup>.

## Fisiopatología

Los salicilatos son un veneno metabólico. Entendiendo la fisiopatología de sus efectos metabólicos pueden ayudar a comprender las manifestaciones clínicas

de la toxicidad. Las alteraciones metabólicas inducidas por intoxicación por salicilatos son multifactoriales<sup>4</sup>, presentando dos componentes principales:

1. La hiperventilación produce alcalosis respiratoria.
2. La interferencia con el metabolismo aeróbico por medio del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Esto conduce a la interrupción de una serie de funciones mitocondriales mediadas por enzimas y el aumento del metabolismo anaerobio con la conversión celular de piruvato a lactato y el rápido desarrollo de acidosis láctica. La interferencia con la fosforilación oxidativa también genera impacto negativo en la homeostasis de la glucosa, causando depleción de glucógeno, gluconeogénesis, y catabolismo de proteínas y ácidos grasos libres, resultando en hipoglicemia.
3. Finalmente, la acidosis metabólica con anión gap alto, es causada por un metabolismo anaerobio y la inhabilidad para los buffer, los iones hidrogeno, lo cual se refleja por la acumulación de lactato. La presencia de ácido acetilsalicílico o moléculas de salicilato contribuye al estado acidótico **Ver Anexo N° 1.**

## Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico presentado en la intoxicación aguda está caracterizado por síntomas gastrointestinales, efectos neurológicos y alteraciones metabólicas.

Este cuadro no se relaciona con niveles de salicilemia por lo cual es dato poco útil en la práctica clínica. Los síntomas tempranos de toxicidad incluyen vómito, letargo y tinnitus. Los síntomas tardíos incluyen alcalemia respiratoria mixta y acidosis metabólica, convulsiones, hipoglicemia e hipertermia, edema pulmonar y alteración del estado de conciencia.<sup>5</sup>

El cuadro clínico también se puede manifestar por náuseas, dolor abdominal inespecífico y hematemesis, posterior alteración cardiovascular dada por el déficit a nivel del cardiomiocito en la producción de ATP que puede presentar taquicardia, hipotensión hasta llegar a arritmias ventriculares, fibrilación y asistolia.

Las manifestaciones a nivel otológico han venido siendo estudiadas y se caracterizan por pérdida de audición sensorial, deterioro de las neuronas del ganglio espiral (NEG) por aumentando la producción de radicales superóxido que conducen a apoptosis. Además de manera aguda se produce a nivel periférico, alteración en la frecuencia y amplitudes a dosis más bajas.<sup>6</sup>

**Tabla N° 38. Manifestaciones clínicas**

Hepático	Cardiopulmonar	Metabólico	Otros
Hipoglicemia y cetosis.	Edema pulmonar.	Acidosis metabólica	Acufenos Hipertermia Diaforesis
Nauseas, dolor abdominal y hematemesis.	Taquicardia, Hipovolemia, hipotensión.	Alcalosis respiratoria	Movimientos anormales Pérdida de audición sensorial
Está asociado a Síndrome de REYE en población pediátrica	Arritmias ventriculares, fibrilación ventricular.	Hiperglicemia o hipoglicemia	Agudamente produce a nivel periférico alteración en la frecuencia y amplitudes a dosis más bajas.

Fuente: 7

## Diagnóstico

Es esencialmente clínico, sin embargo, existen pruebas de laboratorio que pueden confirmar el diagnóstico como:

- La prueba rápida en orina con cloruro férrico ( $\text{FeCl}_3$ ) a 10% consiste en adicionar 1ml de este reactivo a 5 ml de orina, se calienta la orina ligeramente. Si los salicilatos están presentes, un color morado-violeta aparecerá.
- Concentración sérica de salicilatos. Exclusivo en pacientes con alta sospecha, no debe ser rutinario, poca evidencia entre correlación clínica y valores<sup>8</sup>.

Adicionalmente, se debe realizar en todo paciente intoxicado por salicilatos, los siguientes laboratorios:

- Hemograma: Encontrando neutrofilia y leucocitosis
- Gases arteriales: Primero alcalosis respiratoria seguido de acidosis metabólica
- Glucemia: hipoglicemia
- Función renal: aumento de creatinina y nitrógeno ureico
- Tiempos de coagulación: prolongados predominantemente PT
- CPK puede estar aumentada por proceso de rbdomiolisis
- Calcio: hipocalcemia total e ionizado
- Anión gap mayor a 16 mEq/L

## Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la intoxicación aguda por salicilatos, por lo tanto el tratamiento se basa en medidas generales, con algunos aspectos a tener en cuenta, **Ver Anexo N° 2.**

La acidosis metabólica de anión gap elevado o (normoclorémicas) producida por la intoxicación por salicilatos debe ser manejada con bolos intravenosos de bicarbonato de sodio de 1-2 mEq/kg hasta corrección de pH urinario en 7.5.

Otro aspecto importante del manejo de la intoxicación por salicilatos es la terapia de reemplazo renal como la hemodiálisis, cuyas indicaciones están dadas por sus características farmacocinéticas como bajo peso molecular, baja unión a proteínas y bajo volumen de distribución. Esta indicado en pacientes con neurotoxicidad, inestabilidad hemodinámica, falla renal, altos niveles séricos de salicilatos (80 a 100 mg/dL) y edema pulmonar; su importancia radica en la extracción rápida y completa del medicamento evitando la progresión de la filtración glomerular, reabsorción y secreción por el túbulo proximal.

La mortalidad global de la intoxicación por salicilatos en general es baja. Las poblaciones más vulnerables para presentar complicaciones son los ancianos, los niños y las embarazadas. Los síntomas neurológicos y la acidosis son indicadores de gravedad de la intoxicación.

Todo paciente intoxicado por salicilatos debe ser remitido a valoración y manejo por un médico especialista en Toxicología Clínica, dado la alta probabilidad de complicaciones.

Todo paciente intoxicado por salicilatos en el contexto de un intento de suicidio siempre deberá ser evaluado por médico especialista en Psiquiatría.

### Criterios de remisión

- Falta de conocimiento teórico sobre la intoxicación por salicilatos
- No disponibilidad en laboratorios como hemograma, función renal, función hepática, salicilemia, gases arteriales
- Intoxicación polimedamentosa
- Compromiso del estado de conciencia
- Alto riesgo suicida

### Criterios de UCI

- Síndrome convulsivo
- Encefalopatía o coma
- Inestabilidad hemodinámica (Shock o hipotensión)

- Arritmias cardíacas
- Acidosis metabólica que no mejora con manejo inicial
- Falla renal
- Síndrome neuroléptico maligno
- Síndrome de distres respiratorio
- Edema cerebral

## Referencias

1. Ospina Martínez ML, Martínez Duran ME, Pacheco García O. Boletín epidemiológico semanal.INS.2016, 03 de Abril al 09 de Abril; 14(3): 49-51
2. Fertel BS, Nelson L, Goldfarb D. The underutilization of hemodialysis in patients with salicylate poisoning. KI. 2009; 75:1349–1353.
3. Manrique CI. Intoxicación por salicilatos. En: Gómez JC. MD, editores. Toxicología Clínica.1a Ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones; 2010.p. 175-182.
4. O'Malley GF. Emergency Department Management of the Salicylate-Poisoned Patient. Emerg Med Clin N Am.2007; 25:333–346.
5. Behrman A. Hawryschuk L., Lamkin S.A Twist On Aspirin Toxicity: When Symptoms and Levels do not Correlate. J Emerg Nurs. 2010; 36:282-283.
6. Sheppard A, Hayes SH, Chen GD, Ralli M, Salvi R. Review of salicylate-induced hearing loss, neurotoxicity, tinnitus and neuropathophysiology. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014; 34:79-93.
7. Curry. SSC. Salicylates. En: Anne Snyder, editores. Critical Care Toxicology. Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. T 1.1a Ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Mosby; 2005. P.621-630.
8. American College of Medical Toxicology.Guidance Document: Management Priorities in Salicylate Toxicity.J. Med. Toxicol.2015, 11:149–152.



## 5.18 Metotrexate

**Marie Claire Berrouet Mejia**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica Universidad de Antioquia  
Toxicóloga Clínica Hospital General de Medellín y Clínica Soma  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad CES, Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

### Generalidades

El metotrexato (MTX) es un antimetabolito que actúa como antagonista del ácido fólico el cual está aprobado en el manejo de enfermedad trofoblástica, embarazo ectópico, artritis reumatoidea, psoriasis, micosis fungoide, polimiositis, dermatomiositis, granulomatosis de Wegener neoplasias entre otros<sup>1-3</sup>.

La gran mayoría de la toxicidad es causada por sobredosis, o utilización inadecuada de otras vías de administración<sup>1-3</sup>.

Por ser un medicamento de alto riesgo es importante que el personal de salud este familiarizado con los síntomas y signos que sugieran toxicidad para iniciar un diagnóstico temprano

### Farmacocinética

Con respecto a la farmacocinética los niveles pico se alcanzan entre 30 minutos y 2 horas pos ingestión, la biodisponibilidad es de aproximadamente 60% a dosis de 30mg/m<sup>2</sup> pero puede disminuir con dosis mayores, se distribuye lentamente al tercer espacio, tiene un volumen de distribución bajo (0.18L/kg) y una unión a proteínas del 50%<sup>2-4</sup>.

Medicamentos como trimetoprim, sulfametoxazol, probenecid y salicilatos pueden aumentar la fracción libre. En niños se reporta una vida media entre 0.7 y 5.8 horas, en adultos la vida media es variable y es importante resaltar que el metotrexate tiene una depuración en tres fases: la eliminación inicial va desde 0.75 horas, posteriormente la segunda vida media es entre 2 y 3.4 horas, para finalizar la tercera fase que es más larga, entre 8 y 10 horas; esta última se puede prolongar en pacientes con falla renal y esto, aumenta la toxicidad<sup>2-4</sup>.

Algunos plantean que la vida media puede variar según la dosis. Entendiendo esto se reporta 3–10 horas para dosis bajas y entre 8–15 horas para dosis más altas, pues es posible acumularse en terceros espacios llevando a que la vida media se prolongue, con respecto a su inicio de acción; como modulador de la enfermedad o antirreumático es entre cuatro y seis semanas<sup>2-4</sup>.

Dentro de las interacciones reportadas como mayores se presentan con trimetopim sulfa, aines (nimesulide, indometacina), inhibidores de bomba de protones, penicilinas, fenitoina, aumentando riesgos de toxicidad hematológica y nefrotoxicidad<sup>1,2,8,9</sup>.

Con respecto a las dosis terapéuticas de MTX éstas varían según su indicación utilizándose por ejemplo en artritis reumatoide dosis entre 5 a 20 mg semanal, en embarazo ectópico 1mg/kg intramuscular o 50mg/m<sup>2</sup>. El término altas dosis se deja para dosis mayores o iguales a 500mg/m<sup>2</sup>, generalmente utilizadas en el manejo de neoplasias<sup>3-6</sup>.

## Toxicodinamia

Este medicamento posee una estructura bioquímica similar al ácido fólico e inhibe competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) previniendo la formación de tetrahidrofolato necesario para la síntesis de ácidos nucleicos e interfiriendo con la síntesis de DNA, esto a su vez explica la actividad antiproliferativa e inmunosupresora, afectando principalmente a células que se encuentran en fase **S** del ciclo celular<sup>1-4</sup>.

Como parte de un proceso normal, residuos de glutamato se adicionan a los carboxifolatos por la enzima folil-poliglutamato-sintetasa (FPGS), proceso conocido como poliglutamación, el cual es importante para mantener los niveles de folatos, el MTX puede intervenir en este proceso por la misma enzima convirtiéndose en MTX-poliglutamado (PGMTX) aumentando el efecto antiproliferativo, este metabolito puede inhibir enzimas como aminoimidazol-4-carboxiamida ribonucleótida AICAR transformilasa y la síntesis de timidilato el cual es fundamental en la síntesis de DNA<sup>6,7,8</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Los riesgos asociados al uso de MTX son gastrointestinales, dermatológicos, metabólicos, neurológicos, hepáticos, hematológicos y renales.

Dentro de las reacciones adversas cardiovasculares reportadas están: trombosis arterial, trombosis venosa, pericarditis, vasculitis.

En las dermatológicas se ha reportado alopecia y toxicodermias como Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica toxica. Dentro de las hematológicas se encuentran trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia. Con respecto a las hepáticas el espectro es amplio y va desde un aumento de enzimas hepáticas hasta falla hepática.

La toxicidad asociada al MTX depende de la vía, dosis y tiempo. El compromiso de medula ósea se puede observar hasta en el 25% de los pacientes que utilizan el MTX como parte de esquemas para quimioterapia<sup>1</sup>.

La pancitopenia puede ocurrir en las primeras dos semanas pos exposición aguda o en exposiciones crónicas<sup>11,12</sup>.

La ingestión aguda es generalmente de mejor pronóstico que en los pacientes que lo venían tomando y tienen errores en la medicación, la toxicidad más grave se puede presentar con la administración por vía parenteral o intratecal, en este escenario la causa de muerte es sepsis y falla orgánica múltiple<sup>1</sup>.

Dosis mayores o iguales a 5000 mg/m<sup>2</sup> (130mg/kg) se asocian a gran nefrotoxicidad y esta puede empeorar en presencia de otros nefrotóxicos como los AINES. Con respecto a la toxicidad neurológica se reporta en un 5-15% de los casos y dentro de las manifestaciones se encuentran convulsiones, parestias, meningismo, mareo, cefalea, leucoencefalopatía y en algunos casos se observan cambios en el LCR como pleocitosis<sup>11</sup>.

## Diagnóstico

Se debe sospechar la intoxicación en todo paciente con nexo epidemiológico alteraciones hepáticas (siendo el patrón hepatocelular, el más común sin embargo también puede existir patrones colestásicos o mixtos) y alteraciones hematológicas<sup>1</sup>. Se reporta que en pacientes expuestos a altas dosis las manifestaciones más comunes son: aumento de ALT (81%), náusea y vómito (66%), mucositis (33%), dermatitis (18%), leucopenia (11%), trombocitopenia (9%), aumento de creatinina (7%)<sup>11,12</sup>.

Entendiendo esto en el abordaje del paciente con sospecha de toxicidad por MTX es importante contar con hemoleucograma, pruebas de función renal, de función hepática, el resto de ayudas diagnósticas deben individualizarse según la clínica del paciente<sup>11</sup>. En el escenario crónico el HLG debe ser valorado hasta el día 14<sup>11</sup>.

Sería ideal tener niveles de MTX pero en nuestro país no son disponibles frecuentemente y el inicio de la terapia no debe retrasarse<sup>11</sup>.

## Manejo de la toxicidad

En el caso de una sobredosis intencional por vía oral, si está dentro del tiempo de medidas de descontaminación (una hora) se recomienda lavado y administración de dosis múltiples de carbón activado. En el resto de escenarios es fundamental

una buena hidratación y esta reportado la utilidad de la alcalinización urinaria monitorizando que el pH urinario permanezca entre 7 y 8<sup>11</sup>.

El antídoto específico es ácido fólico el cual debe ser administrado lo más rápidamente posible y es importante resaltar que no hay que esperar los niveles de metotrexate para iniciar el manejo de rescate con ácido fólico sobre todo en pacientes que venían recibiendo altas dosis >500 mg/m<sup>2</sup>. En otros países está disponible la glucarpidasa, pero en Colombia no está disponible<sup>11</sup>.

Con respecto al ácido fólico es necesario resaltar que después de la absorción del ácido fólico, este es reducido por la dihidrofolato reductasa (DHFR) a ácido tetrahidrofólico (THF); esta forma es precursora de formas biológicamente activas como el 5-formil ácido tetrahidrofólico más conocido como ácido folínico o leucovorin. Es necesaria la administración de ácido folínico entendiendo que es esta forma la que no requiere la acción de la DHF (enzima inhibida por el MTX).

El manejo con leucovorin se utiliza hasta que se tenga niveles menores a 0.01 μmol/L o hasta que mejoren los parámetros hematológicos. Con respecto a la seguridad de éste, se han reportado con frecuencia no definida: rash, urticaria, reacciones anafilactoides y trombocitopenia<sup>11</sup>.

En cuanto a las dosis de leucovorin existen algoritmos según la concentración de metotrexate, pero en términos generales las dosis de rescate van desde 10mg/m<sup>2</sup> a 25 mg/m<sup>2</sup> por vía IM o IV cada 6 horas por 72 horas. Esta dosis se puede aumentar hasta 100mg/m<sup>2</sup> en pacientes con compromiso renal (ver Esquema en manejo de antídotos).

En pacientes con falla renal se ha utilizado la hemodiálisis

### **Criterios de remisión**

No existe en la literatura una recomendación de a donde y cuando remitir al paciente, sin embargo es importante que en la anamnesis al identificar la presencia de dosis altas, sobredosificación y compromiso hematológico, hepático o neurológico, el paciente debe ser remitido a un nivel de salud de alta complejidad; una vez en ésta, el manejo debe ser interdisciplinario por diferentes especialidades que involucren urgencias, toxicología clínica, medicina interna, nefrología o hematología según el caso. El traslado a Unidad de Cuidado intensivo, o Cuidados Especiales por necesidad de aislamiento protector se debe considerar ante la presencia de complicaciones como neutropenia grave, mucositis.

Si en caso se presentó por intento de suicidio, siempre debe ser valorado el paciente por Psiquiatría para su tratamiento respectivo

## Referencias

1. Jiranantakan T. Chapter 104. Methotrexate. In: Olson KR. eds. *Poisoning & Drug Overdose*, 6e. New York, NY: McGraw-Hill; 2012. <http://accessmedicine.mhmedical.com.bdigital.ces.edu.co:2048/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069918>. Accessed November 29, 2016.
2. Borazan NH, Furst DE. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout. In: Katzung BG, Trevor AJ. eds. *Basic & Clinical Pharmacology*, 13e. New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atlanta, GA. 2016. Available from URL: <http://www.cdc.gov>. As accessed 2016-11-03.
4. Csordas K, Hegyi M, Eipel OT, Muller J, Erdelyo DJ, Kovacs GT. Comparison of pharmacokinetics and toxicity after high-dose methotrexate treatments in children with acute lymphoblastic leukemia. *Anticancer Drugs*. 2013;24(2):189-197
5. Khabbazi A, Kolahi S , Dastgiri S , et al: Safety of less frequent monitoring of liver transaminases levels in rheumatic patients treated with low-dose methotrexate. *Int J Rheum Dis* 2014; 17(6):646-652.
6. Walling J. From methotrexate to pemetrexed and beyond. A review of the pharmacodynamic and clinical properties of antifolates. *Invest New Drugs* 2006; 24:37.
7. Ortiz A, González I. Mecanismos de acción de fármacos modificadores de la evolución de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:420-7
8. Green MR, Chowdhary S, Lombardi KM, et al. Clinical utility and pharmacology of high-dose methotrexate in the treatment of primary CNS lymphoma. *Expert Rev Neurother* 2006; 6:635.
9. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006; 11:694.
10. Schwart S , Borner K, Muller K, et al: G lucarpidase (carboxypeptidase g2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. *Oncologist*. 2007; 12:1299-1308.
11. Wang R. chemotherapeutics: methotrexate In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Chapter 15. Goldfrank L, Neal F, Lewis N, Weisman R, Howland M Eds. Appleton Lange. 10th edition. 2013. 260-261.
12. Kevat S G , Hill WR, McCarthy P J, Ahern MJ: Pancytopenia induced by low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Aust N Z J Med*. 1988; 18:697-700. 41. Klee G G: Human anti-mouse antibodies. *Arch Pathol Lab*. 2000; 124:921-923.



# 6

## **Alcohol etílico, drogas de abuso y delictivas**





## 6.1 Alcohol etílico

### **Jorge Alonso Marín Cárdenas**

Médico especialista en Toxicología Clínica  
Toxicólogo clínico Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Toxicólogo clínico Laboratorio de Toxicología Secretaría de Movilidad de Medellín  
Docente de Farmacología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín  
Docente de Farmacología y toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación universitaria Remington, Medellín  
Presidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –

### **Fabio de Jesús Alzate García**

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia  
Especialista en Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia  
Toxicólogo Clínico Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Toxicólogo clínico Laboratorio de Toxicología Secretaría de Movilidad de Medellín  
Miembro de la Junta directiva de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana-ATCC-

## Generalidades

El alcohol etílico, conocido más comúnmente como etanol o simplemente alcohol, es una sustancia hidrosoluble, que tiene una alta capacidad de atravesar membranas y equilibrarse rápidamente entre el contenido intracelular y extracelular<sup>1</sup>. El alcohol corresponde a la sustancia psicoactiva y de abuso más utilizada en países occidentales<sup>1</sup>. En Estados Unidos entre el 20 y 40% de los pacientes admitidos en los centros de atención admiten presentar algún problema asociado con el alcohol<sup>1</sup>. La intoxicación alcohólica es el principal problema asociado a la sustancia en los pacientes que asisten al servicio de urgencias<sup>2</sup>.

La intoxicación alcohólica corresponde a un cuadro clínico grave, con implicaciones que pueden comprometer la vida del paciente, esta ocurre posterior a la ingesta de una gran cantidad de alcohol<sup>1</sup>, sin importar cuál fue el motivo de la ingesta, sea voluntaria en el contexto del abuso, o con intenciones suicidas o incluso accidentales como puede ocurrir en los niños.

Un gran número de productos contienen alcohol etílico, cada uno con una concentración diferente de la sustancia. El etanol se encuentra en bebidas (whisky, ron, aguardiente y cerveza), en productos cosméticos (lociones, fijadores para cabello), en productos para el aseo (enjuagues bucales), y en productos antisépticos<sup>1</sup>.

## Toxicocinética

El alcohol etílico es rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal, hasta un 20% a nivel del estómago y el resto en el intestino, puede ser absorbido por otras

vías como la dérmica e inhalatoria<sup>1,3,4</sup>. La absorción puede verse aumentada si se presenta un rápido vaciamiento gástrico, en ausencia de alimentos, en uso con sustancias carbonatadas y si el alcohol se encuentra diluido (a concentraciones del 20%), generándose la absorción de hasta el 80 - 90 de la dosis ingerida en los 60 minutos posteriores a la ingesta<sup>3, 4</sup>.

El etanol es metabolizado en un fenómeno de primer paso por la alcohol deshidrogenasa gástrica, y sufre su principal metabolismo a nivel hepático por la misma enzima presente en este órgano, otra parte menor es metabolizada por el sistema microsomal oxidativo hepático (CYP450 2E1), y en los peroxisomas por el sistema catalasa peroxidasa<sup>4</sup>. La alcohol deshidrogenasa es rápidamente saturable y la cinética de eliminación cambia de primer orden a orden cero, lo que implica que un bebedor social puede eliminar entre 7 a 10 g/h de etanol lo que lleva a una disminución en la alcoholemia entre 15 - 20 mg/dL/h, en alcohólicos la eliminación aumenta y la alcoholemia puede disminuir hasta 30 mg/dL/h<sup>4</sup>. *La mayoría del alcohol es eliminado por el hígado, pero del 5 al 10% del alcohol absorbido se elimina por el aire espirado, la orina y el sudor<sup>4</sup>.*

## Mecanismo de toxicidad

El principal mecanismo por el cual la sustancia genera su acción tóxica está relacionado con su efecto sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), por su acción antagonista sobre el sistema excitatorio al bloquear el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y su acción depresora gabaérgica sobre el receptor de GABA<sub>A</sub>, lo que facilita la entrada de cloro a las células<sup>3, 4,5,10</sup>. Otro mecanismo que se asocia a la toxicidad es la hipoglicemia por alteración en la gluconeogénesis, así mismo se suma la hiperlactatemia al cuadro de intoxicación aguda<sup>4,10</sup>. El acetaldehído que es uno de los metabolitos del etanol también es responsable de parte del mecanismo de toxicidad, al generar compromiso en especial a nivel cardiovascular y hepático, además de contribuir con la acidosis<sup>4</sup>. De forma adicional el alcohol puede interferir con los procesos de óxido reducción lo que sumado a los factores previamente descritos puede generar la cetoacidosis alcohólica<sup>4</sup>.

Es necesario tener en cuenta la posibilidad de acción sinérgica con cualquier otra sustancia que sea depresora del SNC<sup>4</sup>.

## Manifestaciones clínicas

En la intoxicación aguda se presentan alteraciones dependiendo de la cantidad de alcohol ingerido, de la concentración de etanol de la bebida y de la cronicidad del consumo.

Las manifestaciones de la intoxicación aguda por etanol son progresivas, presentándose una depresión en el sistema nervioso central no selectiva,

inicialmente el paciente presenta desinhibición, sensación de euforia, optimismo, aumento en la sociabilidad, aumento de la autoconfianza, alteración en la atención y juicio, posteriormente y asociándose a una mayor ingesta y concentraciones de alcohol, el paciente presenta, ataxia, disartria e incoordinación, este compromiso puede aumentar hasta incluso llegar al coma y la muerte. En la **tabla N° 39** se exponen las manifestaciones clínicas del consumo de etanol y su asociación con los niveles séricos de la sustancia<sup>3,4,6,10</sup>.

**Tabla N° 39. Manifestaciones clínicas del uso de etanol y su correlación con las concentraciones séricas.**

Concentración sanguínea de alcohol	Manifestaciones clínicas
20 mg/dl – 39 mg/dl	El aliento alcohólico se encuentra presente siempre en el paciente que ha consumido alcohol. Alteración en la motricidad fina leve, impulsividad, alteración en el juicio.
40 mg/dl – 99 mg/dl	Alteraciones en la atención, concentración, memoria, y juicio. Nistagmus posrotacional y puede avanzar a nistagmus espontáneo. Enrojecimiento facial, hipotensión, hipotermia, diaforesis. Alteración leve en la coordinación motora fina, con dismetría.
100 mg/dl – 149 mg/dl	Adiadococinesia, alteraciones en la convergencia ocular y disartria. Alteración moderada en la coordinación motora fina.
150 mg/dl- 199 mg/dl	Nistagmus espontáneo o posrotacional evidente. Disartria e incluso imposibilidad para articular el lenguaje. Alteración en la convergencia ocular. Incoordinación motora severa. Aumento del polígono de sustentación. Somnolencia. Amnesia lacunar. Incapacidad para mantener la postura y bipedestación.
Mayor a 200 mg/dl	Alteración en la conciencia y manifestaciones ya mencionadas en coordinación y esferas mentales, pero de manera mucho más marcada. Concentraciones que se encuentren por encima de 400 mg/dL se han asociado a presencia de depresión respiratoria, coma y muerte.

Fuente: Adaptado de: Vonghia L1, Otten E3, Yip L4, INMLCF7, Kreshak A10, Brunton L L11.

Adicionalmente el paciente puede presentar taquicardia, otras alteraciones en el ritmo cardiaco, vasodilatación periférica, hipotensión, arreflexia, náuseas, vómito, dolor abdominal y rabdomiólisis<sup>1,8</sup>. Con el consumo y dependiendo de otros factores se puede presentar sangrado gastrointestinal. La broncoaspiración es una complicación asociada al deterioro en el estado de conciencia<sup>1, 4,6</sup>.

El síndrome del corazón festivo (“holiday heart syndrome”) se puede presentar incluso con ingestas escasas de alcohol y aparece posterior a la ingesta, cursando el paciente con taquiarritmias auriculares o ventriculares y aparición de fibrilación auricular<sup>1, 8</sup>.

El paciente puede cursar con convulsiones, especialmente en niños, entre otras razones por la hipoglicemia ocasionada por el etanol. Y se pueden encontrar trastornos metabólicos como acidosis metabólica, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hiperamilasemia<sup>1,4,5</sup>.

El paciente con consumo crónico en cantidades abundantes puede cursar con compromiso en múltiples órganos como en el sistema nervioso central (atrofia cerebral, degeneración cerebelar, neuropatía sensorial y encefalopatía hepática en el paciente con compromiso en la función hepática), sistema cardiovascular (arritmias que se acentúan con los trastornos electrolíticos como lo son la hipopotasemia e hipomagnesemia), en el sistema gastrointestinal (pancreatitis aguda, sangrado digestivo, gastritis inducida por alcohol, esofagitis, síndrome de Mallory-Weiss, duodenitis) y a nivel hepático (infiltración grasa, hepatitis alcohólica, e incluso cirrosis, lo que se asocia a hipertensión portal, ascitis y sangrado de várices esofágicas), incluso se puede encontrar cetoacidosis alcohólica<sup>1</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de intoxicación alcohólica se basa en la evaluación clínica, siendo el médico quien determina tras esta si el paciente presenta las manifestaciones que se asocian al consumo de etanol, existen diferentes guías que pueden ayudar a realizar el diagnóstico, como los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM 5) (ver **Tabla N° 40**), mas es potestad del médico utilizar esta herramienta<sup>1, 4,12</sup>. Existe la posibilidad de utilizar medios paraclínicos para corroborar el diagnóstico o realizarlo en un paciente que presenta deterioro neurológico al cual no sea posible realizar una exploración física completa como lo es el caso del paciente inconsciente o en coma, siendo estos métodos la medición de la alcoholemia por métodos directos (alcoholemia sérica) o indirectos (alcohol en aire espirado)<sup>4,7</sup>.

### **Tabla N° 40. Criterios según el DSM 5 para el diagnóstico de intoxicación alcohólica aguda**

---

A. ingesta reciente de alcohol.

B. Comportamiento problemático o cambios psicológicos clínicamente significativos (p. ej., comportamiento sexual inapropiado o agresivo, cambios de humor, juicio alterado) que aparecen durante o poco después de la ingesta de alcohol.

---

---

C. Uno (o Mas) de los signos, o síntomas siguientes que aparecen durante o poco después del consumo de alcohol:

1. Habla disartrica.
2. Descoordinación.
3. Marcha insegura.
4. Nistagmus.
5. Alteración de la atención o de la memoria.
6. Estupor o coma.

D. Los signos o síntomas no se pueden atribuir a otra afección médica y no se pueden explicar mejor por otro trastorno mental, incluida una intoxicación con otra sustancia.

---

Adaptado de: Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5R), 5a Ed. Arlington, VA. Panamericana. 2014.

Sera necesario aclarar que las manifestaciones clínicas de la intoxicación por etanol dependerán de la tolerancia que la persona presente a la sustancia y la severidad de la intoxicación dependerá de la cantidad ingerida de esta<sup>4,7</sup>.

Las ayudas diagnosticas en un paciente con intoxicación alcohólica, siempre quedan a criterio del médico tratante dependiendo del contexto de la intoxicación y del paciente, algunas que se recomienda realizar son: alcoholemia directa o indirecta (si existe dudas frente a la causa o en el contexto médico legal), glucometría (dado que los pacientes pueden cursar con hipoglicemia), ionograma completo (el cual puede incluir según el contexto: sodio, potasio, magnesio, calcio y fósforo), pH y gases arteriales (en paciente con intoxicación grave y deterioro neurológico marcado), nitrógeno ureico, creatinina, amilasa sérica (en el contexto de un paciente que curse con dolor abdominal y se sospeche pancreatitis), creatinfosfoquinasa (CPK total) (en el paciente con deterioro neurológico y alteración en la función renal por la posibilidad de rabdomiolisis asociada), citoquímico de orina, electrocardiograma (dado la alta posibilidad de alteración electrocardiográfica incluido eventos coronarios agudos y prolongación del intervalo QT) y radiografía de tórax (si se sospecha broncoaspiración), la tomografía de cráneo e incluso la resonancia magnética se realizan según el criterio médico y pensando en posibles alteraciones a nivel del sistema nervioso central<sup>4,13</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Siempre será importante descartar en el paciente diferentes entidades clínicas que pudiesen confundir el diagnostico, por lo cual es totalmente necesario realizar un adecuado interrogatorio y evaluación clínica. Algunos de los trastornos que podrían tenerse en cuenta como posibles diagnósticos diferenciales son: el Trauma craneoencefálico, el trauma raquimedular, la hipoglicemia, la encefalopatía hepática, encefalopatía de Wernicke, estado post-ictal, trastornos hidroelectrolíticos, síndrome de abstinencia a alcohol o a otras sustancias,

la enfermedad de Parkinson, los trastornos vestibulares, los eventos cerebrovasculares, las alteraciones en la articulación del lenguaje, e incluso cuadros infecciosos. Es muy importante determinar si existe la posibilidad del uso de sustancias, que también generen un cuadro de compromiso neurológico como lo son: benzodiacepinas, barbitúricos, opioides, antidepresivos tricíclicos, cannabinoides, metanol, gamma hidroxibutirato e incluso estimulantes del sistema nervioso central como cocaína y éxtasis<sup>4,7,9,10</sup>.

## Tratamiento

El manejo del paciente con intoxicación alcohólica aguda será basado en la evaluación de cada paciente y las manifestaciones o compromiso que presente de forma individual, mas como recomendación global el paciente intoxicado por alcohol requerirá un periodo de observación no menor a 6 horas en el centro hospitalario, sujeto a la condición clínica del paciente y la presencia de otras patologías o complicaciones asociadas. El manejo en todos los pacientes estará dirigido a un soporte vital adecuado, pudiéndose utilizar otras medidas más avanzadas como se expone en la **tabla N° 41**.

**Tabla N° 41. Manejo del paciente con intoxicación alcohólica aguda**

Manejo de soporte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En paciente inconsciente, y sin respuesta iniciar maniobras según indicación de las guías de reanimación actuales, teniendo en cuenta la protección de la vía aérea.</li> <li>- Administrar oxígeno suplementario si el paciente presenta desaturación.</li> <li>- Canalización venosa inmediata idealmente con dos accesos venosos.</li> <li>- Suministrar líquidos endovenosos según guía de manejo inicial del paciente intoxicado (ver capítulo: Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el servicio de urgencias) y guías de reanimación.</li> <li>- Uso de cristaloides y vasopresores en paciente hipotenso.</li> <li>- La vía oral se debe habilitar tan pronto el estado neurológico del paciente lo permita, no presente sangrado digestivo y éste la tolere.</li> <li>- Mantener una adecuada temperatura corporal (uso de medios físicos con especial cuidado en niños y ancianos).</li> <li>- Realizar monitoreo continuo de signos vitales y electrocardiograma.</li> </ul>
Descontaminación	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se recomienda la descontaminación gástrica.</li> <li>- Solo se recomienda la aspiración de contenido gástrico utilizando sonda orogástrica, previa intubación orotraqueal en los pacientes con antecedente de una ingesta abundante de etanol ("fondo blanco"), en un tiempo no mayor a 45 minutos, y que presenten manifestaciones de intoxicación grave.</li> <li>- El uso de diuréticos o diuresis forzada no se recomienda, dado que no presenta utilidad alguna y favorece la deshidratación en el paciente.</li> </ul>

---

Medidas avanzadas	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tiamina aplicar 100 mg vía endovenosa, de forma lenta (si existe sospecha de alcoholismo crónico o desnutrición, que pudiese cursar con deficiencia de esta vitamina, para tratar o prevenir la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff).</li><li>- Hipoglicemia: infusión con 0.5 - 1 g de dextrosa/kg de peso. Instaurar un bolo IV de 250 mL de DAD 10% y continuar con infusión de 25-50 mL por hora. Seguir realizando glucometrías seriadas.</li><li>- Agitación y agresividad extremas: sedación e incluso inmovilización mecánica. Benzodiacepinas: Lorazepam 1- 2 mg via oral, o Diazepam 2- 10 mg IV o Midazolam 5 mg intravenosos o intramuscular dado el caso. Repetir según necesidad. Haloperidol en adultos 2 - 5 mg intramuscular dependiendo del estado del paciente, teniendo en cuenta el alto riesgo de prolongación del QT corregido por lo cual siempre será mandatorio realizar el electrocardiograma.</li><li>- Náuseas y vómito: Metoclopramida 10 mg intravenoso. Realizar EKG por el riesgo de prolongación del QTc. Si no hay mejoría o los síntomas son muy intensos sospechar pancreatitis aguda.</li><li>- Alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipocalcemia o hipopotasemia) realizar corrección siguiendo los lineamientos tradicionales.</li><li>- Coagulopatía: vitamina K1 10 mg 1 ampolla vía oral. En niños, administrar 0.6 mg/kg. En el caso de hemorragia es necesario adicionar la administración de plasma fresco congelado 15 cc/kg.</li><li>- Hemodialisis: solo en casos de intoxicación grave con gran compromiso neurológico (coma), con concentraciones séricas de alcohol mayores a 300 mg/dl, e incluso mejor si se encuentran por encima de 500 mg/dl.</li><li>- Broncoaspiración: manejo según protocolo y usar antibióticos de amplio espectro.</li></ul>
-------------------	---

---

Adaptado de: Vonghia L<sup>1</sup>, Otten E<sup>3</sup>, Yip L<sup>4</sup>, Kreshak A<sup>10</sup>, Brunton L L<sup>11</sup>.  
Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias<sup>13</sup>.

## Criterios de remisión

La gran mayoría de pacientes intoxicados por etanol podrán recibir un manejo en la sala de urgencias del primer nivel de atención, más si el paciente presenta situaciones que se salen de las posibilidades de manejo del médico de urgencias en niveles básicos de atención, deberá ser remitido a un mayor nivel de complejidad, donde el paciente pueda recibir un tratamiento integral, especializado, idealmente por el médico especialista en Toxicología clínica<sup>4</sup> (**tabla 42**).

**Tabla N° 42. Criterios de remisión del paciente con intoxicación alcohólica aguda**

- 
- Estupor y signos de focalización neurológica.
  - Compromiso hemodinámico que no responde a medidas de soporte y requiere uso de vasopresores.
  - Arritmias.
  - Convulsiones asociadas a la intoxicación.
  - Presencia de contraindicaciones para haloperidol.
  - Trauma asociado.
  - Intoxicación mixta con otras sustancias.
  - Intento de suicidio.
  - Pancreatitis.
  - Hemorragia digestiva.
- 

Adaptado de: Yip L.<sup>4</sup>, Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias<sup>13</sup>.

## Referencias

- 1 Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, Bertini M, Gasbarrini G, Addolorato G. Acute alcohol intoxication. Eur J Intern Med. 2008;19(8):561-567
- 2 Te Wildt BT, Andreis C, Auffahrt I, Tettenborn C, Kropp S, Ohlmeier M. Alcohol related conditions represent a major psychiatric problem in emergency departments. J Emerg Med 2006; 23:428-30.
- 3 Otten E, Prybis KM, Gesell LB. Ethanol. In: Ford M, Delaney K, Ling L, Erickson T. Clinical Toxicology. Philadelphia: W.B. Saunders. 2001; 74: 605-612.
- 4 Yip L. Ethanol. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's toxicologic emergencies. Ninth edition. New York: McGraw Hill; 2011. P 1115- 1128.
- 5 Spanagel R. Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behavior. Physiol Rev. 2009; 89: 649-705.
- 6 Yost DA. Acute care for alcohol intoxication. Be prepared to consider clinical dilemmas. Postgrad Med. 2002; 112(6):14-26.
- 7 Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses. Reglamento Técnico Forense Para La Determinación Clínica Del Estado De Embriaguez Aguda. RESOLUCIÓN No. 001183 del 14 de diciembre de 2005. Disponible en: <http://www.medicinalegal.gov.co/documents/48758/78081/R3.pdf/105396f9-9e93-4cb8-b36c-0b1e9b403ade>
- 8 Tonelo D, Providência R, Gonçalves L. Holiday Heart Syndrome Revisited after 34 Years. Arq Bras Cardiol. 2013;101(2):183-189
- 9 Saitz R. Clinical practice. Unhealthy alcohol use. N Engl J Med 2005; 352:596-607.



- 10 Kreshak A. Ethanol. En: Olson KR. Poisoning and Drug overdose. Sexta edición. New York: Lange medical books/McGraw-Hill;2011. Cap 66. Pag 204-206.
- 11 Schuckit MA. Ethanol and Methanol. En: Brunton L L. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12 edición. McGraw-Hill.2011. Cap 23, pag 629-647.
- 12 Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5R), 5a Ed. Arlington, VA. Panamericana. 2014.
- 13 Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la fase aguda de intoxicación de pacientes con abuso o dependencia del alcohol. Guía No. 23. 2013. Disponible en: <http://www.iets.org.co/reportesiets/Documentacin%20Reportes/Gu%C3%ADa.Complet>

## 6.2 Cocaína

**Sara Margarita Lastra Bello**

*Médica Magister en Toxicología, Universidad Nacional de Colombia*

*Especialista en Adicciones, Fundación Universitaria Luis Amigó*

*Toxicóloga en Unidad Telesalud del Centro de Información y Estudio de Medicamentos y Tóxicos – CIEMTO.*

*Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia*

### Generalidades

La cocaína es un alcaloide que se obtiene de las hojas del arbusto de Coca (*Erythroxylon coca*), planta originaria de los Andes y que se cultiva en América del Sur. La coca es un arbusto de la familia de las eritroxiláceas, crece hasta una altura media de un metro y contiene de 14 – 17 alcaloides distintos de los que el más conocido y estudiado es la cocaína. La palabra coca deriva de la lengua *aymara* y significa “planta” o “árbol”; también se dice que proviene del término Inca “*Kuka*”. Uno de los usos más extendidos se dió en los braceros del norte de los Andes para evadir “el mal de altura” durante las subidas, al ser un atenuante de la hipoxia; mascaban las hojas de coca mezclándolas con un polvo alcalino (cenizas vegetales, cal), lo que permitía una absorción más lenta del alcaloide<sup>1</sup>.

Uno de los primeros usos de la cocaína fue como anestésico local; Sigmund Freud la utilizó para el tratamiento de la depresión, adicción a la morfina, alcoholismo y asma<sup>1</sup>.

Las formas de abuso condicionan su farmacocinética, toxicidad y grado de adicción:

El **sulfato de cocaína** o **pasta de coca** es el producto bruto o no refinado que resulta del primer proceso de extracción de la cocaína a partir de las hojas de coca tras maceración con ácido sulfúrico u otros productos químicos; contiene un 40 a 85% de **sulfato de cocaína**. En Colombia recibe también el nombre de Basuco, con muchas impurezas<sup>2</sup>. Se consume fumada.

El **clorhidrato de cocaína** es la sal de la cocaína formada con ácido clorhídrico, se presenta en forma de cristales escamosos blancos, más o menos adulterada; se administra por vía intranasal para esnifar o se inyecta por vía venosa; no se puede fumar pues se destruye por el calor.

La **cocaína base** se obtiene mezclando el clorhidrato de cocaína con una solución básica (amoníaco, hidróxido de sodio o bicarbonato sódico), se puede consumir de dos formas inhalando los vapores de base libre o fumándola en forma de crack (base libre precipitada en forma de pasta).

La mezcla de cocaína con otras sustancias es frecuente, puede ser con heroína (“speed ball”), Basuco y Marihuana (“diablillo”), Basuco y cigarrillo, cocaína con alcohol<sup>3,4</sup>.

Muchos consumidores de cocaína toman esta droga en contextos recreativos, aumentando el consumo los fines de semana y durante las vacaciones. El Informe Europeo sobre drogas del 2015 (datos de 27 países); notificó más de 800 muertes asociadas al consumo de cocaína, la mayoría atribuidas a sobredosis<sup>5</sup>.

El observatorio de Drogas de Colombia en su reporte 2015 informa una prevalencia de consumo de cocaína por lo menos alguna vez en la vida en la población general de 12 a 65 años de 3.23%<sup>6</sup>.

La ocultación corporal interna, también conocido como “**body-packer**” (BP) (“mula”, “correo” o “culero”), es cada vez mayor en el mundo occidental<sup>7,8</sup>.

El término hace referencia a sujetos portadores de objetos extraños intraabdominales, con diferentes envoltorios, que contienen más frecuentemente cocaína, hachís, anfetaminas u otras drogas, con fines de contrabando; la cantidad de cápsulas transportadas es mayor si la vía de introducción es la oral<sup>9</sup>.

Ellos ingieren un promedio de 1 kg dividido en varios paquetes más pequeños que contienen 3-12 g cada uno, siendo la dosis letal de cocaína de 1 a 3 g, la ruptura de incluso un solo pellet puede ser fatal. Estos paquetes también son ingresados por vía rectal o vaginal<sup>7</sup>.

Otra modalidad de portador corporal de drogas ilícitas son los llamados **Body-Staffers** el cual se podría definir como aquellas personas que esconden dentro de su cuerpo drogas ilegales en general mal protegidas para no ser descubiertos por las autoridades, se diferencia del body packer en que este último es un proceso planeado y elaborado, las cantidades son grandes, mientras que el staffer son pocas cantidades y lo hacen para evadir rápidamente las autoridades, el tráfico menor o uso personal<sup>10</sup>.

## Toxicocinética

El alcaloide de la cocaína es la benzoilmetilecgonina, es un éster del ácido benzoico y una base que contiene nitrógeno<sup>4</sup>; tiene un pH básico y es liposoluble. La cocaína se absorbe rápidamente por todas las vías de administración: fumada, inhalada, oral, endovenosa, esnifada, mucosa especialmente si hay edema. Luego de su absorción su acción inicia en segundos o minutos dependiendo de la forma de consumo y la vía utilizada.

El pico plasmático se produce normalmente a los 60 minutos después de la administración nasal u oral; aunque existe variabilidad individual, con intervalos

de 30 a 120 minutos. Mientras por vía endovenosa alcanza picos plasmáticos en segundos (30 a 45 segundos)<sup>3</sup>.

Se une a proteínas plasmáticas en un 90% y su volumen de distribución es de 2.7 l/kg <sup>11</sup>. Su vida media es de 1 hora. Se metaboliza por varias vías una de ellas es la N- desmetilación que da lugar a la norcocaína que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, la mitad de una dosis utilizada sufre procesos de hidrólisis enzimática y no enzimática dando lugar a la Benzoilecgonina (BE) el principal metabolito analizado en orina<sup>12</sup>.

Otra vía metabólica utilizada son las esterasas (colinesterasa) en el hígado, la placenta y el plasma dando lugar a la ecgoninametilester (EME). Esta función varía de persona a persona por su polimorfismo genético, origen étnico y gestación, siendo la unidad fetoplacentaria altamente sensible<sup>13</sup>.

En pacientes con colinesterasas atípicas se pueden presentar intoxicaciones aun con dosis relativamente bajas<sup>4</sup>. En presencia de etanol, la cocaína es transesterificada por esterasas hepáticas a etilcocaína o cocaetileno y se incrementa la N-desmetilación a Norcocaína; este es un metabolito activo con capacidad principalmente cardiotoxica e incluso hepatotóxica. Se puede determinar en orina, saliva, cabello o sudor, sus metabolitos pueden detectarse hasta 72 horas posteriores a su consumo<sup>3,11</sup>.

**Dosis tóxica:** la dosis tóxica de la cocaína es muy variable y depende de la tolerancia de cada individuo, la ruta de administración y de la utilización concomitante de otras sustancias. La dosis de abuso inhalada o vía oral puede llegar hasta 200 mg; una línea de cocaína tiene entre 20 a 30 mg de cocaína. La **dosis fatal** de cocaína es de 1 g o más<sup>4</sup>.

## Mecanismo de acción

La cocaína se comporta como una amina simpaticomimética de acción indirecta; capaz de remedar las acciones de las catecolaminas no actuando directamente sobre los receptores adrenérgicos o dopaminérgicos, sino aumentando la disponibilidad del neurotransmisor en la hendidura sináptica. La cocaína es un inhibidor de los procesos de recaptación tipo I (recaptación de noradrenalina y dopamina desde la hendidura sináptica a la terminal presináptica). El aumento de la biodisponibilidad de dopamina por la inhibición de la recaptación tipo I media la euforia que produce la cocaína y parece que está implicada en el mecanismo de adicción. El exceso de noradrenalina que se produce por acción de la cocaína, es el responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos y de las complicaciones agudas de la cocaína; también bloquea la recaptación de serotonina; disminuye la permeabilidad de la membrana a los iones Na<sup>+</sup>, lo que produce un bloqueo de la conducción nerviosa (efecto anestésico local)<sup>3</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas de un paciente agudamente intoxicado por cocaína, serán una manifestación de los efectos simpaticomiméticos: taquicardia, hipertensión y agitación; con hallazgos al examen físico de midriasis, diaforesis, hipertermia y taquipnea<sup>14</sup>.

Los efectos sobre el SNC incluyen agitación, paranoia, manía, y delirio severo. Una disminución del nivel de conciencia en el paciente agudamente intoxicado por cocaína sugiere una potencial alteración intracerebral con complicaciones sistémicas significativas o la coingesta de drogas sedantes<sup>14</sup>.

Las convulsiones son generalmente autolimitadas, y la presencia de convulsiones focalizadas debe hacer sospechar la presencia de infartos cerebrales o hemorragias intracraneales. Los accidentes cerebrales isquémicos o hemorrágicos pueden ser el resultado de una elevación aguda de la presión arterial; de la vasoconstricción cerebral y el efecto trombogénico plaquetario de la cocaína<sup>14</sup>.

La hipertermia es debida tanto a una desregulación termorreguladora central como a un aumento de la producción de calor debido a la excesiva actividad motora. La asociación de hipertermia, agitación motora severa y psicosis puede generar complicaciones tales como: CID, rabdomiolisis, y falla orgánica multisistémica<sup>14</sup>.

En el sistema cardiovascular el síndrome coronario agudo (isquemia miocárdica e infarto de miocardio); es uno de los cuadros de presentación clínica más común de la intoxicación por cocaína, el dolor precordial es el síntoma más común y los efectos adversos cardiovasculares de la intoxicación por cocaína son independientes de la cantidad de cocaína consumida, de la ruta de administración o de la frecuencia de uso. La isquemia se presenta como resultado del incremento en la demanda de oxígeno causada por incremento en la rata cardiaca y la tensión arterial sumada a la disminución del suministro de oxígeno debido a la vasoconstricción coronaria<sup>14</sup>.

El síndrome coronario agudo asociado a la cocaína a menudo sucede al poco tiempo de consumida cuando las concentraciones plasmáticas son mayores; aunque puede ocurrir varias horas o semanas después de la exposición el cual se ha relacionado con los metabolitos de la cocaína (Benzoilecgonina y ecgoninametiléster)<sup>14</sup>.

Pueden suceder arritmias tales como fibrilación auricular, taquicardia sinusal que es la más común y arritmias ventriculares las cuales son debidas al bloqueo de los canales de sodio que generan retardo del QRS y QT<sup>14</sup>.

Otros síntomas pueden ser: disección aórtica (más frecuente en pacientes jóvenes), neumomediastino y neumotórax asociado a infiltrados (pulmón de Crack), edema pulmonar no carcinogénico asociada a hemorragia alveolar. La utilización de cocaína intravenosa con talco ha dado lugar a la presencia de enfermedad granulomatosa pulmonar. Isquemia mesentérica, falla renal aguda, agranulocitosis y vasculopatía trombótica por la presencia de adulterantes como el levamisol y metahemoglobinemia por la adulteración con benzocaína<sup>14</sup>.

### **Diagnóstico, ayudas diagnósticas relevantes**

Diagnóstico clínico: paciente con historia de consumo y manifestaciones clínicas sugestivas de intoxicación por simpácticomimético, y hallazgos físicos de la presencia de marcas en la piel por abuso endovenoso de cocaína, perforación del tabique nasal, dolor precordial con hallazgos electrocardiográficos de isquemia o infarto en paciente joven previamente sano, o convulsiones, coma, hipertermia, infarto cerebral en paciente joven sin sospecha de comorbilidad<sup>15</sup>.

Diagnóstico paraclínico: los niveles de cocaína en sangre generalmente no están disponibles. La cocaína y su metabolito Benzoilecgonina se pueden detectar en orina hasta por 72 horas; proporcionan confirmación cualitativa de consumo<sup>(15)</sup> Otros estudios útiles incluyen electrolitos, glicemia, BUN, creatinina, creatina quinasa (CPK), uroanálisis, mioglobina en orina, troponina cardiaca, EKG y monitorización electrocardiográfica, TAC cerebral (si hay sospecha de hemorragia) y radiografía abdominal (en caso de mulas humanas)<sup>15</sup>.

### **Diagnóstico diferencial**

Epistaxis aguda, hipoglicemia aguda, toxicidad por anfetaminas, toxicidad anticolinérgica, delirium tremens, miocardiopatía dilatada, toxicidad por MDMA, infarto de miocardio, toxicidad por agente neuroléptico, síndrome neuroléptico maligno, toxicidad por fenciclidina, toxicidad por hormona tiroidea<sup>16</sup>.

### **Tratamiento**

La intoxicación por cocaína no tiene antídoto por lo que el tratamiento va encaminado al manejo de las medidas generales y el tratamiento sintomático de sus complicaciones<sup>17</sup>.

#### **Medidas Generales<sup>17</sup>:**

Establecer medidas de reanimación con la prioridad A (vía aérea), B (ventilación), C (circulación).

En el paciente agitado la contención física deberá acompañarse de sedación farmacológica de lo contrario podría favorecerse aún más el desarrollo de

hipertermia, rhabdomiolisis y arritmias por tanto preferir cintas de sujeción a los chalecos ya que estos dificultan la transpiración.

La diuresis acida y hemodiálisis son ineficaces

Control horario de presión arterial, diuresis y temperatura

### Tratamiento sintomático:

- 1. Crisis de ansiedad, agitación y psicosis:** usar benzodiacepinas, Midazolam 0.2 mg/kg IM, ó 0.1 mg/ kg IV; o Lorazepam 1 – 2 mg vía oral o sublingual cada 4 horas<sup>17</sup>.
- 2. Dolor torácico:** usar un nitrato como nitroglicerina sublingual cápsulas masticables 0.3 – 0.6 mg o Dinitrato de isosorbide tabs. Sublinguales de 5 mg en dosis de 5-15 mg. Control estricto electrocardiográfico y de enzimas cardiacas.
- 3. Psicosis tóxica:** utilizar neurolépticos atípicos como Olanzapina inicialmente 10 mg VO o IM y repetirse a las 2 horas en dosis de 5 – 10 mg (máximo 20 mg/24 horas) o Risperidona en dosis de 0.5 - 1 mg cada 12 horas VO. El uso de neurolépticos como haloperidol, droperidol o clorpromacina deben evitarse debido a que por su efecto anticolinérgico pueden retardar el enfriamiento corporal generando mayor riesgo de hipertermia y rhabdomiolisis; además disminuyen el umbral convulsivo<sup>17</sup>.
- 4. Crisis convulsivas:** el tratamiento de elección es Midazolam inicialmente 0.1 mg/kg IV. Si es necesario, puede repetirse la dosis, sin sobrepasar una dosis total de 0,4 mg/kg de peso. Cuando no sea posible el abordaje intravenoso, se administra por vía intramuscular, en dosis de 0,2 mg/kg <sup>17</sup>.
- 5. ACV isquémico o hemorrágico:** se produce por vasoespasmo intenso o por trombosis, pueden utilizarse antiagregantes plaquetarios y vasodilatadores. El uso de fibrinolíticos no está indicado debido al elevado riesgo de sangrado<sup>17</sup>.
- 6. Síndrome coronario agudo:** Se trata con benzodiacepinas como agentes de primera línea, nitroglicerina sublingual o intravenosa, analgésicos narcóticos, antiagregantes, etc., teniendo en cuenta que los bloqueadores beta deben evitarse. En general, no se recomienda la fibrinólisis ante el elevado riesgo de sangrado, excepto cuando se trate de un infarto agudo de miocardio, si la angioplastia percutánea no está disponible<sup>17</sup>.

- 7. Hipertensión:** si es leve responde tan solo con el uso de benzodiazepinas, si es grave se puede usar nitroglicerina en dosis inicial de 20 mcg/min por vía intravenosa, para lo cual se diluyen 15 mg (tres ampollas de 5 ml o 3 ml de la presentación comercial de 50 mg) en 250 ml de suero glucosado al 5% y se perfunde a una velocidad de 7 gotas/min (21 ml/h). otra alternativa es el Nitroprusiato de sodio en dosis inicial de 1 µg/kg/min, por vía intravenosa, para lo cual se diluye una ampolla (50 mg) del preparado comercial de esta sustancia en 250 ml de suero glucosado al 5%, y se perfunde a una velocidad de 7 gotas/min (21 ml/h), para un paciente de 70 kg de peso. Esta dosis puede incrementarse, si es necesario, hasta 3 µg/kg/min (21 gotas/min; 63 ml/h). La solución obtenida debe protegerse de la luz. La administración de este fármaco requiere monitorización electrocardiográfica continua<sup>17</sup>.
- 8. Hipotensión:** se tratará con suero fisiológico y si es necesario se iniciaría en infusión con noradrenalina en dosis de 0,05-0,5 µg/kg/min; Si la hipotensión se acompaña de ensanchamiento del complejo QRS, debe asociarse una perfusión intravenosa de bicarbonato sódico en dosis de 1-2 mEq/kg, que puede repetirse, si es necesario, controlando que el pH plasmático no supere los valores de 7,55<sup>17</sup>.
- 9. Arritmias:** las arritmias supraventriculares se controlan con benzodiazepinas, aunque si no lo consiguen, puede utilizarse un antagonista del calcio, como verapamilo o diltiazem. Las taquiarritmias ventriculares se tratan con lidocaína y bicarbonato sódico. La lidocaína es de primera elección cuando la taquiarritmia ventricular se debe a isquemia miocárdica inducida por cocaína. En el resto de los casos debe administrarse en primer lugar bicarbonato sódico en dosis de 1-2 mEq/kg, en bolo intravenoso. No deben utilizarse antiarrítmicos de las clases Ia ni Ic<sup>17</sup>.
- 10. Rabdomiolisis:** es un marcador de gravedad en esta intoxicación. El tratamiento se basa en soluciones cristaloides, como suero glucosalino a razón de 4.000 ml/24 h, ajustando el ritmo de perfusión para obtener una diuresis de por lo menos 2-3 ml/kg/h. Alcalinización urinaria con bicarbonato de sodio: 1-2 mEq/kg IV en infusión continua para 4 horas para obtener un pH urinario entre 7.5 y 8 y un pH sanguíneo menor de 7.55. Furosemida en dosis inicial de 60 mg (tres ampollas), seguidos de 20 mg (una ampolla) cada 6 h, por vía intravenosa.
- 11. Hipertermia:** el tratamiento consiste en altas dosis de benzodiazepinas y medidas de enfriamiento, tanto externas como internas. Puede ser necesaria la relajación muscular anestésica, intubación endotraqueal y ventilación mecánica para el control de la hipertermia. Para la relajación



muscular no debe utilizarse Succinilcolina, sino Rocuronio o Vecuronio. Los antipiréticos son ineficaces y el uso de Dantroleno no está indicado<sup>17</sup>.

- 12. Combinación con heroína:** la clínica es difícil de interpretar, se debe evitar el uso de naloxona por sus efectos colaterales con la cocaína como la potencialización del efecto simpaticomimético y arritmogénico con la cocaína, no obstante, en el paciente comatoso tras combinación heroína/cocaína se debe observar al paciente y dar si es necesario ventilación asistida<sup>18</sup>.

### Recomendaciones de seguimiento, tiempo de hospitalización recomendado

Tener en cuenta que el ingreso de un paciente intoxicado agudamente por cocaína tras consumo recreativo a una unidad de emergencias médicas, puede ser la puerta de entrada para que este inicie un proceso de tratamiento por lo cual es importante una vez el paciente se halla estabilizado iniciar intrahospitalariamente los primeros pasos de intervención terapéutica en apoyo de un equipo multidisciplinario quienes deberán determinar la red de apoyo del paciente, las comorbilidades asociadas para que este inicie su tratamiento en la modalidad más adecuada a su caso.

En los casos en que la intoxicación por cocaína no ha cursado con otras complicaciones médicas asociadas y no hay combinación con otras sustancias se recomienda una observación de mínimo 6 horas en el servicio de urgencias.

### Criterios de remisión

Si el paciente ingresa a un centro de primer nivel con intoxicación aguda por cocaína realizar clasificación de severidad para determinar el mejor nivel de atención para el caso, teniendo presente que deben aplicarse las medidas iniciales de soporte y remitir a un mayor nivel de complejidad si se presentan complicaciones cardiovasculares o neurológicas que requieran atención especializada<sup>17</sup> y valoración por Toxicología Clínica para manejo integral.

### Criterios de UCI

Todos los pacientes que presenten síntomas de intoxicación por cocaína requieren ingreso hospitalario, dependiendo de la gravedad del cuadro clínico los que manifiestan sintomatología leve o moderada deben ingresar en el área de observación del servicio de urgencias, mientras que los que presentan complicaciones cardiovasculares o neurológicas deben ingresar en una unidad de cuidados intensivos<sup>16</sup>:

1. Dolor precordial severo, sostenido, recurrente, asociado a factores de riesgo cardiovasculares o con síntomas cardiovasculares agudos acompañados de marcadores cardiacos positivos o EKG con cambios isquémicos.
2. Pacientes con signos y síntomas de moderados a severos sin resolver incluyendo convulsiones, focalización y aquellos asociados a sospecha de ingesta de paquetes de cocaína<sup>16</sup>.

## Referencias

1. Pascual F, Torres M, Calafa A. Aproximación histórica a la cocaína. De la coca a la cocaína. [Online].; 2001 [cited 2016 Marzo 2. Disponible en: [http://ec.dependencias.pt/ficheiros/conteudos/files/monografia\\_cocaina.pdf#page=38](http://ec.dependencias.pt/ficheiros/conteudos/files/monografia_cocaina.pdf#page=38).
2. Tellez J. Cocaína. In Social UNdCcMdIP. Guías para el manejo de urgencias toxicológicas. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2008. p. 185-190.
3. Lisazoain I, Moro M, Lorenzo P. Cocaína: aspectos farmacológicos. Adicciones. 2001; 13(2): p. 37-45.
4. Córdoba D, Toledo D. Cocaína y base de cocaína. "Basuco". In Córdoba D. Toxicología. Bogotá: El manual moderno; 2006. p. 537-44.
5. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe Europeo sobre drogas tendencias y novedades. 20th ed. Luxemburgo: EMCDDA; 2015.
6. Ministerio de Justicia y del Derecho-Observatorio de Drogas de Colombia. Reporte de drogas de Colombia. [Online].; 2015 [cited 2016 Marzo 3. Disponible en: [http://186.155.29.74/Portals/1/publicaciones/pdf/odc-libro-blanco/OD0100311215\\_reporte\\_de\\_drogas\\_de\\_colombia.pdf](http://186.155.29.74/Portals/1/publicaciones/pdf/odc-libro-blanco/OD0100311215_reporte_de_drogas_de_colombia.pdf).
7. de Bakker J, Nanayakkara, P, Geeraedts, Jr. L, de Lange E, Mackintosh M, Bonjer H. Body packers: a plea for conservative treatment. Langenbecks Arch Surg. 2012 Enero; 39(1): p. 125-30.
8. Madrazo Z, Silvio L, Secanell L. Síndrome de Body Packer por intoxicación por cocaína. Rev. esp. enferm. dig. 2007 Octubre; 99(10): p. 620-21.
9. Palomeque A, Calzado S, Reyes M, Robayo P. Síndrome de body-packer. Rev Chil Cir. 2014 Febrero; 66(1): p. 13-14.
10. Aks S, Bryant S. Acute ingestion of illicit drugs (body stuffing). [Online].; 2015 [cited 2016 Marzo 3. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/acute-ingestion-of-illicit-drugs-body-stuffing>.
11. Gallego H, Arroyave C. Intoxicación aguda por cocaína. In Peña L, Arroyave C, Aristizabal j, Gomez U. Toxicología Clínica. Medellín: Coropración para investigaciones biológicas; 2010. p. 379-88.
12. Nelson H, Lewin H, Goldfrank F, Howland M, Flomenbaum N. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Novena ed. Nueva York: McGraw-Hill Medical; 2011.

13. Loredó A, Casas A, Monroy D. La cocaína: sus efectos en la mujer embarazada y en el producto de la gestación. [Online].; 2014 [cited 2016 Marzo 3]. Disponible en:: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2014/un143b.pdf>.
14. Zimmerman J. Cocaine Intoxication. Crit Care Clin. 2012; 28(4).
15. Benowitz NCC5. Poisoning and Drug Overdose, 6e. [Online].; 2012 [cited 2016 Octubre 12]. Disponible en:: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=42069868>.
16. Barkley L, Adler J. Cocaine Toxicity. [Online].; 2011 [cited 2016 Marzo 17]. Disponible en:: <http://emedicine.medscape.com/article/813959-overview>.
17. Montero F, Jimenez L. Intoxicación aguda por Cocaína. In Jimenez L, Montero F, editors. Medicina de Urgencias Guía Terapéutica 3 Ed. España: Elsevier; 2011. p. 510-14.
18. Vroegop M, Franssen E, van der Voor P. The emergency care of cocaine intoxications. The Journal of Medicine. 2009 Abril; 67(4).

## 6.3 Manejo del paciente “body packer”

### **Jorge Alonso Marín Cárdenas**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Toxicólogo Clínico Laboratorio de Toxicología Secretaria de Movilidad de Medellín  
Docente de Farmacología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación universitaria Remington, Medellín  
Presidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –*

### **Fabio de Jesús Álzate García**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Toxicólogo Clínico Laboratorio de Toxicología Secretaria de Movilidad de Medellín  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

### **Marie Claire Berrouet Mejía**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica  
Docente De Farmacología y Toxicología Universidad CES, Medellín  
Toxicóloga Clínica Hospital General de Medellín, Medellín  
Toxicóloga Clínica de La Clínica Soma, Medellín  
Miembro de la Junta Directiva de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC*

## Definiciones

El término de “body-packer” (BP) o también conocidos en el medio como “mula” o “correo humano”, clásicamente ha hecho referencia a sujetos portadores de objetos extraños intra-abdominales (dentro del tubo digestivo)<sup>1,2</sup>, más dado a los múltiples casos que se han evidenciado en la actualidad donde personas llevan en forma de implantes en el cuerpo (prótesis mamarias, prótesis glúteas) sustancias ilegales decidimos extender la definición de body packer a este tipo de personas que también son correos humanos<sup>3</sup>. Las sustancias pueden encontrarse empacadas en diferentes envoltorios, que contienen drogas ilegales tales como cocaína, heroína, menos frecuentemente anfetaminas u otras drogas<sup>1,2,4,6,8</sup>.

El termino Body stuffer (mini-packer, “tragador rápido”) corresponde a la persona que ingiere múltiples envoltorios o paquetes que contienen una sustancia psicoactiva pero cuyas condiciones no corresponde a un envoltorio diseñado para ser ingerido, esto ocurre con frecuencia cuando las personas se encuentran en una situación donde pueden o van a ser confrontadas por agentes de la ley y realizan esta conducta buscando evadir dicha confrontación, de manera característica se ingiere una menor cantidad de la sustancia comparado con el BP, más se cursa con un riesgo mucho más elevado de ruptura y toxicidad<sup>2,4</sup>.

El termino Body pusher, hace referencia a las personas que ocultan paquetes que contienen sustancias psicoactivas en el recto o la vagina<sup>1,2</sup>.

## Aspectos de la evaluación del paciente body packer.

El paciente llega a una atención médica en tres situaciones especiales, por presentar un cuadro de toxicidad aguda asociada a las sustancias que transporta, cuando el paciente presenta un síndrome de obstrucción intestinal o cuando en los controles de las autoridades se sospecha o se realizó confirmación temprana del transporte de estas sustancias<sup>1,2,4</sup>.

Tras una solicitud directa por la autoridad competente o tras un cuadro de intoxicación por lo cual el paciente asiste al servicio de urgencias es necesario realizar un acercamiento adecuado del caso y llegar a una conclusión adecuada y fidedigna para poder realizar una intervención adecuada<sup>2,4,9</sup>.

En todos los casos es adecuado, por las implicaciones legales que acarrea este tipo de pacientes, informar y contar con el acompañamiento de las autoridades. Así mismo se debe realizar custodia de los elementos correspondientes a las capsulas o contenedores de la sustancia causante del cuadro y se recomienda realizar un documento que corresponda a la cadena de custodia para dichos elementos y al finalizar el manejo tanto la cadena de custodia como los elementos recuperados deben ser entregados a las autoridades, haciendo anotación clara en la historia clínica de dicha acción<sup>5,9</sup>.

En la atención se recomienda diligenciar consentimiento informado antes de realizar los procedimientos de manejo, para este tipo de pacientes.

### Diagnóstico

Frente a la sospecha de un paciente que se trate de un BP es necesario confirmar de forma adecuada el diagnóstico, dadas las implicaciones legales que este trae, por lo tanto es necesario realizar un interrogatorio completo, se debe interrogar frente a las situaciones del caso, así mismo frente al número de capsulas o envoltorios ingeridos, además de otros aspectos que pueden influir en el manejo del paciente como lo son los antecedentes personales, uso de medicamentos o sustancias de forma crónica, eventual o en el contexto del caso que llevo a la atención<sup>2,4</sup>.

Tras realizar un interrogatorio detallado será necesario tener en cuenta las diferentes formas de presentación del paciente BP, dado que se clasifican en tres grupos según las manifestaciones clínicas así: asintomáticos (80-88%), síndrome de BP por oclusión intestinal (0,3-5%) y síndrome de BP por intoxicación (0,6-3%)<sup>2,4</sup>.

En el paciente que se encuentra asintomático, es recomendable realizar una anamnesis detallada y una exploración física minuciosa con evaluación neurológica completa<sup>1,6</sup>. No se recomienda realización sistemática de tacto rectal

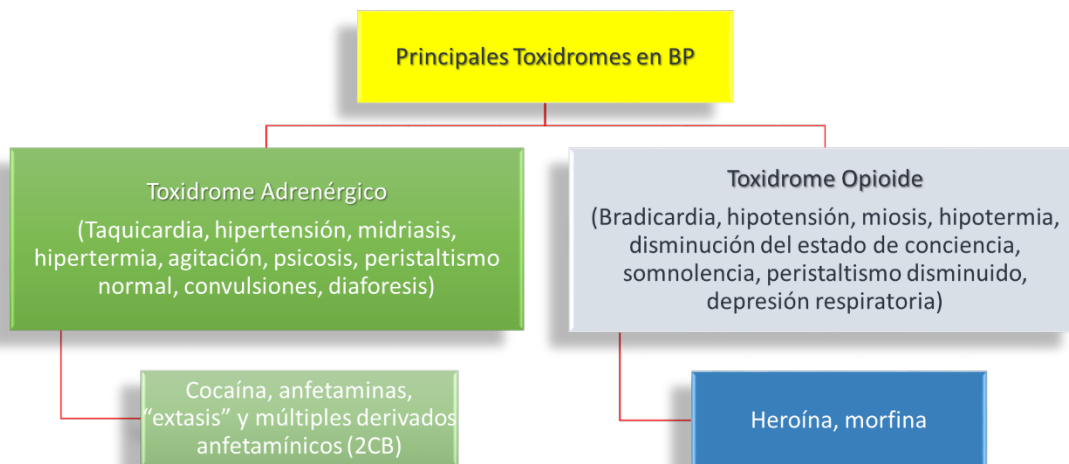
y/o vaginal debido al riesgo de rotura de un paquete potencialmente ubicado en tales localizaciones, en el caso de un paciente Body Pusher<sup>1,2,4</sup>.

En el paciente con el síndrome de BP por oclusión intestinal, en su patogenia intervienen un componente de oclusión mecánica (íleon terminal, píloro y ángulo esplénico como localizaciones más frecuentes) y otro de parálisis intestinal secundario a la ingesta de sustancias que logran disminuir los movimientos peristálticos, como opioides y anticolinérgicos<sup>2,7</sup>.

Las posibles consecuencias secundarias a la oclusión intestinal corresponden a dilatación intestinal (con riesgo de perforación intestinal, peritonitis y shock séptico), intoxicación por absorción transmucosa o rotura de los paquetes, broncoaspiración de paquetes de pequeño tamaño, úlcera gástrica y/o hemorragia digestiva alta por contacto sobre la pared gástrica y mediastinitis tras obstrucción esofágica<sup>1,2,4</sup>.

En el síndrome de BP por intoxicación el cuadro del paciente presentará diferentes manifestaciones, dependiendo de la sustancia involucrada, las manifestaciones de estos pacientes pueden ser agrupadas en toxidromes, cada uno característico para las principales sustancias implicadas. El paciente que transporta cocaína, anfetaminas, "extasis" y múltiples derivados anfetamínicos cursará con un toxidrome adrenérgico<sup>2,4,8,9</sup> y el paciente que transporta sustancias correspondientes a opioides como la heroína o la morfina, el toxidrome que presentará será el toxidrome opioide<sup>2,4,9</sup> (Figura 7).

**Figura N° 7. Principales toxidromes en BP**



## Ayudas diagnósticas

### Radiografía

La radiografía (Rx) simple de abdomen es la técnica diagnóstica de elección, donde se pueden evidenciar imágenes de múltiples cuerpos radiopacos, bien definidos, densos, ovalados o cilíndricos y en algunas ocasiones rodeados por una imagen radiolúcida "signo del doble condón". Existen signos radiológicos de rotura como el halo radiolúcido (gas) alrededor del paquete que junto con la intoxicación y la oclusión serían indicación de tratamiento quirúrgico urgente<sup>1,2,7,8,9</sup>.

### Tomografía axial computarizada

La tomografía axial computarizada (TAC) puede ser de utilidad para aclarar el diagnóstico en aquellos pacientes en que la radiografía de abdomen no es clara en mostrar las imágenes características<sup>2,4,10,13</sup>. La radiografía de abdomen pueden dar falsos negativos y el número de paquetes la mayoría de las veces no se puede contar exactamente por la pobre definición<sup>1,2,10,12,13</sup>.

Si el número de cuerpos extraños visibles o expulsados, no se correlaciona con relato del paciente, sería de elección la realización de la TAC abdominal, ya que presenta mayor sensibilidad que otras ayudas diagnósticas, alcanzando hasta el 100%<sup>1,4, 10,12</sup>.

### Resonancia magnética

La resonancia magnética es otra alternativa diagnóstica en el paciente BP, las limitaciones de esta técnica se han asociado a la disponibilidad de los equipos, la gran cantidad de medio de contraste que el paciente debe ingerir para poder tener una imagen adecuada, dado que la intensidad de las capsulas con un contenido sólido, es similar a la del aire, lo cual ya ha sido comprobado tanto en T1 como en T2, y de la de las capsulas de contenido líquido aparecen hipo intensas en T1 e hipertensas en T2<sup>12</sup>. Las ventajas de realizar la resonancia radican en la rapidez con la que esta puede realizarse, y la no exposición a radiación<sup>12, 14</sup>. La sensibilidad y especificidad de la prueba en el contexto del paciente BP aún no está definida por lo cual no se recomienda como método de rutina<sup>12</sup>.

### Ultrasonografía

La ultrasonografía se ha postulado como una alternativa en el diagnóstico del paciente PB, más no se recomienda su uso por la alta cantidad de falsos positivos y falsos negativos, asociados a las falencias inherentes a la técnica, dado la dificultad para diferenciar entre las heces y las capsulas que contienen la sustancia implicada, así como por la interferencia del gas intestinal<sup>12</sup>.

## Endoscopia digestiva

La endoscopia digestiva no se indica como procedimiento estándar, dado el riesgo de ruptura de los paquetes al manipularlos con el endoscopio, a pesar que existen experiencias publicadas del manejo de pacientes body stuffers, el procedimiento es riesgoso y continúa siendo controversial, por lo cual medidas más conservadoras son recomendadas<sup>1, 2,4,10,11</sup>.

## Laboratorios

En el paciente BP en especial en el que cursa con intoxicación, será necesario realizar paraclínicos con el ánimo de realizar una valoración integral del paciente, y disminuir de esta manera las complicaciones y si estas se presentan realizar un manejo oportuno y adecuado<sup>4,15</sup>. Se recomienda según el caso del paciente realizar: creatinina, Nitrógeno Ureico (ya que puede cursar con falla renal aguda, en especial el paciente BP de cocaína), ionograma (sodio, potasio, cloro, calcio), Creatinquinasa total, (dado que el paciente puede cursar con rabiomiólisis, situación que puede llegar a comprometer la función renal), gases arteriales (la acidosis metabólica es una complicación frecuente del cuadro), electrocardiograma (se pueden evidenciar múltiples alteraciones electrocardiográficas, en especial en el paciente BP de cocaína, donde puede cursar con arritmias de todo tipo, incluidas supra ventriculares y ventriculares, además de la prolongación del intervalo QT, alteraciones en la repolarización, e incluso infarto agudo de miocardio), transaminasas – AST y ALT- (se puede presentar un cuadro de hepatitis aguda de origen tóxico), hemoleucograma (donde se puede evidenciar leucocitosis con neutrofilia), dependiendo de las complicaciones, se deben realizar los paraclínicos necesarios para definir el cuadro y manejo del paciente, como sería el caso de presentarse infarto agudo de miocardio donde se debe complementar el estudio con la realización de troponinas e incluso cateterismo cardíaco<sup>4, 14</sup>.

Las pruebas de detección de drogas de abuso en orina y sangre, pueden revelar resultados positivos incluso cuando los paquetes se encuentran íntegros, bien por difusión transmembrana de la sustancia o bien por persistencia de restos de esta en la envoltura externa del paquete, o en el caso que el paciente presente el antecedente de consumo crónico de la sustancia implicada o incluso de otras sustancias, por lo cual la evaluación clínica siempre debe orientar frente al agente causal de las manifestaciones en el paciente. Un resultado negativo en las pruebas de detección de drogas de abuso no excluye el diagnóstico de BP<sup>1,2,4</sup>.

## Manejo del paciente BP

En el caso de presentarse un paciente donde existe la duda frente a la posibilidad de que sea un correo humano o BP intra abdominal, la conducta inicial corresponderá a realizar una Radiografía de Abdomen de pie y un análisis



de tóxicos en orina, dependiendo de los resultados se tomara la conducta a seguir con el paciente<sup>2,4,16</sup>.

En el caso que la radiografía no muestre capsulas o cuerpos extraños en el abdomen y el análisis de tóxicos en orina sea negativo, así mismo si la radiografía de abdomen no muestra capsulas o cuerpos extraños pero los tóxicos en orina son positivos, se debe evaluar la sospecha clínica, y si esta es alta se debe corroborar el diagnostico realizando otra evaluación imagenológica como podría ser realizar una tomografía axial computarizada o incluso una resonancia magnética nuclear para determinar si existen o no capsulas dada la posibilidad de transportar capsulas con contenido líquido que sea más difíciles evidenciar en la Rx de abdomen<sup>4,17,18</sup>; si la sospecha es baja se termina la intervención y se recomienda buscar otra causa del cuadro que genera la sospecha inicial.

Dado el caso en el cual la Rx de abdomen evidencia imágenes que pueden corresponder a capsulas y los resultados de tóxicos en orina son positivos o incluso negativos, se entra a evaluar cuál es la sustancia implicada en el caso y si el paciente se encuentra sintomático o asintomático<sup>4,17,18</sup>.

Si la sustancia implicada en el caso corresponde a un opioide, y el paciente presenta manifestaciones clínicas de intoxicación o efecto de la sustancia como podría ser el cuadro del toxidrome opioide, se debe trasladar al paciente a una unidad de cuidado intermedio o intensivo<sup>1,19,20</sup>, asegurar dos accesos venosos para el manejo, administrar líquidos endovenosos, donde es recomendable el uso de un bolo de cristaloides para el manejo de la hipotensión asociada al cuadro, según las guías reanimación, el paciente debe permanecer sin administrársele alimentos (nada vía oral) dada la posibilidad de requerir intervenciones en su vía aérea o incluso algún tipo de intervención quirúrgica; es necesario instaurar en este caso manejo antidotal con Naloxona Ampollas 0,4 mg aplicar 0,4 – 2mg IV directo, repetir cada 2-4 minutos según necesidad en la primera hora, luego dejar infusión de 2/3 de la dosis efectiva en la primera hora cada horas por 24 horas<sup>1,2,4,20</sup>.

El monitoreo continuo de los signos vitales es totalmente necesario así como el electrocardiográfico, y se requiere realizar paraclínicos (gases arteriales, hemoleucograma, creatinquinasa total, electrolitos, nitrógeno ureico, creatinina, transaminasas, electrocardiograma, y según la necesidad Rx de tórax)<sup>4</sup>, asociado a estas medidas se debe realizar intervención con irrigación intestinal con Polietilenglicol sobres de 100 g (dependiendo de la presentación comercial) diluir 1 sobre en un litro de agua, se administra por vía oral o por sonda nasogástrica, 1-2 litros por hora, hasta que el efluente rectal sea claro<sup>1,4,20</sup>, al alcanzar esta meta, lo que puede llevar un transcurso de 3 a 4 horas aproximadamente.

Se debe realizar radiografía de abdomen de control<sup>1,2,4</sup>, para determinar si aún hay capsulas restantes en el intestino, en el caso que esto ocurra o no se

eliminaron la totalidad de las capsulas declaradas, se debe realizar nuevamente el procedimiento de irrigación intestinal como ya se mencionó<sup>1,4,20</sup>; en el caso donde se determine que se eliminó la totalidad de las capsulas declaradas, en la Rx de abdomen de control no se observan capsulas, los paraclínicos no muestran alteración asociada, el estado clínico del paciente lo permite, han pasado 24 horas después de la irrigación, se verificó presencia de deposiciones sin cuerpos extraños y se tiene radiografía o tomografía sin evidencia de capsulas este puede ser dado de alta<sup>4</sup>.

Se recomienda entregar el material objeto de cadena de custodia a la autoridad competente, haciendo anotación en la historia clínica.

En el caso donde la sustancia implicada corresponde a un opioide, y el paciente se encuentra asintomático se recomienda manejo en sala de urgencias o en la unidad de cuidado intermedio<sup>1,19,20</sup>, teniendo en cuenta que el paciente requiere monitoreo constante de los signos vitales y electrocardiográfico, así mismo es necesario como en el caso anterior asegurar accesos venosos y suspender la vía oral, realizar los paraclínicos básicos ya mencionados e instaurar manejo con irrigación intestinal siguiendo el esquema ya descrito.

En el caso donde el paciente corresponde a un BP por una sustancia adrenérgica (cocaína, anfetaminas, 2CB, éxtasis), y se encuentra asintomático el manejo será similar al del paciente asintomático por opioides incluida la irrigación intestinal<sup>1,4,20</sup>.

Si el paciente es BP por sustancia adrenérgica y se encuentra sintomático, el manejo debe realizarse en la unidad de cuidado intermedio o intensivo<sup>1,4,20,21</sup>, es necesario en todos los casos asegurar dos accesos venosos, instaurar manejo con líquidos endovenosos en bolo y mantenimiento, según guías reanimación actuales, suspender la vía oral, dado que requiere intervención quirúrgica; el uso de benzodicepinas está indicado<sup>4,15,21,22</sup> (Diazepam 5- 10 mg IV o Midazolam 5 mg intravenosos o intramuscular dado el caso. Repetir según necesidad) e incluso si no hay mejoría en cifras tensionales tras el uso de las benzodicepinas o el paciente presenta un evento cardiovascular agudo, está indicado el uso nitrovasodilatadores (Nitroglicerina)<sup>4,15,21,22</sup>, el paciente requerirá monitoreo constante de signos vitales y electrocardiográfico, así mismo paraclínicos (gases arteriales, hemoleucograma, creatinquinasa total, electrolitos, nitrógeno ureico, creatinina, transaminasas, troponinas, electrocardiograma, según la necesidad Rx de tórax y tomografía craneal), además en este caso está indicado realizar intervención quirúrgica de urgencias para remover las capsulas, incluidas las que se encuentran rotas, dado la alta posibilidad de complicación e incluso muerte de no hacerlo<sup>4</sup>.

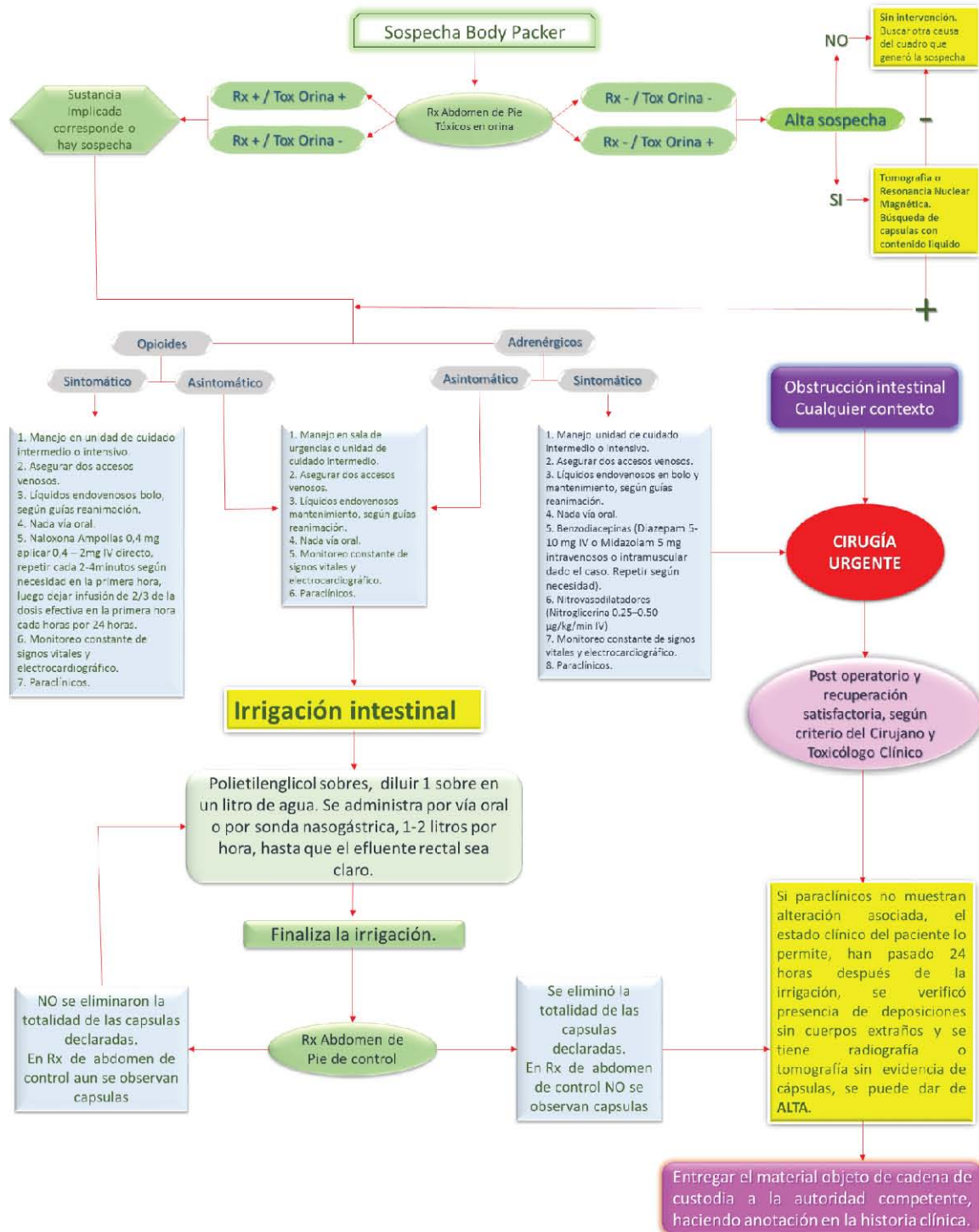
Cuando el postoperatorio y recuperación sean satisfactorios, según criterio del cirujano y del toxicólogo clínico, el paciente podría ser dado de alta.

Se recomienda en todos los casos realizar entrega del material objeto de cadena de custodia a la autoridad competente, haciendo anotación en la historia clínica<sup>4</sup> (Ver **figura N° 8**).

Las medidas como el lavado gástrico y el uso de carbón activado siguen siendo muy discutidas debido a la consistencia de la envoltura, tamaño de los paquetes y la posibilidad de contaminación de la cavidad abdominal con el carbón activado en el caso de requerirse una intervención quirúrgica, motivo por el cual estas medidas no se encuentran indicadas en los casos de paciente BP por sustancias adrenérgicas. Algunos autores sugieren la utilización de carbón activado en intoxicación por opioides aunque los riesgos y beneficios se deben evaluar en cada paciente en particular, más las grandes cantidades que serían requeridas y la posibilidad de complicación hacen poco practica estas medidas<sup>4</sup>.

En caso de oclusión intestinal, no se realizan medidas de descontaminación como la irrigación intestinal y se indica el uso de sonda nasogástrica, el paciente debe permanecer sin vía oral, se indica realizar intervención quirúrgica urgente<sup>1, 2, 16, 17,23</sup>.

**Figura N° 8. Flujoograma de manejo de paciente BP**



## Referencias

1. Traub SJ, Hoffman RS, Nelson LS. Body packing – The internal concealment of illicit drugs. *NEJM*. 2003; 349:2519-26.
2. Madrazo Z, Silvio-Estaba L, Secanella L, García-Barrasa A. Body packer: revisión y experiencia en un hospital de referencia. *Cir Esp* 2007;82(3):139-45.
3. Madrazo Z, Muñoz A, Carrasco C, Chavarría FA, Jacob J, Bardés I. Implanted body packer: nueva modalidad de transporte intracorporal de drogas. *Emergencias* 2013; 25: 150-160.
4. Prosser JM. Internal concealment of xenobiotics. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank´s toxicologic emergencies*. Ninth edition. New York: McGraw Hill; 2011. CAP 76. P 1103-1108.
5. Fiscalía General de la Nación. Manual de Procedimientos del Sistema de Cadena de Custodia. ISBN 958-97542-8-7. 2016. Disponible en: <http://www.fiscalia.gov.co/en/wp-content/uploads/2012/01/manualcadena2.pdf>
6. Pidoto RR, et al. A New Method of Packaging Cocaine For International Traffic And Implications For The Management Of Cocaine Body Packers. *The Journal of Emergency Medicine*. 2002; Vol. 23, No. 2, Pp. 149-153.
7. Ikenberry SO et al. ASGE Standards of Practice Committee. Management of ingested foreign bodies and food impactions. 2011; Volume 73, No. 6, pag 1085-1091. doi:10.1016/j.gie.2010.11.010
8. Uekusa K, et al. Methamphetamine and amphetamine concentrations in survivors of body-packer syndrome in Japan. *Forensic Science International*. (2013); 227: 46 45-47
9. Wong et al. Management of body packers in the emergency department. *Hong Kong j. emerg. med*. 2005; Vol. 12(2):112-118.
10. Cardona M, Montori E, Noguè S. Body-packer de cocaína: falso negativo de una exploración radiológica. *Rev. Toxicol*. 2006; 23: 151-153.
11. Shabani Mahtab et al. Endoscopic removal of baggies in body stuffers. *Endoscopy International Open* 2016; 04: E443-E445. Doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-103242>
12. Cappelletti S et al. Systematic review of the toxicological and radiological features of body packing. *Int J Legal Med*. 2016; May 130(3):693-709. doi: 10.1007/s00414-015-1310-3.
13. Aissa J, et al. Diagnostic value of CT-localizer and axial low-dose computed tomography for the detection of drug body packing. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. 2016: 37. 55-60. doi: 10.1016/j.jflm.2015.10.009.
14. Bulakci M, Ozbakir B, Kiris A. Detection of body packing by magnetic resonance imaging: a new diagnostic tool? *Abdom Imaging* (2013) 38:436-441. doi: 10.1007/s00261-012-9972-5.
15. Prosser JM, Hoffman RS. Cocaine. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank´s toxicologic*

- emergencies. Ninth edition. New York: McGraw Hill; 2011. CAP76. P 1091-1102.
16. Alipour-faz A. Assessing the Epidemiological Data and Management Methods of Body Packers Admitted to a Referral Center in Iran. *Medicine*. 2016; Volume 95, Number 19. doi: 10.1097/MD.0000000000003656.
  17. Mandava N. Establishment of a definitive protocol for the diagnosis and management of body packers (drug mules). *Emerg Med J* 2011; 28:98e101. doi:10.1136/emj.2008.059717
  18. Burillo-Putze G, et al. Liquid cocaine body packers. *Clinical Toxicology* 2012; 50, 522–524. doi: 10.3109/15563650.2012.687742.
  19. Nelson LS, Olsen D. Opioids. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. Ninth edition. New York: McGraw Hill; 2011. CAP38. P 559- 578.
  20. Shadnia S, et al. A Case Report of Opium Body Packer; Review of the Treatment Protocols and Mechanisms of Poisoning. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 17:205–214, 2007. doi: 10.1080/15376510600992574.
  21. Richards JR, Et Al. Treatment of cocaine cardiovascular toxicity: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016; Jun 54(5):345-64. doi: 10.3109/15563650.2016.1142090
  22. Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA. Benzodiazepines. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. Ninth edition. New York: McGraw Hill; 2011. P 1109-1114.
  23. Sanaei-Zadeh H. The suggested algorithm for the management of "body packers" *Langenbecks Arch Surg*. 2012; Jun;397 (5):841-2. doi: 10.1007/s00423-012-0905-0.

## 6.4 Marihuana

**Sara Margarita Lastra Bello**

*Médica Magister en Toxicología, Universidad Nacional de Colombia*

*Especialista en Adicciones, Fundación Universitaria Luis Amigó*

*Toxicóloga en Unidad Telesalud del Centro de Información y Estudio de Medicamentos y Tóxicos – CIEMTO.*

*Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia*

### Generalidades

La Marihuana es una planta herbácea anual, cuya única especie es la Cannabis sativa la cual presenta tres variedades: Cannabis sativa indica, Cannabis sativa americana y Cannabis sativa rudelaris<sup>1</sup>.

La planta, pertenece a la familia de las Cannabináceas, originaria de Asia Central, cultivada desde tiempos remotos en extremo Oriente, de allí se extendió su cultivo a todo Occidente. La Cannabis contiene alrededor de 400 sustancias químicas diferentes, 60 de las cuales están estructuralmente relacionadas con el delta-9-tetrahidrocanabinol o THC, que es el principal psicoactivo de esta planta<sup>1</sup>.

En los climas tropicales la planta crece fácilmente en el exterior, pero en los climas templados se lleva a cabo típicamente en el interior para proporcionar suministros todo el año y asegurar una buena floración. La mayor concentración del canabinoide se encuentra en las floraciones femeninas<sup>2</sup>.

En el contexto del léxico colombiano los consumidores la denominan: Marihuana, Cannabis, hierba, Popeye, Espinaca, Cilantro, Maria, Mariela, Maracachafa, Barilla, Join, Bob Marley, La turca, La vitamina, Marimba, Pate-gallina, la trabis, Chauma<sup>3</sup>.

La marihuana, puede consumirse de diversas maneras, pero la vía más habitual es la inhalada fumándola como cigarrillo, pipas de diversos diseños, o ingiriéndola adicionada a alimentos como galletas, brownies y té de hierbas. La resina de la planta puede ser secada y comprimida en bloques llamados Hachis el cual se puede fumar. Todas las partes de la planta poseen la sustancia psicoactiva que caracteriza su acción tóxica<sup>1</sup>.

La concentración de THC es variable dependiendo de la forma de presentación; la Sativa Silvestre: oscila entre 0.5 – 5%; el Hachis tiene una concentración de THC entre 2 -20%; el aceite 15 -30%. Es importante recalcar que en los años 70 un cigarrillo de marihuana tenía una concentración de THC alrededor de 10 mg, pero con las técnicas de producción actual la concentración de THC se ha incrementado oscilando alrededor de 150 – 300 mg<sup>4</sup>.

La marihuana puede consumirse mezclándola con otras sustancias recibiendo nombres diversos: la mezcla con perico y bazuco en Colombia los consumidores la denominan "Angelito"; la combinación de marihuana con bazuco la denominan "maduro". Algunas variedades de marihuana conocidas en Colombia como "Crippi" o "Punto Rojo", son de procesamiento hidropónico buscando generar mayor concentración del principio activo<sup>3</sup>.

En Colombia igualmente la concentración de Cannabinoides presentes en la planta tiene una variabilidad por regiones; la Marihuana proveniente de la región de los Llanos Orientales departamento del Meta es la que posee la mayor concentración de THC (15.74%) y una concentración de Cannabidiol (CBD) de 1.86%<sup>5</sup>.

La marihuana es la droga ilícita más consumida a nivel mundial. El número de usuarios se ha incrementado paulatinamente con el transcurrir de los años. Según los informes mundiales sobre consumo de drogas emitidos por la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Crimen (UNODC); para el 2008 las cifras de usuarios oscilaban alrededor de los 165,6 millones y en el 2012 ésta ya alcanzaba unos 224 millones<sup>6</sup>.

## Toxicocinética

La principal forma de administración es fumada, alcanzándose en plasma entre un 10 a 25 % del contenido de THC del cigarro. La cantidad total absorbida depende en última instancia de la profundidad y número de caladas o aspiraciones que se dan a un cigarrillo.

El THC se detecta en sangre entre 1 y 2 minutos de la primera calada con una T<sub>max</sub> entre 3 y 10 minutos. Los efectos se inician a los pocos segundos y pueden durar entre 2 y 3 horas.

Por vía oral la biodisponibilidad es errática y no supera el 5 a 10%, presentando destrucción en estómago y efecto de primer paso hepático, alcanzando una T<sub>max</sub> en sangre a las 2 a 4 horas de administrada y sus efectos inician en 30 minutos a 2 horas. Estos efectos pueden durar hasta 6 horas post ingesta<sup>7</sup>.

Debido a su gran liposolubilidad, atraviesa con facilidad las barreras hematoencefálica, placentaria y mamaria. Se une más del 95% a proteínas plasmáticas y se deposita en grasa corporal, hígado, pulmón presentando cinética multicompartmental. Se metaboliza ampliamente en hígado principalmente (sistema microsomal CYP450) habiéndose encontrado más de 100 metabolitos de los cuáles algunos de ellos son activos como el 11 hidroxido, derivado que tiene actividad semejante al original y sería responsable de los efectos del consumidor crónico. La vida media de eliminación es entre 25 a 36 horas<sup>7</sup>.



Tras haber fumado 1 cigarro es posible detectar en orina metabolitos una semana después y en los crónicos aún sigue siendo positivo luego de un mes de haber dejado de consumir<sup>7</sup>. Se elimina por heces (30-35%) y orina (15-20%)<sup>1</sup>.

**Dosis tóxica:** la toxicidad está relacionada con la dosis, pero existe mucha variabilidad individual, determinada en parte si es primera experiencia y el grado de tolerancia<sup>1</sup>. La dosis letal media oral en ratas de THC es de 800 – 1900 mg/kg dependiendo del sexo y la cepa. En perros no se reportan casos fatales con dosis superiores a los 3000 mg/kg. En monos la DL50 está por encima de los 9000 mg/kg. Casos fatales en humanos por THC no se han fundamentado, sin embargo casos de Infarto agudo de miocardio se han descrito por sus efectos a nivel cardiovascular<sup>8</sup>.

## Mecanismo de acción

La marihuana ejerce sus efectos mediante la unión a los receptores de cannabinoides, de los cuales dos se conocen actualmente CB1 y CB2. El receptor CB1, se localiza principalmente en el cerebro, en las áreas relacionadas con la actividad motora (ganglios basales y cerebelo), de memoria y aprendizaje (hipotálamo), de las emociones (amígdala) y endocrinas (hipotálamo y médula espinal); la unión a este receptor parece ser responsable de los efectos psicoactivos del THC, mientras que la unión al receptor CB 2 se asocia con la respuesta del sistema inmunológico; dado que estos receptores se encuentran mayoritariamente distribuidos en las células del sistema inmune y hematopoyético<sup>9,10</sup>.

La unión de un agonista cannabinoide (natural, sintético o endógeno) al receptor CB1 provoca en la neurona una inhibición del sistema adenilil ciclasa con la consiguiente disminución de los niveles de AMPc y de la actividad fosforiladora de algunas proteínas quinasas<sup>11</sup>.

La defosforilación de algunos canales de potasio (que conduce a un aumento de salida de potasio hacia exterior) y el cierre de canales de calcio acoplados a la estructura del receptor CB1 provocan una inhibición de la actividad bioeléctrica neuronal y de la liberación del neurotransmisor presente en la terminal sináptica<sup>11</sup>.

El acoplamiento con proteínas Gi y la inhibición del sistema adenilil ciclasa es un rasgo común a la activación de receptores opioides, dopaminérgicos y de cannabinoides, lo cual puede significar que este mecanismo está en la base de las propiedades reforzadoras de estas sustancias como drogas de abuso. Esta hipótesis se apoya en<sup>11</sup>:

1. Los agonistas CB1 estimulan el área tegmental ventral (VTA), una importantísima área dentro de los circuitos de recompensa

2. El THC aumenta selectivamente los niveles de dopamina en el núcleo accumbens (NaC), lugar clave en el efecto reforzador de las drogas de abuso. También lo hace en el cuerpo estriado y la corteza medial prefrontal

## Manifestaciones clínicas

Los efectos subjetivos después de fumar un cigarrillo de marihuana incluyen euforia, palpitaciones, conciencia sensorial aumentada, percepción alterada del tiempo, seguido a los 30 minutos de una fase de sedación. Cuando la intoxicación es más severa se puede presentar memoria reciente alterada, despersonalización, alucinaciones visuales y psicosis paranoide aguda<sup>12</sup>.

A pesar de la alta prevalencia del consumo en nuestro medio son escasas las consultas a Urgencias por intoxicaciones agudas, y suelen ser por reacciones de ansiedad, pánico y excepcionalmente por cuadros psicóticos<sup>13</sup>. Se puede encontrar:

- A nivel respiratorio: broncodilatación.
- A nivel cardiovascular: incremento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco sin aumento de la TA (en niños es más frecuente la bradicardia y la hipotensión).
- A nivel ocular: inyección conjuntival (típico), disminución de la presión intraocular y en ocasiones visión amarillenta o centelleo de colores.
- A nivel del SNC:
  - En la intoxicación leve: sensación de extrañeza y somnolencia
  - En la intoxicación moderada: euforia, risa fácil, despersonalización y alteración en la percepción del tiempo.
  - En la intoxicación grave: crisis de pánico, psicosis, temblor, ataxia y coma (descartar intoxicación concomitante por otras sustancias) se han observado estos síntomas en niños después de ingerir galletas de marihuana.
- Otros síntomas: boca seca, náuseas, vómitos e hipoglucemia han sido reportados sobre todo en niños<sup>13</sup>. De igual manera se han reportado casos de Salmonelosis y Aspergilosis pulmonar debido al consumo de Marihuana contaminada<sup>12</sup>.

El THC, es altamente liposoluble y puede ser almacenado en los depósitos de grasa de los usuarios regulares, durante varias semanas. Tiene la capacidad de ocasionar tolerancia en estos usuarios; algunos de los consumidores habituales podrían experimentar abstinencia con la suspensión que incluyen irritabilidad, ansiedad e insomnio<sup>9</sup>.

La liposolubilidad del Cannabis y su acumulación en los tejidos grasos conduce a la estimulación entérica que anula los efectos del SNC; esto explica el mecanismo por el cual se produce un cuadro clínico poco usual conocido como Síndrome de Hiperémesis Cannabinoide; caracterizado por la triada de abuso por largo tiempo de Cannabis, episodios cíclicos de náusea, vómitos y bañarse compulsivamente<sup>14</sup>.

Es importante mencionar que la exposición intrauterina a la Marihuana no ha demostrado ser teratógena, pero algunas investigaciones sugieren que se asocia con trastornos neurológicos sutiles postnatales<sup>15</sup>.

### Diagnóstico, ayudas diagnósticas relevantes

**Diagnostico clínico:** aunque la intoxicación aguda por Marihuana, se considera poco severa en cuanto al riesgo de mortalidad, se debe sospechar si el paciente a la urgencia ingresa con: euforia, distorsión del tiempo, taquicardia, con aumento de la frecuencia respiratoria, asociada a inyección conjuntival (típico), boca seca, ataxia e hipotensión ortostática<sup>16</sup>. Sospechar de ésta intoxicación si el cuadro clínico comenzó posterior a la ingesta de tortas, galletas o brownies y se presentan en varias personas a la vez.

**Diagnostico paraclínico:** las pruebas de ayudas diagnosticas estarán encaminadas a evaluar las posibles complicaciones que desarrolle el paciente: ionograma, gases arteriales, glicemia, electrocardiograma.

Los Cannabinoides pueden ser detectados en plasma u orina<sup>17</sup>. Los Cannabinoides en orina pueden ser detectados mediante ensayo enzimático, hasta varios días después de una exposición aguda, o durante varias semanas tras un consumo crónico de Cannabis. Sin embargo, los niveles en orina no se correlacionarán con la severidad de la intoxicación, el punto de corte son 50 ng/ml <sup>(12)</sup>. La prueba confirmatoria se realiza mediante cromatografía de gases (CG) con Espectrometría de Masas<sup>18</sup>.

### Tratamiento

Consiste básicamente en medidas de emergencia y soporte. No hay medidas específicas para tratamiento de sobredosis<sup>1</sup>.

La reacción adversa aguda más común que ocurre en los fumadores de marihuana es una sensación de pánico aguda, más común en los fumadores inexpertos, cuando el nivel de intoxicación del usuario es mayor de lo esperado y el individuo se siente fuera de control<sup>9</sup>.

### Medidas de soporte:

1. Medidas de descontaminación como carbón activado pueden ser útiles en los casos de ingesta reciente accidental en niños<sup>12</sup>.
2. Tranquilizar al intoxicado, limitar estímulos externos, procurar para ello un lugar tranquilo y aislado<sup>1</sup>.
3. En algunas circunstancias podría ser útil el tratamiento adyuvante con benzodiazepinas (Lorazepam Diazepam o Midazolam)<sup>12</sup>.
4. En caso de Esquizofrenia asociado al uso de marihuana se recomienda usar neurolépticos atípicos debido a que la intoxicación aguda por cannabis puede generar síntomas anticolinérgicos, con el uso de estos medicamentos se minimiza el riesgo en el paciente<sup>19</sup>.
5. La taquicardia sinusal usualmente no requiere tratamiento, pero si es necesario pueden controlarse con Beta bloqueadores<sup>12</sup>.
6. La marihuana a dosis bajas incrementa la actividad simpática (taquicardia e hipertensión) pero a altas dosis se incrementa la actividad parasimpática (bradicardia e hipotensión) el manejo de esta condición responderá adecuadamente con el remplazo de líquidos endovenosos, atropina y vasopresores en los casos más severos<sup>19</sup>.
7. La hemoperfusión, hemodiálisis, no son medidas efectivas para esta intoxicación debido al alto volumen de distribución del THC<sup>12,16</sup>.

**Tratamiento específico:** no tiene.

### Recomendaciones de seguimiento, tiempo de hospitalización recomendado:

El paciente debe observarse mientras recibe tratamiento de sostén y egresar del servicio de urgencias hasta la mejoría del cuadro agudo o manejo de sus complicaciones asociadas. Valoración por Toxicología Clínica si presenta complicaciones y por Psiquiatría para manejo integral de adicción.

### Referencias

1. Gutiérrez de Salazar M, Medina Lemus A. Marihuana. In Social MdIP, editor. Guías para el Manejo de Urgencias Toxicológicas. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2008. p. 191 - 99.
2. Sabogal JS. Composición química de las diferentes variedades de Cannabis. In Tellez Mosquera J, editor. Marihuana Cannabis aspectos toxicológicos, clínicos, sociales y potenciales usos terapéuticos. Bogotá: Ministerio de Justicia; 2014. p. 123 - 33.
3. Cruz Granados U, Riaño M. La Marihuana y su léxico en el contexto Colombiano. In Tellez Mosquera J, editor. Marihuana Cannabis aspectos toxicológicos, clínicos, sociales y potenciales usos terapéuticos. Bogotá: Ministerio de Justicia; 2014. p. 62 - 82.

4. Rodríguez Carranza R. Los productos cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud mental*. 2012; 41(35).
5. Florian N, Parada F, Garzón W. Estudio del contenido de Canabinoides en muestras de Marihuana (*Cannabis Sativa L*) cultivadas en varias regiones de Colombia. *Vitae*. 2009; 16(2).
6. Campos A, Téllez Mosquera J. Indicadores Epidemiológicos del consumo de Cannabis. In Téllez Mosquera J, editor. *Marihuana Cannabis, Aspectos toxicológicos, Clínicos, Sociales y Potenciales usos terapéuticos*. Bogotá: Ministerio de Justicia; 2014. p. 19 - 43.
7. Tamosiunas G, Pagano E, Artagaveytia. Una introducción al perfil farmacológico y terapéutico de la marihuana. *Arch Med Interna*. 2013 Octubre; 35(3).
8. Grotenhermen. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42(4).
9. Weiss R. Las Drogas de Abuso. In Goldman L, Schafer A, editors. *Goldman - Cecil Medicina*. Nueva York: Elsevier; 2016. p. 156 - 162. e2.
10. Casadiego A, Lastra S. Cannabis sintético: Aspectos toxicológicos, usos clinicos y droga de diseño. *Rev. Fac. Med*. 2015; 63(3).
11. Larrinaga Enbeita G, Vergel Méndez S. Neurobiología de la drogadicción. *Cannabis*. *Osasunaz*. 2001; 4.
12. Benowitz N. Marijuana. In Olson K, editor. *Poisoning and Drug Overdose*. Nueva York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p. 252 - 54.
13. Míguez Navarro C, Vázquez López A. Intoxicaciones por drogas ilegales. In Mintegi Raso S, editor. *Manual de Intoxicaciones en Pediatría*. Barcelona: Repidisca; 2008. p. 349 -59.
14. Rey C, Holmes A, Holmes A. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Canadian Medical Association Journal*. 2015 Marzo; 187(5).
15. Leffert L. Substance abuse. Chapter 54. In Chestnut D, editor. *Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. Fifth edition. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1195-1218.
16. Lastra S, Quevedo W. Diagnóstico, manejo médico y monitoreo del consumidor de Cannabis. In Tellez Mosquera J, editor. *Marihuana Cannabis; aspectos toxicológicos, clínicos, sociales y potenciales usos terapeuticos*. Bogotá: Ministerio de Justicia; 2014. p. 235 - 46.
17. Uribe D, Claudia A. Intoxicación por Marihuana. In Peña L, Zuluaga A, editors. *Protocolo de manejo del paciente intoxicado*. Medellín: Departamento de Famacología y Toxicología Centro de extension, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2012. p. 155 -59.
18. Sabogal S. Análisis toxicologico del Cannabis en muestras biológicas, pruebas preliminares y confirmatorias. In Tellez Mosquera J, editor. *Marihuana Cannabis, aspecos toxicológicos. clínicos, sociales y potenciales usos terapeuticos*. Bogotá: Ministerio de Justicia; 2014. p. 217 - 34.
19. Crippa J, Derenusson G, Chagas M, Atakan Z, Martin Santos Z, Zuardi A. Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of Cannabis: a systematic review of literature. *Harm reduction journal*. 2012; 9(1).

20. Pascual F, Torres M, Calafa A. Aproximación histórica a la cocaína. De la coca a la cocaína. [Online].; 2001 [cited 2016 Marzo 2. Available from: [http://ec.dependencias.pt/ficheiros/conteudos/files/monografia\\_cocaina.pdf#page=38](http://ec.dependencias.pt/ficheiros/conteudos/files/monografia_cocaina.pdf#page=38).
21. Tellez J. Cocaína. In Social UNdCcMdIP. Guías para el manejo de urgencias toxicológicas. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2008. p. 185-190.
22. Lisazoain I, Moro M, Lorenzo P. Cocaína: aspectos farmacológicos. Adicciones. 2001; 13(2): p. 37-45.
23. Córdoba D, Toledo D. Cocaína y base de cocaína. "Basuco". In Córdoba D. Toxicología. Bogotá: El manual moderno; 2006. p. 537-44.
24. Observatorio Europeo de las Droga y las Toxicomanías. Informe Europeo sobre drogas tendencias y novedades. 20th ed. Luxemburgo: EMCDDA; 2015.
25. Ministerio de Justicia y del Derecho-Observatorio de Drogas de Colombia. Reporte de drogas de Colombia. [Online].; 2015 [cited 2016 Marzo 3. disponible en: [http://186.155.29.74/Portals/1/publicaciones/pdf/odc-libro-blanco/OD0100311215\\_reporte\\_de\\_drogas\\_de\\_colombia.pdf](http://186.155.29.74/Portals/1/publicaciones/pdf/odc-libro-blanco/OD0100311215_reporte_de_drogas_de_colombia.pdf).
26. de Bakker J, Nanayakkara, P, Geeraedts, Jr. L, de Lange E, Mackintosh M, Bonjer H. Body packers: a plea for conservative treatment. Langenbecks Arch Surg. 2012 Enero; 39(1): p. 125-30.
27. Madrazo Z, Silvio L, Secanell L. Síndrome de Body Packer por intoxicación por cocaína. Rev. esp. enferm. dig. 2007 Octubre; 99(10): p. 620-21.
28. Palomeque A, Calzado S, Reyes M, Robayo P. Síndrome de body-packer. Rev Chil Cir. 2014 Febrero; 66(1): p. 13-14.
29. Aks S, Bryant S. Acute ingestion of illicit drugs (body stuffing). [Online].; 2015 [cited 2016 Marzo 3. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/acute-ingestion-of-illicit-drugs-body-stuffing>.
30. Gallego H, Arroyave C. Intoxicación aguda por cocaína. In Peña L, Arroyave C, Aristizabal j, Gomez U. Toxicología Clínica. Medellín: Coropración pra investigaciones biológicas; 2010. p. 379-88.
31. Nelson H, Lewin H, Goldfrank F, Howland M, Flomenbaum N. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Novena ed. Nueva York: McGraw-Hill Medical; 2011.
32. Loredó A, Casas A, Monroy D. La cocaína: sus efectos en la mujer embarazada y en el producto de la gestación. [Online].; 2014 [cited 2016 Marzo 3. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2014/un143b.pdf>.
33. Zimmerman J. Cocaine Intoxication. Crit Care Clin. 2012; 28(4).
34. Benowitz NCC5. Poisoning and Drug Overdose, 6e. [Online].; 2012 [cited 2016 Octubre 12. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=42069868>.
35. Barkley L, Adler J. Cocaine Toxicity. [Online].; 2011 [cited 2016 Marzo 17. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/813959-overview>.

36. Montero F, Jimenez L. Intoxicación aguda por Cocaína. In Jimenez L, Montero F, editors. Medicina de Urgencias Guía Terapéutica 3 Ed. España: Elsevier; 2011. p. 510-14.
37. Vroegop M, Franssen E, van der Voor P. The emergency care of cocaine intoxications. The Journal of Medicine. 2009 Abril; 67(4).

## 6.5 Opiáceos y opioides

**Nayibe Cortés Rodríguez**

Médica Especialista en Toxicología Clínica  
Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo  
Centro de Investigación, Información y Asesoría en Farmacología y Toxicología Clínica de Boyacá  
(CITOXBOY) Tunja, Boyacá.

### Generalidades

Son fármacos utilizados para el dolor agudo y crónico. Se pueden describir tres grupos:

1. Opiáceos : alcaloides derivados de la amapola, del opio como morfina, codeína , tebaína, papaverina y noscapina.
2. Opiode- semisintéticos: agentes modificados en su estructura química capaces de producir efectos al unirse a los receptores opiodes como Heroína, Oxiconona, Hidrocodona, Buprenorfina y Dextrometorfano.
3. Opioides sintéticos: sustancias que no se derivan de los opiáceos, se pueden unir a un receptor opiode y producir efectos clínicos, como Metadona, Meperidina, Fentanyl, Tramadol y Propoxifeno<sup>1-2</sup>.

Sin embargo en calificaciones reciente determinan que opiáceo incluye fármacos sintéticos y semi-sintéticos<sup>3</sup>.

### Farmacocinética

A continuación se describen algunas características de opiáceos:

**Tabla N° 43. Farmacocinética de opiáceos**

Fármacos	Biodisponibilidad (%)	Vida media (horas)	Unión proteínas (%)	Volumen de distribución (l/kg)	Excreción urinaria (%)	Rango de dosis recomendada Oral
<b>Opiodes</b>						
Morfina	17-33	2-4	20-35	5.2	2-12	10 -30mg/dosis
Hidromorfona	±24	2-3	8-19	4	±7	2 – 10 mg/dosis
Metadona	36-100	9-87	85-90	1-8	10	10 – 40 mg/día
Tramadol	75	6-16	20	2.5-3	30	400mg/día
Loperamida	-	9-14	-	-	-	16mg/día

Fuente: autora. Datos tomados de (1) (4-8).



## Mecanismo de acción y toxicidad

Existen tres familias de péptidos endógenos agonistas de receptores opioides humanos: encefalinas, endorfinas, y dinorfinas, que se unen a los receptores denominados receptores opioides; actualmente se identifican tres clases principales de dichos receptores MOP ( $\mu$ OP), KOP ( $\kappa$ OP), DOP ( $\delta$ OP), de acuerdo a la International Union of Pharmacology Committee (IUPHAR), antes denominados: miu ( $\mu$ ) kappa ( $\kappa$ ), delta ( $\delta$ ). Además se encuentran los receptores NOP y receptores “huérfanos” todos ellos acoplados a proteína G.<sup>3-4</sup>

El fármaco opioide se une a los receptores opioides distribuidos en el organismo, lo cual genera la reducción de la capacidad de la adenilato ciclasa para producir AMPc, y cierre de los canales de calcio, lo cual reduce la señal para liberar neurotransmisores o la apertura de canales de potasio para hiperpolarizar la célula<sup>3-4</sup>.

El fármaco Loperamida está asociada a prolongación del QTc y otras arritmias cardiacas cuando se utiliza por encima de dosis máximas recomendadas<sup>8</sup>.

La morfina y su metabolito activo el morfina-6-glucoronido disminuyen el umbral convulsivo<sup>4</sup>.

Además, existe una droga sintética de uso recreativo inyectable, conocida como “cocodrilo” (Krokodil en ruso) también llamada la “heroína de los pobres” o la droga que “carcome la piel” y es un ejemplo de droga de diseño derivada de la codeína que además se distribuye con algunos contaminantes como estricnina, quinina, gasolina, ácido clorhídrico, fósforo rojo, entre otras. El nombre de la droga se deriva de las lesiones cutáneas escamosas observadas en algunos usuarios, secundarias probablemente al resultado de la infección y/o lesión tisular directa de estos contaminantes<sup>3</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de estado de salud previo del paciente y de la dosis del fármaco ingerido y/o inyectado. La depresión respiratoria es la manifestación más seria de sobredosis por opiáceos. Además, la presencia de miosis puntiforme, depresión del sistema nervioso central y depresión respiratoria constituye la triada para su diagnóstico. Otras manifestaciones clínicas pueden ser:

Sistema cardiovascular: hipotensión, hipovolemia, bradicardia, arritmica cardiaca, falla cardiaca, extrasístoles, palpitations, cambios electrocardiográficos como inversión de onda T, bigeminismo, puntas torcidas, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, prolongación QTc<sup>3, 4,6</sup>.

Sistema Nervioso Central: agitación, confusión, temblor, disforia, euforia, convulsiones, alucinaciones, depresión del estado de conciencia, aumento de presión intracraneana, aumento de retención  $\text{CO}_2$ , cerebritis<sup>1-10</sup>.

Sistema endocrino y trastornos electrolíticos: hipoglicemia, hipokalemia, hipomagnesemia<sup>1-9</sup>.

Sistema hematológico: trombocitopenia<sup>1-9</sup>.

Dermatológico: hipotermia, diaforesis, eritema localizado, pruritos, señales de venopunción y rash en sitios de inyección en paciente farmacodependientes adictos a heroína, meperidina, etc.<sup>1-9</sup>.

Sistema gastro-intestinal: náuseas, dolor abdominal, glositis, pancreatitis, contracción del esfínter de Oddi, estreñimiento<sup>1-9</sup>.

Sistema pulmonar: hipoxia, broncoaspiración, edema pulmonar, depresión respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria de adulto (SDRA)<sup>1-9</sup>.

Se puede presentar rhabdomiólisis y falla renal cuando el paciente ha estado sometido a periodos prolongados de hipotermia.

## Diagnóstico, ayudas diagnósticas relevantes

El diagnóstico de intoxicación por opioides es clínico. Las pruebas cualitativas en orina pueden resultar en falsos positivos debido a la reactividad cruzada con sustancias de estructura química similar o en falsos negativos porque no detectan la mayoría de opiáceos sintéticos y semi-sintéticos<sup>1-9</sup>.

Se requieren según la gravedad del paciente, hemoleucograma, electrolitos, gases arteriales, función renal, función hepática, pruebas de coagulación, glucometría, lactato, electrocardiograma (realizar medición de QTc- corregido) tanto al inicio como controles de acuerdo a la evolución clínica<sup>1-9</sup>.

En caso de "Body Packers" la radiografía simple tiene una sensibilidad del 85 al 90 por ciento para la detección de estos cuerpos extraños intracorporales. Muestra de orina negativa para opioides está relacionada con la no ruptura de los paquetes. TAC Abdominal con contraste ayuda a descartar obstrucción intestinal o perforación<sup>1-9</sup> [ver *Guía de Body Packers* para ampliar información].

## Diagnóstico diferencial

- Alteraciones hidroelectrolíticas que puedan explicar el cuadro clínico.

- Si hay evidencia de convulsiones o focalización se debe descartar trauma craneoencefálico y /o lesiones en sistema nervioso.
- Evaluar toxicidad por clonidina la cual tiene clínica muy parecida a intoxicación por opioides.
- Intoxicación con etanol pero esta sustancia usualmente no produce miosis.
- Intoxicación por depresores del sistema nervioso (benzodicepinas), usualmente no producen tan severa depresión respiratoria<sup>1-9</sup>.

## Tratamiento

1. Medidas de soporte. Complete ABCD [ver Capítulo de *Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias*].
2. Anamnesis y evaluación de la historia de consumo del paciente de medicamentos u otras sustancias (Ampliar la información con familiar o acudiente si la condición del paciente no lo permite).
  - Determinar la exposición a opioides, que categoría de uso tiene: uso terapéutico, uso recreativo, autolesiones, exposición pediátrica no intencional o transporte ilícito.
  - Determinar si existen signos clínicos que confirmen el síndrome opioide dado por alteración del estado de conciencia, miosis, depresión respiratoria y ausencia de ruidos gastrointestinales.
  - Realice examen físico cuidadoso buscando signos de venopunción en miembros superiores, inferiores, pared abdominal, cuello e incluso áreas genitales.
  - Revise la frecuencia respiratoria del paciente. Si ésta es menor de 12 r/m puede responder a naloxona<sup>3</sup>.
3. Si el paciente está en depresión respiratoria o apnea administre Naloxona (antagonista opioide) de acuerdo a las dosis recomendadas
4. [ ver Guía de antidotos].  
El antagonista confirma la intoxicación, sin embargo dosis altas de naloxona suelen no ser útiles y ser peligrosas para el paciente<sup>11</sup>.  
La naloxona se puede administrar por vía intranasal, subcutánea, intramuscular o por el tubo orotraqueal si no se dispone de acceso intravenoso.
5. Si la administración del opiáceo causante de la intoxicación fue por vía oral evalúe si se beneficia de lavado gástrico. siempre y cuando la condición clínica lo permita.
6. Administrar dosis de carbón activado a dosis de 1-2 gr/kg de peso.
7. Si se confirma que el caso corresponde a body packers se debe verificar el estado de conciencia de paciente por medios de Glasgow, si no se encuentra alteración y el examen clínico del abdomen se encuentra sin signos de irritación peritoneal se puede iniciar irrigación intestinal con Polietilenglicol sobres de 100 g (dependiendo de la presentación comercial), diluir 1 sobre en un litro de agua, se administra por vía oral o

por sonda nasogástrica, 1-2 litros por hora, hasta que el efluente rectal sea claro<sup>3</sup> [ver *Guía de Body Packers* para disponer de información amplia de manejo médico en estos casos].

8. En pacientes adictos se puede presentar Síndrome de Abstinencia post tratamiento cuyo manejo es específico [ver *Guía de síndrome de abstinencia por opiáceos*].
9. En caso de pacientes adictos a opiáceos o intento de suicidio siempre debe ser valorado por Psiquiatría para el manejo y tratamiento de dichas patologías.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

### Criterios de remisión

- Hipotensión a pesar de reanimación adecuada
- Alteración del estado de conciencia, Glasgow menor de 12/15
- Potasio menor 3.0 mEq/ L

### Criterios de UCI

1. Necesidad de soporte ventilatorio
2. Lactato mayor 2,0 mmol/L
3. Alteración del estado de conciencia Glasgow menor 10/15
4. Hipotensión a pesar de reanimación adecuada

### Referencias

1. Goodman L, Gilman A. Analgésicos Opioides. Manual de Farmacología Y Terapéutica. Mexico. MacGraw-Hill; 2010. p. 492-519
2. Nelson LS. Opioids En: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS et al. Goldfrank`s Manual of Toxicologic Emergencies. 10ª ed. New York. MacGraw-Hill; 2014. p. 492-519
3. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health.Lexicomp [actualizada en enero 2016; acceso 11 de julio de 2016]. Stolbach A, Hoffman R. Acute opioid intoxication in adults. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/acute-opioid-intoxication-in-adults?source=search\\_result&search=opiodes+overdoses&selectedTitle=1%7E101](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/acute-opioid-intoxication-in-adults?source=search_result&search=opiodes+overdoses&selectedTitle=1%7E101).
4. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health.Lexicomp [Fecha de acceso 1 de julio de 2016]. Morphine: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/morphine-drug-information?source=search\\_result&search=morphine&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/morphine-drug-information?source=search_result&search=morphine&selectedTitle=1%7E150)

5. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [Fecha de acceso 1 de julio de 2016]. Hydromorphone: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/hydromorphone-drug-information?source=search\\_result&search=hydromorph&selectedTitle=1%7E119](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/hydromorphone-drug-information?source=search_result&search=hydromorph&selectedTitle=1%7E119).
6. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [Fecha de acceso 1 de julio de 2016]. Methadone: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/methadone-drug-information?source=search\\_result&search=methadone&selectedTitle=1%7E148](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/methadone-drug-information?source=search_result&search=methadone&selectedTitle=1%7E148).
7. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [Fecha de acceso 1 de julio de 2016]. Tramadol: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/tramadol-drug-information?source=search\\_result&search=tramadol&selectedTitle=1%7E131#F25576818](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/tramadol-drug-information?source=search_result&search=tramadol&selectedTitle=1%7E131#F25576818).
8. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [Fecha de acceso 1 de julio de 2016]. Loperamide: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/loperamide-drug-information?source=search\\_result&search=loperamida&selectedTitle=1%7E97](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/loperamide-drug-information?source=search_result&search=loperamida&selectedTitle=1%7E97).
9. Berrouet MC. En: Peña LM, Arroyave CL, Aristizabal JJ, Gómez UE. Fundamentos de Medicina. Toxicología Clínica. 1ª ed. Medellín. CIB; 2010. p.267-272.
10. Rando J, Szari S, Kumar G. Methadone overdose causing acute cerebellitis and multi-organ damage. Case Report. American Journal of Emergency Medicine. 2016 (34): 343.e1–343.e3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.032>.
11. UpToDate [base de datos en Internet]. Wolters Kluwer Health. Lexicomp [Fecha de acceso 1 de julio de 2016]. Naloxone: Drug information. Disponible en: [http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/naloxone-drug-information?source=see\\_link&utdPopup=true](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/naloxone-drug-information?source=see_link&utdPopup=true)

## 6.6 Síndrome de abstinencia a opioides

**Jaime Fernando La Rota Hernández**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica Universidad de Antioquia*

*Médico Toxicólogo Clínica Hospital Santa Clara ESE, Bogotá*

*Docente programa de postgrado Toxicología Clínica Universidad del Rosario Bogotá*

### Generalidades y definiciones

El síndrome de abstinencia a opioides es un conjunto de signos y síntomas que ocurren tras la suspensión abrupta, reducción de la dosis o administración de un antagonista opioide en pacientes con uso crónico de opioides quienes han desarrollado tolerancia y dependencia; también se puede presentar al administrar un opioide agonista parcial (buprenorfina) en pacientes con uso crónico de agonistas plenos (e.g. morfina, heroína, meperidina, oxicodona, hidromorfona, etc)<sup>1</sup>.

Los opioides pueden ser utilizados en diferentes contextos:

- Consumo de medicamentos opioides sin prescripción médica
- Consumo de heroína
- Consumo de opioides ambulatoriamente bajo prescripción médica
- Uso de opioides intrahospitalario (e.g. Fentanilo en unidades de cuidados intensivos).

Esta guía no es aplicable a éste último contexto.

Los fenómenos de tolerancia y dependencia física y adicción ocurren en todos ellos y, por lo tanto, el síndrome de abstinencia.

El DSM V define el **desorden por uso de opioides** como un patrón de consumo problemático que lleva a deterioro significativo y se manifiesta por al menos dos de los siguientes en los últimos 12 meses<sup>2</sup>:

1. Uso de opioides en cantidad y tiempo mayor al deseado.
2. Deseo persistente de dejar el consume e intentos infructuosos.
3. Uso de gran cantidad de tiempo en actividades relacionadas con la consecución, consumo y recuperación de los efectos de la sustancia.
4. Craving o intenso deseo de consumo.
5. Uso recurrente de opioides con abandono de obligaciones en el trabajo, estudio u hogar.
6. Consumo continuo a pesar de problemas interpersonales causados o exacerbados por el consumo.
7. Reducción de actividades sociales y recreativas debido al consumo.

8. Consumo recurrente en situaciones peligrosas.
9. Uso continuo a pesar de conocer los efectos físicos y psicológicos asociados.
10. Tolerancia definida así:
  - a. Necesidad de incrementar la dosis para alcanzar los efectos deseados.
  - b. Disminución de los efectos logrados con las mismas dosis.
11. Síndrome de abstinencia característico al suspender el consumo y/o consumo de opioides para evitarlo.

## Epidemiología

No hay datos concretos sobre epidemiología de abstinencia a opioides, en Estados Unidos se presentaron 1.244.872 visitas a urgencias en 2011 asociadas a uso no médico de medicamentos, de los cuales 366.181 fueron analgésicos y 160.398 analgésicos narcóticos.

En Colombia el Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas del año 2013 reveló entre los entrevistados un uso de opioides sin prescripción médica al menos una vez en la vida en 1,07%, para la heroína la prevalencia del consumo en el último mes fue de 0,02%, es decir para la población colombiana entre 12 y 65 años al menos 3.592 personas consumieron heroína durante el último mes, este dato refleja pobremente la prevalencia de consumo frecuente y con riesgo de síndrome de abstinencia<sup>3</sup>. Es probable que el número de pacientes con consumo regular de opioides sin prescripción médica y de heroína haya aumentado desde estos últimos datos, de igual manera el número de pacientes con uso médico crónico de opioides.

## Fisiopatología

Los efectos farmacológicos de los opioides incluyen analgesia, sedación, euforia y depresión neurológica a través de la estimulación de receptores inhibitorios en sistema nervioso central, el consumo crónico de opioide lleva a un proceso neuro-adaptativo gradual relacionado con modificación funcional y estructural de los receptores, sus vías de segundos mensajeros y vías accesorias moduladoras, que llevan a una disminución del efecto del opioide<sup>4</sup>. Al suspender el consumo la hipoactividad del sistema opioide (de función inhibitoria) lleva a una excitación del sistema nervioso central dada por sobre-estimulación adrenérgica, que explica la sintomatología<sup>1</sup>.

## Manifestaciones clínicas

### Cuadro clínico

En el síndrome de abstinencia a opioides se presentan los siguientes síntomas con intensidad variable<sup>1</sup>:

**Tabla N° 44. Cuadro clínico del síndrome de abstinencia a opioides**

Signos	Síntomas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas similares al resfriado común (escalofrío, rinorrea)</li> <li>• Aumento de la sensibilidad al dolor</li> <li>• Mialgias, artralgias, “dolor óseo”</li> <li>• Espasmos musculares</li> <li>• Inquietud psicomotora</li> <li>• Síntomas gastrointestinales (cólicos, diarrea, náusea, vómito)</li> <li>• Anorexia</li> <li>• Insomnio</li> <li>• Ideas suicidas</li> <li>• Bostezos frecuentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taquicardia</li> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Diaforesis</li> <li>• Midriasis</li> <li>• Piloerección</li> <li>• Ansiedad, agitación</li> <li>• Lagrimeo</li> <li>• Rinorrea</li> <li>• Aumento del peristaltismo</li> </ul>

Los síntomas pueden durar una a dos semanas, sin embargo algunos síntomas pueden durar hasta meses, como insomnio, fatiga, anorexia y anhedonia.

Fuente: autor.

El cuadro clínico de abstinencia precipitada por antagonistas como la naltrexona puede tener sintomatología más severa, hay descripciones de casos severos de abstinencia a opioides pero normalmente no hay descompensación hemodinámica, convulsiones ni muertes por este síndrome<sup>1</sup>.

### Progresión de los síntomas

En general luego del cese del consumo del opioide los síntomas y signos inician dentro de las primeras 4 a 6 horas, así:

- 4-6 horas – Craving, deseo intenso de consumo
- 8-12 horas – Ansiedad, agitación, diaforesis
- 12-48 horas - Demás manifestaciones del síndrome de abstinencia en intensidad creciente
- 36-72 horas – Los síntomas alcanzan su máxima intensidad

El inicio de los síntomas luego de la suspensión del opioide es variable en el tiempo según el opioide involucrado, así<sup>5</sup>:

**Tabla N° 45. Progresión de síntomas**

Opioide	Pico de los síntomas	Duración
Oxicodona (liberación regular)	48-72 horas	7-14 días
Heroína – morfina	24-48 horas	5-10 días



Opioide	Pico de los síntomas	Duración
Metadona	72-96 horas	13 días – 6 semanas

Fuente: autor

## Diagnóstico

Historia clínica completa, se debe indagar sobre patrón de consumo del opioide y sustancias adicionales:

- Tipo de opioide consumido
- Dosis diarias
- Vía de administración (oral, inhalada, intravenosa, fumada, subcutánea, intramuscular, etc.)
- Ingreso a programas previos
- Uso de metadona actual o previo
- Historia farmacológica
- Causa del dolor crónico (si aplica)
- Enfermedades psiquiátricas
- Soporte familiar y social
- Uso de otras sustancias y su patrón de consumo
- Motivación para dejar el consumo
- Otros factores que pueden dificultar o ayudar en el tratamiento.

El **diagnóstico de síndrome de abstinencia a opioides** se debe hacer con los criterios del DSM V:

- a. Disminución o suspensión del consumo de opioide que ha sido intenso y prolongado (al menos varias semanas)
- b. Tres o más de los siguientes síntomas (desarrollados entre pocos minutos a varios días de suspensión):
  - Ánimo disfórico
  - Náusea o vómito
  - Dolor muscular
  - Lagrimeo o rinorrea
  - Dilatación pupilar, piloerección o diaforesis
  - Diarrea
  - Bostezos frecuentes
  - Fiebre
  - Insomnio.
- c. Los signos y síntomas producen un malestar significativo que altera el funcionamiento del individuo
- d. El cuadro clínico no se debe a otra condición médica y no es explicado por desorden psiquiátrico o intoxicación por otra sustancia.

## Paraclínicos:

Los paraclínicos se realizan según la condición de cada paciente, en pacientes deshidratados, con vómito y diarrea se debe realizar hemograma, electrolitos, creatinina, nitrógeno uréico, electrocardiograma (EKG), transaminasas.

También es necesario realizar prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil, serología VDRL, hepatitis B y C, VIH.

Pruebas toxicológicas para determinar uso reciente de otras sustancias, se debe tener en cuenta que las pruebas cualitativas de opioides en orina pueden resultar falsamente positivas si la persona ha ingerido semillas de amapola o ha consumido rifampicina, fluoroquinolonas, fenotiazinas, quetiapina, tapentadol, difenhidramina y verapamilo entre otros<sup>6</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Los principales diagnósticos diferenciales del síndrome de abstinencia a opioides son:

- Abstinencia a etanol
- Abstinencia a benzodiazepinas
- Intoxicación con estimulantes como cocaína, anfetaminas, éxtasis.

La anamnesis y el examen físico completos permiten diferenciar el diagnóstico correcto en estos casos.

## Tratamiento

### Generalidades

Debe aprovecharse el contacto con el paciente con síndrome de abstinencia a opioides para realizar un abordaje integral, ofrecer y proporcionar un tratamiento al trastorno adictivo de base; en el caso de pacientes adicción por uso médico de los opioides reevaluar el tratamiento analgésico, realizar un enfoque multidisciplinario, incluso con el apoyo de clínica de dolor para encontrar las mejores estrategias farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento del dolor y el trastorno adictivo, puede ser necesario cambiar el opioide a metadona.

El paciente con síndrome de abstinencia a opioides debe recibir hidratación apropiada con reposición de posibles desequilibrios electrolíticos, se debe monitorizar y proveer el soporte necesario adicional según las condiciones de cada paciente.

El tratamiento farmacológico es preferible a la suspensión abrupta del opioide sin medicación<sup>7</sup>, la terapia de detoxificación ultrarrápida debe evitarse ya que

puede constituir un riesgo importante de eventos adversos serios y, por otra parte, no mejora el pronóstico a largo plazo del trastorno adictivo.

## Escalas de seguimiento

Las escalas para evaluar la evolución del síndrome de abstinencia a opioides son similares y valoran la intensidad de los síntomas relacionados, son una herramienta útil para obtener una valoración más objetiva de la evolución y tomar decisiones terapéuticas en la titulación del fármaco seleccionado, sin embargo, no sustituyen el criterio clínico, algunas de las escalas disponibles son:

- Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS-Gossup)<sup>8</sup>
- Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS)<sup>9</sup>
- Adjective Rating Scale for Withdrawal (ARSW)
- Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS)<sup>10</sup>

## Terapia sustitutiva

La sustitución del opioide consumido por metadona o buprenorfina tiene mejores resultados a largo plazo comparado con el uso de alfa 2 agonistas o tratamientos no farmacológicos.

La buprenorfina debe utilizarse en tabletas (no disponible actualmente en el país para octubre de 2016) a dosis de 4 a 16 mg/día, iniciando a dosis bajas por el riesgo de precipitar el síndrome de abstinencia temporal

La metadona tiene la ventaja de producir menos tolerancia y síndromes de abstinencia menos intensos, se inicia en dosis de 10 a 30 mg/día titulando según respuesta clínica, puede utilizarse una vez al día o dividir en 2 o 3 dosis diarias. Se debe vigilar la frecuencia cardiaca y el QTc en el EKG y siempre debe contarse con un EKG previo al inicio de la metadona<sup>11</sup>.

## Terapia no sustitutiva

La clonidina se ha utilizado para reducir los síntomas de abstinencia a opioides, se puede iniciar en dosis de 150 a 300 µg 3 o 4 veces al día, la dosis máxima recomendada es 1200 µg en 24 horas, debe vigilarse la frecuencia cardiaca y la presión arterial para ajustar la dosis apropiadamente.

## Seguridad de los medicamentos

Es importante verificar las interacciones farmacológicas que puedan existir con la metadona o con la clonidina, en principio estos dos medicamentos no se deben combinar entre sí por el riesgo de bloqueos auriculoventriculares y bradia-

ritmias, también aumenta éste riesgo la combinación con betabloqueadores, digoxina, verapamilo, diltiazem, ivabradina.

La metadona puede aumentar sus niveles y efecto al combinarse con fluconazol, ketoconazol, ritonavir, metronidazol, amiodarona, y macrólidos; de igual manera se debe tener precaución al utilizar otros medicamentos que prolonguen el QTc<sup>12</sup>.

Durante del manejo del síndrome de abstinencia siempre se debe programar o planear el tratamiento a largo plazo de la adicción a opioides por un equipo multidisciplinario que incluya médico toxicólogo, psiquiatra, terapeuta ocupacional, psicólogo y otros profesionales que puedan requerirse.

### **Criterios de hospitalización<sup>1</sup>**

El tratamiento hospitalario puede tener mayor tasa de éxito a corto plazo, sin embargo, es más costoso y la incidencia de recaídas con el tiempo no disminuye.

Se debe considerar el tratamiento intrahospitalario en las siguientes situaciones

- Complicaciones de la abstinencia a opioides
- Complicaciones asociadas al uso crónico de opioides (ej. Endocarditis bacteriana)
- Síntomas y signos severos de abstinencia
- Abstinencia a alcohol y opioides simultánea.

El tratamiento institucionalizado se debe considerar si hay:

- Falla previa a tratamiento de detoxificación a opioides ambulatorio
- Soporte social insuficiente
- Comorbilidades psiquiátricas
- Adicción a múltiples sustancias.

### **Complicaciones**

Se debe tener un alto índice de sospecha para detectar las complicaciones y comorbilidades infecciosas, médicas y psiquiátricas asociadas con el trastorno adictivo y con el síndrome de abstinencia a opioides; por lo tanto es indispensable realizar búsqueda activa de infecciones trasmisibles como el VIH y la hepatitis B, infecciones de tejidos blandos y endocarditis bacteriana con sus complicaciones embólicas (en usuarios de drogas IV), también se puede presentar desnutrición crónica y diversas alteraciones endocrinas.

## Síndrome de abstinencia a opioides neonatal

Hay que tener en cuenta que el síndrome de abstinencia a opioides neonatal por la exposición *in utero* a opioides durante el embarazo tiene unas características clínicas y evolución diferentes, pudiendo resultar letal si no se realiza el abordaje diagnóstico y terapéutico adecuado, debe hospitalizarse al neonato en UCI neonatal e solicitarse interconsulta a toxicología clínica ante la sospecha o riesgo del mismo. Sin embargo, esta condición está por fuera del alcance de esta guía.

### Referencias

1. 115893, Opioid withdrawal; [updated 2016 Oct 05, cited place cited date here]; [about 24 screens]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com.ez.urosario.edu.co/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=115893&site=dynamed-live&scope=site>.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. American Psychiatric Association. <http://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>. Consultado octubre 29 de 2016.
3. Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en Colombia – 2013 informe final. Observatorio de Drogas de Colombia – Ministerio de Justicia y del Derecho – Ministerio de Salud y Protección Social. Consultado octubre 29 de 2016. Disponible en: [https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio\\_de\\_Consumo\\_UNODC.pdf](https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio_de_Consumo_UNODC.pdf)
4. Hamilton R. Withdrawal principles. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9 ed. McGraw Hill. 2011; 221-27.
5. Farrell M. Opiate withdrawal. *Addiction*. 1994 Nov 89, (11):1471-75
6. Saitman A, Park H, Fitzgerald R. False-Positive Interferences of Common Urine Drug Screen Immunoassays: A Review. *Journal of Analytical Toxicology*. 2014; 38:387-396.
7. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. *J Addict Med* 9 (5): 358-67.
8. Gossop M. The development of a Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS). *Addict Behav*. 1990;15(5):487-90.
9. Handelsman L, Cochrane K, Aronson M, Ness R, Rubinstein K, Kanof P. Two New Rating Scales for Opiate Withdrawal. *Am J Drug Abuse* 1987 13(3): 293-308
10. Wesson D, Ling W. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J Psychoactive Drugs* 2003 Apr-Jun;35(2):253

11. Chou R, Cruciani R, Fiellin D, Compton P, Farrar J, Haigney M, et al. Methadone Safety: A Clinical Practice Guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in Collaboration With the Heart Rhythm Society. *The Journal of Pain*, 15(4): 321-37
12. QT Drug List. <https://crediblemeds.org/index.php/login/dlcheck>. Consultado 29 oct 2016.

## 6.7 Síndrome de abstinencia a alcohol etílico

**Jaime Fernando La Rota Hernández**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica Universidad de Antioquia  
Médico Toxicólogo Clínica Hospital Santa Clara ESE, Bogotá  
Docente programa de postgrado Toxicología Clínica Universidad del Rosario Bogotá*

**Jair Antonio Ruiz Garzón.**

*Médico Cirujano Universidad del Rosario  
Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –*

### Introducción

El abuso de alcohol se ha convertido en un problema social y económico alrededor del mundo<sup>1</sup>, cerca del 80% de los hombres y el 60% de las mujeres han probado alcohol en algún momento de su vida<sup>2</sup>. En el 2012 a nivel mundial el consumo de alcohol se asoció con cerca de 3.3 millones de muertes, siendo más frecuentes en hombres que en mujeres<sup>3</sup>, la incidencia del síndrome de abstinencia que requiere manejo intrahospitalario es del 5 a 20% y de los pacientes que ingresan por otras causas hasta un 37,6% desarrollaron el síndrome de abstinencia durante la hospitalización<sup>4,5</sup>.

### Fisiopatología

Por muchos años se han estudiado los efectos del alcohol en el sistema nervioso central, determinando dos neurotransmisores implicados, el Acido- $\gamma$ -aminobutírico (GABA) con efecto inhibitorio y el glutamato con actividad excitatoria<sup>6</sup>. El sistema GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio, que ejerce su acción mediante la apertura de canales de cloro en la membrana postsináptica, generando hiperpolarización de la membrana y de este modo bloqueando la transmisión del impulso nervioso<sup>7</sup>. Por otra parte el glutamato es el neurotransmisor excitatorio por excelencia, este actúa a través de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)<sup>8</sup>.

El etanol actúa de manera aguda sobre estos dos receptores. En los receptores GABA genera agonismo potenciando su efecto inhibitorio; en los receptores NMDA de glutamato reduce la eficiencia agonista del glutamato<sup>6,7,9,10</sup>. El consumo crónico de etanol disminuye el número de receptor GABA<sub>A</sub> y produce una regulación a la alta de los receptores NMDA, generando un efecto de tolerancia<sup>9</sup>. Estos cambios desencadenan que ante una suspensión abrupta del consumo de alcohol, el tono inhibitorio mediado por el receptor GABA<sub>A</sub> se pierde, predominando el tono excitatorio gracias al aumento en la expresión de receptores NMDA; desencadenando las manifestaciones clínicas del síndrome de abstinencia<sup>11,12</sup>.





## Criterios diagnósticos

El síndrome de abstinencia a alcohol es diagnosticado cuando se tiene evidencia de un uso abusivo o dependencia a alcohol de manera crónica, sumado a una reducción o cese del consumo de manera súbita en el paciente que muestra síntomas de abstinencia que no pueden ser explicados por otra alteración psiquiátrica u orgánica <sup>16</sup>. El manual diagnóstico de trastornos mentales DSM-5 establece los siguientes criterios diagnósticos para el síndrome de abstinencia.

**Tabla N° 47. Criterios diagnósticos para síndrome de abstinencia DSM-5**

<b>Cese o reducción de consumo intenso y prolongado de alcohol</b>
Al menos dos de los siguientes síntomas posterior a reducir el consumo de alcohol
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperactividad autonómica</li><li>• Temblor en las manos</li><li>• Insomnio</li><li>• Náuseas o vómito</li><li>• Alucinaciones o ilusiones transitorias</li><li>• Agitación psicomotora</li><li>• Ansiedad</li><li>• Convulsión tónico-clónica generalizada</li></ul>
Que los signos y síntomas presentados no sean atribuidos a otras causas.

Adaptado de: (17).

## Severidad del síndrome de abstinencia

Una vez realizado el diagnóstico de síndrome de abstinencia es prioritario determinar la severidad, el instrumento mas empleado para determinar la severidad y la progresión del síndrome de abstinencia ha sido la escala CIWAR-AR que consta de 10 ítems y un puntaje que va de 0 a 67 puntos <sup>18</sup>. Sin embargo para su aplicación requiere que el paciente este consciente, idealmente debe realizarse 1 a 3 veces al día y a la hora posterior a realizar cambios en el tratamiento <sup>12</sup>. Es preciso tener en cuenta que el curso del síndrome de abstinencia a alcohol es dinámico y un paciente puede tener una puntuación baja en la escala CIWA-AR y posteriormente una muy alta.

**Tabla N° 48. Escala CIWAR-Ar**

<b>Clinical Institute of Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWAR-Ar)</b>	
<p><b>Náuseas-vómito</b> Preguntar: ¿se siente enfermo del estómago?, ¿a vomitado? 0: No presenta náuseas o vómito 1: Náuseas leves sin vómito 2: 3: 4: Náuseas intermitentes con arcadas 5: 6: 7: Náuseas constantes con arcadas frecuentes</p>	<p><b>Alteraciones visuales</b> Preguntar: ¿La luz es demasiado brillante?, ¿los colores son diferentes?, ¿la luz molesta sus ojos?, ¿está viendo cosas que no están? 0: No presentes 1: Sensibilidad muy leve 2: Sensibilidad leve 3: Sensibilidad moderada 4: Alucinaciones moderadas a severas 5: Alucinaciones severas 6: Alucinaciones extremadamente severas 7: Alucinaciones continuas</p>
<p><b>Sudoración</b> Se debe observar 0: No se observa sudoración 1: 2: 3: 4: Gotas de sudor en la frente 5: 6: 7: Empapado en sudor</p>	<p><b>Perturbaciones táctiles</b> Preguntar: ¿tiene sensación de prurito o quemazón?, ¿siente insectos arrastrándose sobre o debajo de la piel? 0: Ninguno 1: Prurito, entumecimiento o quemazón muy leve 2: Prurito, entumecimiento o quemazón leve 3: Prurito, entumecimiento o quemazón moderados 4: Alucinaciones táctiles moderadas 5: Alucinaciones táctiles severas 6: Alucinaciones táctiles muy severas 7: Alucinaciones continuas</p>
<p><b>Agitación</b> Se debe observar 0: Actividad normal 1: Más de lo usual 2: 3: 4: Moderadamente inquieto o agitado 5: 6: 7: Camina de un lado a otro durante la entrevista, constantemente mueve los objetos</p>	<p><b>Alteraciones auditivas</b> Preguntar: ¿escucha más ruido a su alrededor?, ¿el ruido es fuerte?, ¿lo están asustando?, ¿está escuchando cosas que lo molestan?, ¿escucha cosas que no son reales? 0: No presenta 1: Sonido poco fuerte o asusta poco 2: Sonido leve fuerte o asusta levemente 3: Sonido moderadamente fuerte o asusta 4: Alucinaciones auditivas moderada a severa 5: Alucinaciones auditivas severas 6: Alucinaciones auditivas extremadamente severas 7: Alucinaciones auditivas continuas</p>

---

### Clinical Institute of Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-Ar)

---

<p>Dolor de cabeza</p> <p>Preguntar: ¿su cabeza se siente diferente?, ¿siente como si tuviera una banda en la cabeza?</p> <p>0: No está presente</p> <p>1: Muy leve</p> <p>2: Leve</p> <p>3: Moderada</p> <p>4: Moderado a severo</p> <p>5: Severo</p> <p>6: Muy severo</p> <p>7: Extremadamente severo</p>	<p>Orientación</p> <p>Preguntar: ¿Qué día es hoy?, ¿en qué lugar se encuentra?</p> <p>0: Orientado, puede sumar</p> <p>1: No está seguro de la fecha, no puede sumar</p> <p>2: Desorientado en la fecha, pero no por más de dos días</p> <p>3: Desorientado por más de 2 días</p> <p>4: Desorientado en lugar y/o persona</p>
<p>Ansiedad</p> <p>Pregunta: ¿se siente nervioso? y observar</p> <p>0: No está presente</p> <p>1: Levemente ansioso</p> <p>2:</p> <p>3:</p> <p>4: Moderadamente ansioso</p> <p>5:</p> <p>6:</p> <p>7: Estado agudo de pánico</p>	<p>Temblor</p> <p>Pedir que extienda los brazos, extender y separar dedos</p> <p>0: No se observa</p> <p>1: Apenas visible, pero se pueden sentir</p> <p>2:</p> <p>3:</p> <p>4: Moderado con los brazos extendidos</p> <p>5:</p> <p>6:</p> <p>7: Severo, incluso con los brazos no extendidos</p>
<p>Puntaje total CIWA-Ar _____</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 5 puntos: Leve</li> <li>- 6-14 puntos: Moderado</li> <li>- &gt;15 puntos: Severo</li> </ul>
<p>Puntaje máximo 67</p>	

---

Adaptado de: (20).

## Pruebas de laboratorio

No existen pruebas de laboratorio específicas que faciliten el diagnóstico de síndrome de abstinencia, los paraclínicos deben solicitarse en búsqueda de complicaciones asociadas a la abstinencia. Dentro de los paraclínicos que se sugieren solicitar se encuentran: hemograma, glicemia, electrolitos incluyendo magnesio, función renal, transaminasas, bilirrubinas, tiempos de coagulación <sup>21</sup>, los demás paraclínicos estarán sujetos al criterio médico según el cuadro clínico y la evolución de cada paciente.

## Tratamiento

Una vez hecho el diagnóstico de síndrome de abstinencia a alcohol se debe realizar el soporte necesario para normalizar la ventilación y circulación si es necesario, hidratando apropiadamente al paciente reponiendo los déficits de electrolitos

que pueda tener, controlar la sintomatología y finalmente evitar la progresión a un síndrome más severo, el desarrollo de complicaciones o la muerte<sup>6</sup>. Se debe iniciar manejo farmacológico en todos los pacientes con síntomas moderados y severos de acuerdo la escala CIWAR-AR. Todos los pacientes con síndrome de abstinencia a alcohol deben ser hospitalizados para vigilancia y manejo apropiado, en casos moderados a severos se requiere la vigilancia hemodinámica estrecha en unidad de cuidados intensivos o intermedios.

Por mas de 45 años las benzodiazepinas han sido el medicamento de elección para el tratamiento de síndrome de abstinencia y la prevención en el desarrollo de convulsiones o delirium tremens. Las benzodiazepinas actúan mediante un aumento en la sensibilidad del receptor GABA<sub>A</sub>, compensando el efecto inhibitorio que ha perdido el paciente con la suspensión abrupta del etanol<sup>7,16,22</sup>.

Las benzodiazepinas comunmente empleadas en el manejo del síndrome de abstinencia son: clordiazepoxido, diazepam, lorazepam y oxazepam. No se ha demostrado diferencia importante entre el uso de las diferentes benzodiazepinas,<sup>22</sup> sin embargo se sugiere considerar las características farmacocinéticas de cada una de ellas y seleccionar el medicamento con inicio de acción más rápido y con una duración de acción que permita una retirada controlada, así como es recomendable que tengan poco metabolismo hepático por oxidación<sup>23</sup> (ver **Tabla No. 49**). Con respecto a la vía de administración se recomienda el uso de la vía oral en los pacientes con abstinencia leve y moderado, sin embargo en el paciente con abstinencia severa puede ser más difícil la administración de el medicamento por vía oral<sup>6</sup>. La administración endovenosa permite un inicio de acción rápido y es recomendada para los pacientes que presentan delirium tremens (DT), convulsiones o agitación psicomotora marcada<sup>23</sup>.

**Tabla N° 49. Benzodiazepinas**

	<b>Diazepam</b>	<b>Lorazepam</b>	<b>Oxazepam</b>
Dosis	5 mg	1mg	15 mg
Inicio de acción	Rápido	Intermedio	Lento
Vida media	Larga	Corta	Corta
Metabolismo hepático	Si	No	No
Vía de administración	Oral /IV	Oral /IV /IM	Oral

Fuente: autores

Se han descrito diferentes protocolos de tratamiento para el síndrome de abstinencia, sin embargo, el empleado ampliamente es el basado en la sintomatología del paciente, de esta forma se inicia terapia farmacológica de acuerdo a la graduación CIWA-AR y se realizan ajustes en la dosificación de acuerdo a los cambios de esta escala.

**Tabla No. 50. Protocolo de manejo dependiendo de la severidad de abstinencia**

Abstinencia leve (CIWAR-AR <10)	Sin antecedente de abstinencia severa, convulsiones o DT	Manejo de soporte, observación por 36 horas, inicio de manejo farmacológico si aumentan síntomas
Abstinencia leve (CIWAR-AR <10)	Con antecedente de convulsiones o DT	Inicio de manejo con benzodiazepina
Abstinencia moderado (CIWA-AR 10-19)	Sin antecedente de abstinencia severa, convulsiones o DT	Vigilancia intrahospitalaria ajustando manejo de acuerdo a síntomas
Abstinencia severa, sin convulsiones (CIWA-AR >19)	Con o sin antecedente de convulsiones o DT	Manejo con esquema ajustado a síntomas hasta lograr CIWAR-AR <10 por al menos 6h
Convulsiones	Se sugiere manejo con benzodiazepina intravenosa inicialmente continuando con esquema ajustado a dosis	
Delirium tremens	Se sugiere manejo con benzodiazepina endovenosa hasta lograr somnolencia superficial con posterior paso a esquema ajustado a dosis	

Adaptado de: (20).

### Síndrome de abstinencia refractario

Se refiere a los pacientes que persisten con síntomas de abstinencia pese al uso de dosis altas de benzodiazepinas, definida como una dosis mayor de 200 mg de diazepam o mayor de 40 mg de lorazepam durante al menos 3 a 4 horas<sup>12</sup>.

**Tabla N° 51. Opciones de tratamiento**

<b>Infusión continua de benzodiazepina</b>
Adición medicamentos de rescate
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenobarbital</li> <li>• Propofol</li> <li>• Dexmedetomedina</li> </ul>

Adaptado de: (21)(12).

### Otros medicamentos

- Anticonvulsivantes: no han demostrado ser superiores a las benzodiazepinas en disminuir el riesgo de delirium tremens y convulsiones, se puede considerar su uso en el síndrome de abstinencia leve <sup>24</sup>.
- Antagonistas β-adrenergicos y clonidina: se debe tener especial consideración con el uso de Antagonistas β-adrenergicos ya que se que

pueden empeorar el control de la presión arterial y no tienen efecto en reducir los signos y síntomas graves de la abstinencia <sup>6</sup>. Por el contrario el uso de clonidina es útil en disminuir los síntomas autonómicos del paciente <sup>6,21</sup>.

- Antipsicóticos: se han asociado con un mayor riesgo de convulsiones y prolongación del QT.<sup>12</sup>. Por lo tanto, puede considerarse el uso de haloperidol a dosis bajas en el paciente que ya tiene manejo con benzodiazepinas y control autonómico y de la agitación, pero aún con alucinaciones, verificando previamente que no haya trastornos electrolíticos y que el QTc sea normal.

## Criterios de remisión

**Tabla N° 52. Criterios de ingreso a UCI**

Paciente con síndrome de abstinencia refractario requiere sedación
Riesgo de falla respiratoria
Presencia de inestabilidad hemodinámica
Comorbilidades que requieren manejo en UCI (trauma, falla cardíaca, sangrado gastrointestinal)

Adaptado de: (16).

## Bibliografía

1. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* [Internet]. 2009 Jun 27 [cited 2014 Jul 10];373(9682):2223–33. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609607467>
2. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet* [Internet]. 2009 Mar 7 [cited 2014 Oct 30];373(9662):492–501. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360960009X>
3. WHO. Global status report on alcohol and health-2014 [Internet]. WHO Library Cataloguing. 2014 [cited 2014 Nov 12]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/112736>
4. Maldonado JR, Sher Y, Ashouri JF, Hills-Evans K, Swendsen H, Lolak S, et al. The “Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale” (PAWSS): systematic literature review and pilot study of a new scale for the prediction of complicated alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2014 Nov 11];48(4):375–90. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S074183291400024X>
5. Monte Rafael, Ramón Rabuñal, Fátima Paz, Ana Pazos, Sonia Pértega, Mercedes Bal EC. Curso temporal del síndrome de abstinencia alcohólica

- en un hospital general Course of alcohol withdrawal syndrome in a general hospital. *Adicciones*. 2010;22(2):141–6.
6. Stehman CR, Mycyk MB. A rational approach to the treatment of alcohol withdrawal in the ED. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Nov 11];31(4):734–42. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073567571300003X>
  7. Liang J, Olsen RW. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA(A) receptors. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Nov 19];35(8):981–93. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4125717&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  8. Tsai G, Coyle JT. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Annu Rev Med* [Internet]. 1998 Jan [cited 2014 Nov 19];49:173–84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9509257>
  9. Davis KM, Wu JY. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism. *J Biomed Sci* [Internet]. 2001 [cited 2014 Nov 19];8(1):7–19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11173971>
  10. Davies M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. 2003 Jul [cited 2014 Nov 19];28(4):263–74. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=165791&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  11. Kähkönen S. Mechanisms of cardiovascular dysregulation during alcohol withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2004 Sep [cited 2014 Nov 19];28(6):937–41. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584604000995>
  12. Carlson RW, Kumar NN, Wong-Mckinstry E, Ayyagari S, Puri N, Jackson FK, et al. Alcohol withdrawal syndrome. *Crit Care Clin* [Internet]. 2012 Oct [cited 2014 Nov 11];28(4):549–85. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749070412000565>
  13. Rootman DB, Mustard R, Kalia V, Ahmed N. Increased incidence of complications in trauma patients cointoxicated with alcohol and other drugs. *J Trauma* [Internet]. 2007 Mar [cited 2014 Nov 20];62(3):755–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414360>
  14. Vega WA, Sribney WM, Achara-Abrahams I. Co-occurring alcohol, drug, and other psychiatric disorders among Mexican-origin people in the United States. *Am J Public Health* [Internet]. 2003 Jul [cited 2014 Nov 20];93(7):1057–64. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1447903&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  15. Prisciandaro JJ, Brown DG, Brady KT, Tolliver BK. Comorbid anxiety disorders and baseline medication regimens predict clinical outcomes in individuals with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence: Results of a randomized controlled trial. *Psychiatry Res* [Internet].

- Ireland; 2011 Aug 15 [cited 2014 Nov 19];188(3):361–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641663>
16. Kattimani S, Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. *Ind Psychiatry J* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Dec 3];22(2):100–8. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4085800&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Psychiatric A, Association, editors. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
  18. Jane L. How is alcohol withdrawal syndrome best managed in the emergency department? *Int Emerg Nurs* [Internet]. 2010 Apr [cited 2014 Nov 11];18(2):89–98. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1755599X09000809>
  19. Monte R, Rabuñal R, Casariego E, López-Agreda H, Mateos A, Pértega S. Analysis of the factors determining survival of alcoholic withdrawal syndrome patients in a general hospital. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 2010 [cited 2014 Nov 20];45(2):151–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20075027>
  20. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* [Internet]. 1989 Nov [cited 2014 Nov 26];84(11):1353–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2597811>
  21. Perry EC. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs* [Internet]. 2014 May [cited 2014 Dec 3];28(5):401–10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24781751>
  22. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal ( Review ) Summary of Findings for the Main Comparison. 2010;(3).
  23. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Jul 12 [cited 2014 Dec 6];164(13):1405–12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249349>
  24. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Nov 19];(6):CD008537. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678378>



## 6.8 Síndrome de abstinencia neonatal a drogas de abuso

### **Marie Claire Berrouet Mejía**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica Hospital General de Medellín  
Toxicóloga Clínica, Clínica Soma Medellín  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad CES, Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

### **Ubier Eduardo Gómez Calzada**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad de Antioquia, Medellín  
Toxicólogo de Planta Hospital San Vicente Fundación de Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

### **Diana Marcela Pava Garzón**

*Médico Línea Nacional de Toxicología  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Miembro Grupo de Investigación sustancias psicoactivas  
Universidad Nacional de Colombia*

## Generalidades

El uso recreativo de las sustancias psicoactivas se convirtió en un problema de salud pública<sup>1</sup>. Es llamativo los pocos reportes del problema de las drogodependencias en una población especial como las gestantes, entendiendo los riesgos asociados para el binomio madre – feto<sup>2,3,4</sup>.

En Estados Unidos, para el año 2010, se encuentra que hasta el 92 % de las mujeres consumidoras se encontraban en edad reproductiva, 4,4 % de las mujeres en embarazo habían usado alguna sustancia nociva (tabaco 16,4 %, marihuana 11 %, alcohol 10,8 % y cocaína 1,1 %) <sup>5</sup>.

Según el “Informe Mundial sobre las Drogas” del 2015, emitido por la Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC), se estima que alrededor de 246 millones de personas, es decir 1 de cada 20 personas entre los 15 y 64 años, consumieron drogas ilícitas en el año 2013<sup>6</sup>. Entendiendo que las mujeres en edad reproductiva están en este rango de edad es importante que el médico sospeche esta complicación en el neonato, reconozca los síntomas y que tanto la gestante consumidora como el neonato sean valorados por toxicología clínica y las otras especialidades pertinentes<sup>1-6</sup>.

Con el síndrome de abstinencia neonatal (SAN) se ha evidenciado un gran aumento en su incidencia en los últimos años<sup>10</sup> en Estados Unidos la enfermedad aumento entre los años 2000 y 2009, puesto que pasó de 1,2 por cada 1000 nacimientos a 3,39 por cada 1000 nacimientos intrahospitalarios; esto causado en gran medida por un aumento en la prescripción de opioides de manera indiscriminada<sup>7</sup>. Para el año 2013, el 4% de los pacientes hospitalizados en

unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN), era por causa de SAN<sup>12</sup>. Este tema ha causado gran preocupación en este país, llegándose incluso a hablar de una epidemia<sup>7,8</sup>.

Con relación a la epidemiología del Síndrome de Abstinencia Neonatal en Colombia, preocupa el hecho de que los reportes son insuficientes, datos hasta la fecha proviene del Observatorio de Drogas de Colombia, con registro de mujeres gestantes en SUICAD por sustancia consumida -2011-2016 con un total de 80 casos, lo cual evidencia un amplio subregistro con respecto al tema y la necesidad de contar con estadísticas más amplias en nuestro país donde se muestren datos sobre el tema; sin embargo, según el estudio nacional de sustancias psicoactivas del 2013, se puede inferir que existe un factor de riesgo para el desarrollo de SAN<sup>13</sup>.

La fisiopatología exacta del síndrome de abstinencia neonatal, aún no está claramente comprendida puesto que muchos factores intervienen en la evolución del síndrome<sup>14</sup>. Entre ellos se destacan la gran variedad de sustancias abusadas lícitas como ilícitas; entre ellas las bebidas alcohólicas, opiáceos, cocaína, cannabis, benzodiacepinas, fenieltilaminas inhalables, cafeína entre otros<sup>14,15</sup> y sus diferentes propiedades químicas<sup>14,15</sup>.

Para entender la fisiopatología del SAN, es necesario tener en cuenta la capacidad de las diferentes sustancias al cruzar la barrera placentaria. Donde encuentran transportadores, bombas y diferentes enzimas de la familia de la citocromo P450, siendo las más importantes la CYP1, CYP2, CYP3 las cuales participan en la fase uno del metabolismo en las reacciones REDOX, y de la fase dos del metabolismo se destacan: glutatión S transferasa, sulfotransferasas, epoxidohidrolasas y N-acetiltransferasa<sup>16,17</sup>. Dentro de los transportadores se resaltan los transportadores de serotonina y noradrenalina puesto están encargados de regular la concentración de monoaminas y al ser blancos de drogas de abuso explican algunos efectos adversos asociados a sustancias como cocaína y anfetaminas<sup>16,17,18</sup>.

## Toxicocinética y toxicodinámica

En términos generales al suspender abruptamente la sustancia consumida por la madre hay desregulación de diferentes sistemas de neurotransmisores como dopamina, serotonina, acetilcolina y noradrenalina. El SAN está más estudiado con los opioides; pero debido al policonsumo son muchas las sustancias a las que se expone el feto hijo de madre consumidora, llevando a alteraciones en el sueño, irritabilidad, ansiedad, hiperfagia, alteraciones autonómicas, temblor y convulsiones entre otros. Dentro de los factores protectores para el SAN está el hecho de ser pretérmino entendiendo que hay menor tiempo de exposición, menos paso por barrera placentaria y los receptores están inmaduros.

A continuación se explicará brevemente las alteraciones que se pueden ver con los diferentes grupos de sustancias, sin embargo como se puede observar es difícil diferenciar y en términos generales se puede afirmar que hay riesgos neurológicos, autonómicos, metabólicos, hidroelectrolíticos y gastrointestinales dentro de los que están: movimientos anormales, convulsiones, irritabilidad, vómito, hiperactividad adrenérgica, alteraciones en la alimentación, alteraciones en la ganancia de peso y alteraciones en el tono muscular<sup>20,21,22</sup>.

## Opioides

Son compuestos lipofílicos, característica que les permite una buena absorción y un paso rápido por membranas biológicas<sup>20</sup>. Sus efectos clínicos son explicados por el agonismo de receptores opioides, OP1 (delta), OP2 (kappa), y OP3 (mu)<sup>19,20</sup>. Los principales cambios celulares por el agonismo de receptores son: reducción en la producción de Adenosin Monofosfato Cíclico (AMPC) encargado de catalizar la fosforilación de varios substratos proteicos como los canales iónicos, produciendo un estado de hiperpolarización celular<sup>20, 21</sup>.

En embarazo es importante destacar que la heroína puede acumularse en líquido amniótico, y por la falta de mecanismos de biotransformación explica el alto riesgo de abstinencia para el neonato. La abstinencia en el recién nacido se caracteriza por hiperactividad adrenérgica, temblor, vómito e irritabilidad<sup>22</sup>.

Los síntomas se pueden presentar en las primeras dos semanas, pero son más frecuentes entre el tercer y cuarto día, por lo tanto, la vigilancia debe ser muy estrecha en los hijos de madres consumidoras, adicionalmente debe evitarse la lactancia por el riesgo de empeorar los síntomas, con respecto al síndrome de abstinencia a los opioides es importante reconocer la vida media de cada una de ellos <sup>22</sup>.

## Alcohol y otras sustancias lícitas

Se ha asociado el alcohol etílico al síndrome alcohólico fetal, constituido por retraso del crecimiento extra e intrauterino; alteraciones del sistema nervioso central (retraso mental, irritabilidad disminución del tono muscular), anomalías craneofaciales (macro, micro o hidrocefalia, etc.) y otras malformaciones congénitas, especialmente a nivel cardíaco y en menor grado en genitales y aparato urinario. El síndrome de abstinencia se puede evidenciar en las primeras 24 horas de vida, con temblores, irritabilidad, hipertonia, hiperventilación, movimientos anormales y convulsiones<sup>23,24,25,26</sup>.

Benzodiazepinas (BZD) y otros hipnosedantes, se asocian a manifestaciones similares a los opioides, también se han reportado manifestaciones musculares como hipotonía (*Floppy baby*)<sup>26,27</sup>.

La abstinencia a nicotina en el neonato también se ha reportado con irritabilidad hipertónica, diarrea, llanto agudo y puede parecer en las primeras 48 horas<sup>28</sup>.

Con respecto a otros estimulantes como la cafeína en la literatura se han descrito pocos casos de SAN por cafeína u otras metilxantinas, sin embargo, es una etiología probable y se debe sospechar sobretodo en gestantes con consumos iguales o superiores a 450mg/día en gestación pues esto favorece el paso placentario de esta, y el síndrome de abstinencia al igual que el de otros estimulantes se caracteriza por fiebre, taquipnea, irritabilidad, hipertonia<sup>29,30,31</sup>.

Algunos estudios han mostrado que el tabaquismo se asocia a mayor frecuencia de abortos, restricción del crecimiento y parto pre-término, aumentando la morbilidad para el recién nacido. Con respecto al síndrome de abstinencia, se caracteriza por irritabilidad, hipertonia, diarrea, llanto agudo y puede aparecer en las primeras 48 horas<sup>32,33,34</sup>.

## Cocaína

Los mecanismos de toxicidad del clorhidrato de cocaína, y sus derivados se explican por la estimulación de los receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$ , y la inhibición de la recaptación de aminas. El consumo de cocaína en embarazo se asocia a crisis hipertensivas, pérdidas fetales, parto pre término y al nacimiento se han reportado mayor frecuencia de signos y síntomas como irritabilidad, temblor, succión excesiva e inestabilidad en las primeras 72 horas<sup>35</sup>.

## Marihuana

El mecanismo de acción es explicado por su acción en receptores endocannabinoides como CB1 y CB2. Luego del nacimiento, el SAN se caracteriza por temblor e irritabilidad; en la primera infancia se han hecho asociaciones con irritabilidad, déficit de atención, alteraciones en la memoria y gastrosquisis (es un tipo de defecto en la pared abdominal, en el cual los intestinos y otros órganos se desarrollan fuera del abdomen del feto, a través de una apertura de la pared abdominal, casi siempre a la derecha del cordón umbilical). Es uno de los SAN que más frecuentemente se pueden pasar por alto debido a que la vida media del alcaloide es prolongada y sus manifestaciones clínicas pueden tardar en aparecer<sup>36,37,38</sup>.

## Drogas de síntesis

Entre las cuales se destacan las feniletilaminas, los estimulantes de tipo anfetamínico, anfetaminas, metanfetaminas, metilendioximetanfetamina 2CB (4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina), DOB (4-Bromo-2,5-dimetoxifenil aminopropano) y catinonas<sup>23</sup>. El mecanismo de acción de estas sustancias es explicado por la inhibición en la recaptación de serotonina<sup>23</sup> y el agonismo de receptores de se-

rotonina como: 5HT1A, 5HT2A, 5HT2C<sup>23</sup>. Las complicaciones más reportadas son: parto pre-término, restricción del crecimiento intrauterino, disminución del perímetro cefálico, anomalías congénitas y síndrome de abstinencia el cual es caracterizado por temblor, alteraciones en el sueño, llanto excesivo y pobre alimentación<sup>22,25,39</sup>.

El evento fisiopatológico que explica el SAN a diferentes drogas es la suspensión abrupta del estímulo. Cuando el médico se enfrenta ante un posible caso de SAN, es necesario tener en consideración un nexo epidemiológico y la clínica soportado, por ciertos paraclínicos como lo son los tóxicos en matriz orina en periodo de ventana según si es consumo crónico o agudo<sup>40</sup>. Es importante sospechar el SAN cuando hay una historia clínica donde se incluya dentro de los antecedentes maternos el consumo de sustancias psicoactivas, ausencia o bajo número de controles prenatales, y en el examen físico que evidencie alteraciones como microcefalia, irritabilidad entre otros<sup>41</sup>.

Aunque específicamente no se incluyen dentro del SAN los hijos de madres con alteraciones del afecto a quienes se les está administrando antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), duales o atípicos, al ser suspendidos de manera abrupta pueden presentar un conjunto de signos y síntomas similares a un síndrome de abstinencia; en los adultos específicamente para los ISRS a este conjunto de signos y síntomas se le denomina discontinuación, en los neonatos se puede observar temblor, mioclonias e irritabilidad.

**Tabla N° 53. Principales drogas de abuso en relación al SAN**

<b>Droga de abuso</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>Inicio de los síntomas</b>	<b>Duración del cuadro</b>
Opioides	Agonistas de receptores OP1 OP2 y OP3	<ul style="list-style-type: none"> <li>SNC: Temblores, irritabilidad, hipertonía, reflejo de Moro exagerado, hiper-reflexia, convulsiones, aumento de episodios de estornudo y bostezo.</li> <li>GI: Mala alimentación o succión, pobre ganancia de peso, vómito, diarrea, deshidratación.</li> <li>Disfunción Autonómica.</li> </ul>	48 – 72 h o menos	6 meses
Alcohol etílico	Agonista de receptores GABA A	Hiperactividad, irritabilidad, mala succión, temblores, convulsiones, diaforesis, hiperfagia.	3 – 12h	18 meses

<b>Droga de abuso</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>Inicio de los síntomas</b>	<b>Duración del cuadro</b>
BDZs	Agonista de receptores GABAA	Hipotonía, hipotermia, succión débil.	*	2 - 8 meses
Cafeína	Antagonista de receptores de adenosina e inhibidor de fosfodiesterasas	Fiebre, taquipnea, irritabilidad, hipertensión.	32 h	1 – 7 días
Nicotina	Agonista de receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ ,	Excitabilidad, hipertensión, diarrea, llanto agudo.	24-48 h	5 días, incluso se haya de 10 – 17 días
Barbitúricos	Agonista GABA	Irritabilidad, temblores, hiperacusia, inestabilidad vasomotora, diarrea, inquietud, vómitos, trastornos del sueño.	1 – 14 días	4 – 6 meses
Cocaína	Inhibición de la recaptación de aminas	Irritabilidad, hiperactividad, temblor, succión excesiva.	48 – 72 h	7 días.

Fuente: autores

## Abordaje y diagnóstico clínico

Es importante el realizar un examen físico neonatal detallado a nivel neurológico en un ambiente tranquilo, y con factores externos adecuados como temperatura. Cuando el médico se enfrenta ante un posible caso de SAN, es necesario tener en consideración un nexo epidemiológico y la clínica soportado, por ciertos paraclínicos como positividad de tóxicos en orina.

Se considera caso sospechoso cuando hay una historia clínica donde se incluya dentro de los antecedentes personales maternos consumo drogas, población vulnerable y ausencia de controles prenatales, aquellas que tengan signos de abstinencia o que reclaman medicamento con potencial adictivo frecuentemente y a mayores dosis de lo usual como por ejemplo el caso de los opioides y hallazgos clínicos del paciente como los mencionados anteriormente.

Con respecto a los paraclínicos, se utiliza un análisis de la orina o de meconio, siendo en nuestro país más utilizadas las pruebas semicuantitativas en orina para la madre y para el recién nacido.

Para valorar la severidad del SAN, existen diversas escalas como la Finnegan Modificada (escala MOTHER NAS), Neonatal Withdraw Inventory (NWI), the Lipsitz Neonatal Drug-Withdrawal Scoring System, entre muchas otras. Sin embargo,

éstas tienen limitaciones, pues están diseñadas para abstinencias por opioides y en neonatos a término, excluyendo otro tipo de sustancias o prematuros. Los puntos en común que evalúan fundamentalmente son: irritabilidad, cambios en la alimentación, temblor y tono muscular<sup>43</sup>.

Los objetivos del tratamiento de SAN son dos principalmente:

1. Restaurar las actividades del neonato (alimentación, sueño, ganancia de peso)
2. Prevenir complicaciones asociado a SAN.

Es importante resaltar que lo ideal sería prevenir los casos del SAN, sin embargo, para esto es importante brindar asesoría preconcepcional en mujeres consumidoras, y un acompañamiento interdisciplinario de la gestación que incluya obstetra, toxicólogo y psiquiatra si es del caso.

Además se debe tener en cuenta que el síndrome de abstinencia no tiene como única etiología el ser hijo de madre consumidora y los niños en unidades de cuidados especiales con uso prolongado de sedoanalgesia (benzodicepinas y opioides) desarrollan tolerancia y abstinencia. Algunos autores plantean frecuencias de hasta un 60%; otros plantean que hay dosis acumuladas de riesgo y por supuesto a mayor tiempo, mayor es la posibilidad de un síndrome de abstinencia y nuevamente la triada de signos y síntomas más frecuentes son alteraciones neurológicas y autonómicas en el SNC.

**Tabla N° 54. Dosis y duración de riesgo de opiáceos**

Opiáceo	Dosis acumulativa de riesgo	Duración de administración de riesgo
Fentanil	>0.5 mg/k 5 mg/k	>5 días
Midazolam	>40 mg/k	

Fuente: autores

Como la escala Finnegan solo se debe utilizar en los dos o tres primeros meses, para los mayores se puede utilizar la escala Sophia (Observation Withdrawal Symptoms-scale) donde se evalúan 15 parámetros tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 93% para un punto de corte igual o superior a 4. Los signos y síntomas que evalúa son: taquicardia (>15% fc basal), taquipnea (> 15% fr basal), fiebre > 38'4<sup>o</sup>c, sudoración, agitación, ansiedad, temblores, movimientos anormales, hipertonia, llanto inconsolable, gestos de malestar, insomnio alucinaciones, vómitos, diarrea<sup>44</sup>.

**Los anexos N° 3 y 4 incluyen diferentes tablas que sirven para evaluar la severidad del síndrome de abstinencia y definir la necesidad de medicación. Guías de manejo de la Academia Americana de Pediatría (AAP)**

## Tratamiento

Como se planteó anteriormente la prevención es importante y es fundamental la asesoría preconcepcional donde se cuente con el acompañamiento de toxicología para las madres consumidoras. En los neonatos que desarrollan el SAN es importante el manejo (idealmente) en un nivel de atención de alta complejidad con un equipo multidisciplinario que cuente con pediatría, neonatología y toxicología. En el manejo hay dos pilares: las medidas no farmacológicas y las farmacológicas.

Dentro de las no farmacológicas están: evitar la irritabilidad, ubicar en área tranquila ligera/oscura, arropar, pañales confortables, arrullo, cargarlo, mecer, chupo para los de "succión excesiva", posición anti-reflujo. Fórmulas hipercalóricas, la lactancia ha sido muy discutida, pero se plantea en madres que están estables con el tratamiento de metadona y buprenorfina.

Con respecto al tratamiento farmacológico del SAN por opioides la elección es la morfina y la metadona; son los agentes farmacológicos más usados.

La morfina se administra según el índice de severidad, desde 0.03-0.1mg/kg cada 6 horas con dosis máxima de 0.2mg/kg. Al hacer la disminución se recomienda 10-20% cada tres días vigilando la respuesta con escalas de severidad.

Con la metadona las dosis van desde 0.05mg/kg hasta 0.2mg/kg cada 6 horas idealmente debe ser con una formulación líquida y al realizar la dilución debe ser con especial cuidado pues por su vida media larga hay riesgo de depresión respiratoria. La dilución se puede hacer en agua destilada o solución salina al 0.9% hasta conseguir una puntuación menor o igual a 8. A partir de allí se inicia el descenso, aunque no está establecido el tiempo se sugiere 10-20% cada 5 días en caso de metadona.

En caso de niños que requirieron manejo con fentanilo es necesario tener en consideración la equivalencia de los opioides y la vida media de estos para la disminución de la dosis y el cambio de moléculas<sup>43,44,45,46</sup>.

El fenobarbital y la clonidina son terapias coadyuvantes, cuando se requieren dosis altas de opioides; así mismo, es importante resaltar que en el SAN no causado por opioides sino por otras sustancias (cocaína THC) sería la primera línea la clonidina y se administra dosis de 1-4 µg/K cada 6- 12 horas. Es importante recordar que necesita de suspensión lenta por el riesgo de hipertensión refractaria<sup>47,48</sup>.



El fenobarbital se usa por su efecto gabamimético en este síndrome, para el tratamiento del SAN por opioides y en otras drogas en las cuales el SAN presente un riesgo neurológico su dosis es de 6mg/ kg/día<sup>47</sup>.

Los alfa dos agonistas son útiles ya que no sólo se asocian a sedación sino que disminuyen la hiperactividad adrenérgica, el aprobado por la FDA es la clonidina, sin embargo cada vez hay más estudios con dexmedetomidina que tiene más especificidad que la clonidina, y efectos simpaticolíticos, sedativos y analgésicos en dosis entre 10-300 µ/kg, sin embargo en nuestro país no tiene aún indicación INVIMA con estos fines<sup>49,50</sup>.

## Referencias

1. Informe Mundial sobre las Drogas 2014. Disponible en: <http://www.unodc.org/>
2. Vélez M, Jansson L. Drogas y embarazo. Capítulo 58 en: Velásquez de P E, Olaya A, Castaño G, Castro S. Adicciones aspectos clínicos y psicosociales, tratamiento y prevención. Primera edición Editorial CIB. pa. 601-608
3. Vélez M, Jansson L. exposición prenatal a drogas: efectos en el niño y adolescente. Capítulo 59 en: Velásquez de P E, Olaya A, Castaño G, Castro S. Adicciones aspectos clínicos y psicosociales, tratamiento y prevención. Primera edición Editorial CIB.pag. 611-619.
4. Prouillac C, Lecoeur S. The role of the placenta in fetal exposure to xenobiotics: importance of membrane transporters and human models for transfer studies. Drug Metab Dispos. 2010 Oct; 38(10):1623-35.
5. Wendell AD. Overview and epidemiology of substance abuse in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2013 Mar; 56(1):91-6.
6. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. Informe mundial sobre las drogas 2015 disponible en: [https://www.unodc.org/documents/mexicoandcentralamerica/eventos/2015/WDD2015/WDR15\\_ExSum\\_S.pdf](https://www.unodc.org/documents/mexicoandcentralamerica/eventos/2015/WDD2015/WDR15_ExSum_S.pdf)
7. Hall ES, Wexelblatt SL, Crowley M, Grow JL, Jasin LR, Klebanoff MA, et al. Implementation of a Neonatal Abstinence Syndrome Weaning Protocol: A Multicenter Cohort Study. Pediatrics. 1 de octubre de 2015; 136(4): e803-10.
8. Hayes MJ, Brown MS. EPidemic of prescription opiate abuse and neonatal abstinence. JAMA. 9 de mayo de 2012; 307(18):1974-5.
12. Tolia VN, Patrick SW, Bennett MM, Murthy K, Sousa J, Smith PB, et al. Increasing Incidence of the Neonatal Abstinence Syndrome in U.S. Neonatal ICUs. N Engl J Med. 28 de mayo de 2015; 372(22): 2118-26.
13. Ministerio de Justicia y del Derecho, Observatorio de Drogas de Colombia. Reporte de Drogas de Colombia [Internet]. Bogotá, Colombia; 2015 nov [citado 25 de marzo de 2016] p. 223. Disponible en: <http://www.odc.org>

- gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/odc-libro-blanco/OD0100311215\_reporte\_de\_drogas\_de\_colombia.pdf
14. Kocherlakota P. Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics*. 1 de agosto de 2014;134(2): e547-61. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/134/2/e547>.
  15. Solís Sánchez G, Sánchez S, L J, Díaz González T. Exposición prenatal a drogas y efectos en el neonato. *Trastor Adict*. 1 de octubre de 2001; 3(4):256-62.
  16. Nishimura M, Yaguti H, Yoshitsugu H, Naito S, Satoh T. Tissue distribution of mRNA expression of human cytochrome P450 isoforms assessed by high-sensitivity real-time reverse transcription PCR. *Yakugaku Zasshi*. 2003 May; 123(5):369-75.
  17. Šlamberová R. Drugs in pregnancy: the effects on mother and her progeny. *Physiol Res*. 2012; 61 Suppl 1: S123-135.
  18. Behnke M, Smith VC, Committee on Substance Abuse, Committee on Fetus and Newborn. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics*. 2013 Mar; 131(3): e1009-1024.
  19. Sivasubramaniam SD, Finch CC, Billett MA, Baker PN, Billett EE. Monoamine oxidase expression and activity in human placentae from pre-eclamptic and normotensive pregnancies. *Placenta*. 2002 Mar; 23(2-3):163-71
  20. Berrouet Mejia MC. Intoxicación por Opioides. En: *El Paciente Urgente*. Medellín, Colombia. CIB. p. 619-31.
  21. Fujita W, Gomes I, Devi LA. Heteromers of  $\mu$ - $\delta$  opioid receptors: new pharmacology and novel therapeutic possibilities. *Br J Pharmacol*. enero de 2015; 172(2):375-87.
  22. Lindsay MK, Burnett E. The use of narcotics and street drugs during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2013; 56(1):133-141.
  23. Lorenzo Fernández P. *Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación*. Buenos Aires; Madrid: Panamericana; 2009.
  24. Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM, Sampson PD, O'Malley K, Young JK. Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *J Dev Behav Pediatr*. 2004; 25(4):228-238.
  25. Behnke M, Smith VC, Committee on Substance Abuse, Committee on Fetus and Newborn. Prenatal Substance Abuse: Short- and Long-term Effects on the Exposed Fetus. *Pediatrics*. 1 de marzo de 2013; 131(3): e1009-24.
  26. Solís Sánchez G, Sánchez S, L J, Díaz González T. Exposición prenatal a drogas y efectos en el neonato. *Trastor Adict*. :256-62.
  27. Igarashi M. Floppy infant syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis*. diciembre de 2004;6(2):69-90.
  28. Wikner BN, Stiller C-O, Bergman U, Asker C, Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy:

- neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* noviembre de 2007; 16(11):1203-10.
29. Jarosz M, Wierzejska R, Siuba M. Maternal caffeine intake and its effect on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* febrero de 2012; 160(2):156-60.
  30. Montes Bentura D, La Orden Izquierdo E, Álvarez Fernández B, Garín Fernández N, Ortiz Movilla R, Muro Brussi M. Síndrome de abstinencia neonatal debido a consumo materno excesivo de cafeína. *An Pediatría.* 1 de marzo de 2009; 70(3):300-1.
  31. Martín I, López-Vílchez MA, Mur A, García-Algar O, Rossi S, Marchei E, et al. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal drinking of mate. *Ther Drug Monit.* febrero de 2007; 29(1):127-9.
  32. Samet JM. Los riesgos del tabaquismo activo y pasivo. *Salud Pública México.* 2002; 44: s144-s160.
  33. Mund M, Louwen F, Klingelhoef D, Gerber A. Smoking and Pregnancy — A Review on the First Major Environmental Risk Factor of the Unborn. *Int J Environ Res Public Health.* diciembre de 2013; 10(12):6485-99.
  34. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol.* junio de 1997; 29(7):1422-31.
  35. Bustamante JFM, Mejía MCB. Cocaína y estado convulsivo. *Rev CES Med.* 2012; 26(2):215-221.
  36. Minnes S, Min MO, Singer LT, Edguer M, Wu M, Thi P. Cocaine use during pregnancy and health outcome after 10 years. *Drug Alcohol Depend.* 1 de noviembre de 2012; 126(1-2):71-9.
  37. Toledo E, Eugenia I, Mejía B, Claire M, Ramírez G, Mauricio D. Molecular Mechanism of Addiction to Marihuana. *Rev Colomb Psiquiatr.* marzo de 2009; 38(1):126-42.
  38. Brown HL, Graves CR. Smoking and marijuana use in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* marzo de 2013; 56(1):107-13.
  39. Bolea-Alamanac BM, Green A, Verma G, Maxwell P, Davies SJC. Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence. *Br J Clin Pharmacol.* enero de 2014; 77(1):96-101.
  40. Lazic-Mitrovic T, Mikovic Z, Mandic V, Hajnal-Avramovic L, Cecez D, Stanimirovic A, et al. Neonatal abstinence syndrome: Diagnostic dilemmas in the maternity ward. *Srp Arh Celok Lek.* 2015; 143(9-10):573-7.
  41. Barrero Virguetti MH, Escalera Solis C. Síndrome de abstinencia neonatal. *Rev Médica Cochabamba.* 2008; 19:54.
  42. Salazar L, Rincon D, Uso de los antidepresivos en el embarazo y la lactancia. *Universitas Médica* 2006 vol. 47 disponible en: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v47n2/7%20Uso%20de%20los%20antidrepsivos>

43. Siu A, Robinson CA. Neonatal abstinence syndrome: essentials for the practitioner. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014; 19(3):147–155.
44. Monitorización de analgesia y sedación. Protocolo de sedoanalgesia SECIP
45. Brown MS, Hayes MJ, Thornton LM. Methadone versus morphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a prospective randomized clinical trial. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* abril de 2015; 35(4):278-83.
46. Young ME, Hager SJ, Spurlock D. Retrospective chart review comparing morphine and methadone in neonates treated for neonatal abstinence syndrome. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 de diciembre de 2015; 72(23 Suppl 3):S162-167
47. Hall ES, Wexelblatt SL, Crowley M, Grow JL, Jasin LR, Klebanoff MA, et al. A Multicenter Cohort Study of Treatments and Hospital Outcomes in Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics.* 1 de agosto de 2014; 134(2):e527-34.
48. Streetz VN, Gildon BL, Thompson DF. The Role of Clonidine in Neonatal Abstinence Syndrome A Systematic Review. *Ann Pharmacother.* 18 de enero de 2016;1060028015626438.
49. Rayner SG, Weinert CR, Peng H, Jepsen S, Broccard AF, Study Institution. Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU. *Ann Intensive Care.* 23 de mayo de 2012; 2(1):12.
50. Whalen LD, Di Gennaro JL, Irby GA, Yanay O, Zimmerman JJ. Long-Term Dexmedetomidine Use and Safety Profile Among Critically Ill Children and Neonates\*: *Pediatr Crit Care Med.* octubre de 2014; 15(8):706-14.

## 6.9 Anfetaminas

**María Gabriela García Orjuela**

*Médica y Cirujana. Universidad Pontificia Bolivariana  
Residente de tercer año de Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana*

**Marie Claire Berrouet Mejia**

*Docente de Farmacología Y Toxicología Universidad CES, Medellín  
Medica especialista en Toxicología Clínica Hospital General De Medellín  
Miembro de la Junta directiva de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana*

### Generalidades

El Informe Mundial de las Naciones Unidas (ONU) sobre las drogas del 2013 resalta cambios en el patrón de consumo de drogas a nivel mundial, reportando un aumento en el abuso de medicamentos recetados y de nuevas sustancias psicoactivas dentro de las cuales se encuentran las anfetaminas. Anfetamina es el acrónimo para  $\beta$ -fenilisopropilamina racémica o  $\alpha$ -metilfeniletilamina, y es considerada el representante de un amplio grupo de compuestos que comparten dentro de la misma estructura llamado feniletilaminas<sup>1,2</sup>. Feniletilamina es cualquier estructura con un grupo etil junto con un grupo aromático y una amina terminal. La sustitución de diferentes posiciones alteran la farmacología general y los efectos clínicos de las anfetaminas; la serie 2C es un grupo caracterizado por tener grupos metoxi en las posiciones 2 y 5 del anillo de benceno a este serie pertenece la 4 -bromo-2,5-dimetoxifeniletilamina (2cb)<sup>1,2</sup>.

### Toxicocinética y toxicodinámica

Las anfetaminas pueden ser administradas por vía intravenosa, oral, intranasal o por vía inhalatoria, con muy buena absorción a través de la mucosa nasal y alveolo<sup>1,5</sup>. En general, tienen una biodisponibilidad entre 60 al 90% dependiendo de la ruta de administración<sup>1,6</sup>. Las concentraciones séricas pico se alcanzan en aproximadamente 3 a 6 horas<sup>1,5</sup>. La mayoría de las anfetaminas son liposolubles, y se consideran anfipáticas, por lo que fácilmente pueden atravesar la barrera hematoencefálica y placentaria. Tienen altos volúmenes de distribución<sup>1,3</sup>. Son eliminadas por múltiples vías, incluyendo vía hepática y renal.

Dependiendo de la anfetamina, pueden formarse metabolitos activos, específicamente a través de citocromos como son CYP1A2, CYP2D6, y CYP3A4, así como también pueden ser metabolizadas por glucoronidación<sup>1,5</sup>. La eliminación renal del compuesto original es sustancial para anfetamina (30%), metanfetamina (40-50%), MDMA (65%), y fentermina (80%). Así mismo, la vida media de las anfetaminas es variables, siendo para la anfetamina de 8 a 30 horas, metanfetamina 12 a 34 horas, MDMS 5 a 10 horas, metilfenidato 2.5 a 4

horas, y fentermina de 19 a 24 horas <sup>1,5</sup>. La 4-bromo-2,5-dimetoxifeniletamina (2cb) es una sustancia que viene en aumento en nuestro medio para ella en específico. El metabolismo de las drogas de la serie 2C es hepático a través de la O-demetilación con deaminación oxidativa por la MAO-A, y la CYP2D6 en modelos animales se ha descrito una duración de hasta 48 horas.

Las feniletilaminas actúan a través de las monoaminas biógenas ya sea aumentando su producción, inhibiendo su recaptación o inhibiendo su metabolismo a través de la monoaminoxidasa<sup>1,2,3</sup>. Por la liberación de catecolaminas, son varios los receptores que pueden ser estimulados, como son los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, receptores  $\beta$ -adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos dentro de los cuales está el 5HT2A que puede explicar la presencia de síndrome serotoninérgico<sup>1,4</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas generalmente están asociados con la presencia de toxidrome adrenérgico, o serotoninérgico con compromiso principalmente cardiovascular (taquicardia, hipertensión arterial, vaso espasmo, síndrome coronario agudo arritmias cardiacas que van desde latidos ventriculares ectópicos hasta taquicardia y fibrilación ventricular, isquemia miocárdica, disección de aorta) y del sistema nervioso central (agitación, cefalea, convulsiones, psicosis, hipertermia, hiperreflexia, sangrado del sistema nervioso central, alteraciones en el movimiento) <sup>1,3</sup>. Se han reportado también otras complicaciones como: colitis isquémica, rabiomolisis, falla renal, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), accidente cerebrovascular, hipertensión pulmonar <sup>1,3</sup>.

Con la serie 2C se ha reportado: psicosis, alucinaciones, hipertermia, náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación, convulsiones, rabiomolisis, acidosis láctica, falla renal, taquiarritmias vasculitis y alteraciones hidroelectrolíticas.

Dentro de las alteraciones en los paraclínicos, puede encontrarse hiperglucemia, hipernatremia, leucocitosis, elevación de creatin fosfoquinasa (CPK) y de enzimas hepáticas, mioglobulinuria, acidosis metabólica, falla renal aguda <sup>1,5</sup>.

El uso de anfetaminas durante el embarazo se ha asociado con aborto, parto pretérmino, alteraciones congénitas, preeclamsia, eclampsia, abrupcio de placenta, retraso en el desarrollo, bajo peso al nacer, microcefalia, y síntomas de abstinencia en el neonato <sup>5</sup>.

La toxicidad crónica es vista frecuentemente en pacientes con pacientes que suelen consumirlas durante días seguidos. Sin embargo, se desarrolla tolerancia, lo que lleva a un aumento progresivo de la dosis consumida, con disminución en

la ingesta de alimentos y en el tiempo de sueño. Durante estos periodos puede ocurrir psicosis <sup>1</sup>.

Después de estos periodos, generalmente se presenta somnolencia, hiperfagia, afecto deprimido e inclusive cambios comportamentales con riesgo de auto y heteroagresión por alteraciones en el contenido del pensamiento<sup>1,5</sup>.

Dentro de las condiciones asociadas con el abuso crónico de anfetaminas se encuentra la vasculitis necrotizante, la cual puede comprometer órganos como cerebro, corazón, intestino, y riñón. Así mismo se ha reportado cardiomiopatía con el abuso agudo y crónico, enfermedad valvular cardíaca, hipertensión pulmonar. Alteraciones cognitivas y emocionales, comportamiento violento, trastornos de ansiedad<sup>1,5</sup>. Existe una condición llamada "boca de meth" asociada con la presencia de caries, lesiones en la mucosa, dientes negruzcos, pérdida de dentición<sup>5</sup>.

Principales anfetaminas con características específicas<sup>1</sup>:

- 4-Bromo-2,5-dimetoxianfetamina (DOB): marcado efecto psicoactivo, agitación. Presentación líquida impregnado en pequeños papeles, similar al LSD.
- 4-bromo-2,5-metoxifeniletamina (2CB): alteración sensorial, agitación, alucinaciones.
- Metcatinona (cat, khat, efedrona, sales de baño): alucinaciones, efecto simpaticomimético.
- 4-metil-2,5-dimetoxianfetamina (DOM/STP): euforia, alucinaciones, efecto simpaticomimético.
- 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA, éxtasis): euforia, empatía, náuseas, anorexia, insomnio.
- Metanfetamina (speed, cristal).

## Diagnóstico

Dentro de los paraclínicos se recomienda realizar electrocardiograma buscando especialmente taquiarritmias, hallazgos de infarto agudo al miocardio o aumento de la automaticidad por descarga adrenérgica, ionograma buscando alteraciones hidroelectrolíticas, como hiperpotasemia secundaria a rabdomiolisis, creatin fosfoquinasa o CPK aumentado también por rabdomiolisis, nitrógeno ureico en sangre y creatinina, entendiendo que en una rabdomiolisis el daño de la fibra muscular se asocia a liberación de mioglobina que se puede precipitar en los túbulos renales y producir nefropatía por pigmento. La glucometría puede ser útil en el enfoque del paciente con alteración del estado de conciencia como diagnóstico diferencial, el uso de neuroimágenes se debe hacer en caso de focalización neurológica o síntomas neurológicos predominantes.

Según la presentación clínica y pensando en un diagnóstico diferencial también puede ser necesario la realización de radiografía de tórax, y punción lumbar<sup>1</sup>.

Dentro de las pruebas rápidas de detección de tóxicos, está la opción de detección de anfetaminas. Sin embargo, existen algunas limitantes como la demora de resultados de laboratorio analítico de toxicología en algunas instituciones hospitalarias por lo que no puede esperarse a iniciar el tratamiento hasta tenerlos, Además debe considerarse que puede tener falsos negativos (la prueba puede ser negativa con ciertas anfetaminas como son éxtasis, 2CB y catinonas) así como falsos positivos (el consumo de medicamentos que contengan pseudoefedrina, selegilina, bupropion, trazodona, amantadina)<sup>1</sup>.

La prueba Gold standard para la detección de anfetaminas es la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, la cual se encuentra disponible en todas las instituciones<sup>1</sup>.

## Tratamiento

El pronóstico de esta intoxicación depende de un manejo adecuado en urgencias y este inicia específicamente desde el triage; entendiendo el triage como la clasificación que se le hace a los pacientes para definir la prioridad de su atención y posibles riesgos. En estas drogas los principales riesgos son: cardiovascular, neurológico, metabólico y renal y por tanto deben ser manejados de manera prioritaria ante la presencia de riesgos cardiovasculares o neurológicos, en estos pacientes se recomienda monitoreo continuo, entendiendo la vía de consumo la medidas de descontaminación tiene utilidad restringida solo en casos de body packers ( "correos humanos") con ingesta reciente en este caso tendrá mayor utilidad la irrigación gastrointestinal con polietilenglicol.

Para el manejo de la agitación en el contexto de toxidrome adrenérgico o serotoninérgico se recomienda el uso de benzodiacepinas de vida media larga tipo diazepam, en caso de status epiléptico se recomienda continuar utilizando medicamentos gabaérgicos infusión de midazolam, barbitúricos y propofol, para el control de la hipertermia Se recomienda el uso de medidas físicas y para el manejo de la hipertensión el uso de vasodilatadores como nitroprusiato y nitroglicerina. En caso de sospechar SDRA el manejo es con ventilación mecánica. considerando que hay un imbalance entre neurotransmisores excitatorios e inhibitorios se recomienda utilizar como primera línea de manejo la benzodiacepinas, pues los antipsicóticos disminuyen el umbral convulsivo, en caso de ser necesario, dentro de las opciones disponibles están haloperidol y olanzapina , es importante tener en consideración con esta ultima el mayor riesgo de sedación.



## Criterios de remisión y UCI

Aunque la literatura no es específica, todos los pacientes con ingesta de la serie C como el 2CB, de la serie D y catinonas deben ser valorados y remitidos a un nivel de alta complejidad que cuente con Toxicología Clínica debido a la vida media larga de estas sustancias y sus complicaciones. Todos aquellos que tengan complicaciones neurológicas, cardiovasculares o que requieran asegurar la vía aérea deben ser trasladados a UCI

## Referencias

1. Jang DH. Amphetamines. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrak LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
2. Abbott R, Smith DE. The New Designer Drug Wave: A Clinical, Toxicological, and Legal Analysis. J Psychoactive Drugs. 2015;47(5):368–71.
3. Richards JR, Albertson TE, Derlet RW, Lange RA, Olson KR, Horowitz BZ. Treatment of toxicity from amphetamines, related derivatives, and analogues: A systematic clinical review. Drug Alcohol Depend. 2015;150:1–13.
4. Baumeister D, Tojo LM, Tracy DK. Legal highs: staying on top of the flood of novel psychoactive substances. Ther Adv Psychopharmacol. 2015;97–132.
5. De-Carolis C, Boyd GA, Mancinelli L, Pagano S, Eramo S. Methamphetamine abuse and "meth mouth" in Europe. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2015;20(2):e205–10.
6. Chomchai C, Chomchai S. Global patterns of methamphetamine use. Curr Opin Psychiatry. 2015;28(4): 269-274

## 6.10 Nuevas drogas de abuso: drogas de síntesis y emergentes

**Diana Marcela Pava Garzón**

Médica Asesora Línea Nacional de Toxicología  
Oficina de Gestión Territorial, Emergencias y Desastres  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Candidata a Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia

### Generalidades

El fenómeno de las nuevas sustancias psicoactivas (NSP) constituye una de las principales tendencias en la problemática mundial del abuso de drogas. El informe mundial de drogas de 2015 registra la aparición en el mundo de 450 sustancias que no están incluidas en las listas de fiscalización internacional de las Naciones Unidas. Dentro de las características principales de estas drogas, está el hecho de que se comercializan y se usan en diferentes ámbitos en presentaciones variables como blotters (hoja de papel secante), pastillas, líquido, polvo, cristales entre otras.

Se denominan Nuevas Sustancias Psicoactivas a aquellas sustancias de abuso en forma pura o mezcladas que sin ser de reciente invención no son controladas por la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes ni por el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, pero que representan una amenaza para la salud<sup>1-8</sup>.

Los cambios sobre la estructura química de una droga para obtener una nueva sustancia pueden tener efectos psicoactivos iguales o incluso más potentes que la original. Las drogas de síntesis son el conjunto de sustancias químicas producidas en laboratorios mediante un diseño controlado, con una estructura química similar a otras sustancias psicoactivas de origen natural generalmente ilícitas. El uso de este tipo de sustancias con consumo experimental, habitual o recreativo es cada vez más frecuente, su producción está relacionada con el desarrollo tecnológico y de la industria farmacéutica a nivel mundial.

Una de las principales limitaciones con las NPS radica en el desconocimiento y el pensamiento erróneo de que no atribuyen riesgo a su consumo, el uso indebido de estimulantes farmacéuticos y sustancias emergentes y la deficiencia en el análisis de laboratorio a nivel intrahospitalario para determinar la verdadera composición de las drogas de síntesis<sup>2</sup>.

Las NSP son un ejemplo claro de la diversificación de productos con fines psicoactivos en la actualidad, al generarse por procesos de síntesis química y a los cuales al compuesto base se le adiciona otras sustancias como adulterantes, lo cual incrementa los riesgos para la salud del consumidor. A continuación se cita un estudio realizado por autoridades de Colombia, en el cual se hace

un análisis de las diferentes drogas de síntesis y el hallazgo de adulterantes nocivos para la salud debido a su propia toxicidad o al antagonismo, o sinergia de efectos<sup>3</sup>.

**Tabla N° 55. Nuevas Sustancias Psicoactivas en Colombia y hallazgo de adulterantes**

<b>Nombres populares</b>	<b>Adulterantes</b>
Gold: Derivados de tipo anfetaminico (Anfetamina y metanfetaminas) más sustancia opioide	Feniltoloxamina, anisol, MDMA, acetato de etilo, fendimetrazina, normorfina, alfacetilmétadol, acetato de etilo, azúcar.
2CB: Feniletilamina (tipo de anfetamina)	Cafeína, polvo de lactosa, polvo de opio, pirazol, imipramina prednisolona, kanamicina, destibiotina.
WAX : Marihuana sintética con altas concentraciones de THC	THC tetrahidrocannabinol altamente concentrado, resina hasta en un 50-60% de concentración, CBC cannabicromeno.
Éxtasis recargado (R): Derivados de tipo anfetamínico	Cafeina en altas dosis, fenetilina, anfetamina, proxilina, benzaldehído, cloroetil teofilina.
Cristal: Derivados de tipo anfetaminico	Metanfetamina, anfetamina alcohol fenético.
Coco: Cocaína sintética más aromatizante con olor a coco	Cocaína más meperidina (opiáceo).

Fuente : autora. Información tomada del video "Nuevas drogas cocteles de la muerte" <http://www.elcolombiano.com/nuevas-drogas-en-medellin> publicado en la web del periódico El Colombiano, con apoyo del Médico Toxicólogo Dr. Ubier Gómez Calzada y la Policía Nacional de Colombia. Año 2016 3.

Otras sustancias que se registran en el consumo fueron Ketamina ("keta"), dicloruro de metileno ("dick"), nitrito de amilo o nitrito de butilo ("poppers").

Además existe un droga sintética de uso recreativo, inyectable, conocida como "cocodrilo" (Krokodil en ruso), es conocida como la "heroína de los pobres" o la droga que carcome la piel y es un ejemplo de una droga de diseño derivada de codeína mezclada con algunos contaminantes como estircnina, quinina, gasolina, ácido clorhídrico, fósforo rojo, entre otras. El nombre de la droga se deriva de las lesiones cutáneas escamosas observados en algunos usuarios, secundarias probablemente al resultado de la infección y / o lesión tisular directa de estos contaminantes [ver *Guía de opioides*].

## **Epidemiología y presentaciones**

Según la última Encuesta Nacional de Consumo de Drogas liderada por los Ministerios de Salud y Justicia - Observatorio de Drogas de Colombia – ODC, el

porcentaje de personas que recurrieron, por lo menos una vez en la vida, al uso de sustancias ilícitas como marihuana, basuco, éxtasis o heroína, pasó de 8,6% en el año 2008 a 12 % en el 2013. El mercado de estas nuevas sustancias es cada vez más diverso. El estudio epidemiológico andino sobre el consumo de drogas en la población universitaria 2012 destaca que el 33% de los jóvenes universitarios en Colombia refiere haber usado alguna droga ilícita<sup>4</sup>.

Para el año 2013, el número de drogas de diseño reportadas a la UNODC aumento un 41%, respecto a los dos años anteriores, mientras que los países que informan su detección ascendían a 90.

En 2016 la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), dependiente de la Oficina para Drogas y Crimen de Naciones Unidas (UNODC), informó sobre el importante aumento de nuevas drogas de diseño que salieron al mercado<sup>5</sup> [ver **Tablas N° 56 – 57**].

**Tabla N° 56. Categorías de las Nuevas Sustancias Psicoactivas vendidas en el mercado**

<p><b>Cannabinoides sintéticos</b></p>	<p>Son receptores agonistas de cannabinoides, los cuales producen efectos similares a los del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), principal componente psicoactivo del cannabis. Son generalmente mezclados en productos herbarios, nombres populares spice, K2, Kronik, etc.</p>	
<p><b>Catinonas sintéticas</b></p>	<p>Análogos/derivados de la sustancia internacionalmente controlada catinona, uno de los componentes activos de la planta khat. Generalmente tienen efectos estimulantes e incluyen NSP reportadas frecuentemente, tales como mefedrona y MDPV (metilendioxipirovalerona). Son llamadas “Sales de baño”.</p>	
<p><b>Fenetilaminas</b></p>	<p>Anfetamina, metanfetamina y sus derivados generalmente produce efectos estimulantes. Sin embargo, la modificación de estos compuestos puede dar lugar a potentes alucinógenos como el Bromo-Dragonfly.</p>	

**Ketamina**

Anestésico humano y veterinario que actúa como un estimulante en dosis bajas y como un alucinógeno en dosis altas. Es una de las NSP más comunes en Asia y su uso ha sido igualmente comunicado por varios países de America Latina.



**Sustancias de origen vegetal**

Plantas con propiedades psicoactivas. Las más frecuentemente reportadas son: Kratom (*mitragyna speciosa* Korth), planta nativa del Sudeste Asiático con efectos según la dosis empleada: es estimulante en dosis bajas y produce efectos sedantes a dosis más elevadas.

Salvia divinorum, planta autóctona de las zonas forestales en Oaxaca, México, que contiene el principio activo salvinorina A, sustancia alucinógena.

Khat (*Catha edulis*), planta nativa de la región del Cuerno de África y la península arábiga. Las hojas de la planta se mastican, lo que resulta en la liberación de los estimulantes catinona y catina.



**Triptaminas**

El uso de las triptaminas sintéticas comenzó en los 90. Estas es una droga primariamente alucinógena que imita los efectos de otras drogas tradicionales como el LSD, 2C-B y DMT. Más conocidas: ibogaína y psilocibina (“setas mágicas”), otras: DMT, AMT, y 5-MEO-DiPT (“Foxy”).



**Fenciclidina**

Más comúnmente es conocida como PCP. Por su capacidad alucinógena es utilizada para alterar otras drogas.



**Aminoindanos**

Sustancia psicoestimulante con efectos similares a las anfetaminas.



**Piperazinas**

Se venden frecuentemente como “éxtasis”, debido a sus propiedades estimulantes del sistema nervioso central. Los miembros más comúnmente reportados de este grupo son benzilpiperazina (BZP) y mCPP (m-Clorofenilpiperazina).



Fuente: modificada del Informe Mundial sobre las Drogas 2015 de la Organización de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC).

**Tabla N° 57. Drogas emergentes detectadas Colombia**

Familia química	Nombre y año de primera detección	Características
Ariciclohexilaminas	Ketamina (2008)	Vendida directamente y usada como adulterante para el 2C-B y el éxtasis.
Fenetilaminas	25B-NBOMe (2013)	En cartoncitos de papel secante (blotter) indistinguibles visualmente de los correspondientes al LSD.
	25C-NBOMe (2013)	
	25I-NBOMe (2014)	
	25D-NBOMe, 25E-NBOMe, 25G-NBOMe y 25H-NBOMe (2014)	
	DOC (2013)	En cartoncitos de papel secante (blotter) indistinguibles visualmente de los correspondientes al LSD y en comprimidos tipo éxtasis.
	DOI (2014)	En cartoncitos de papel secante (blotter) indistinguibles visualmente de los correspondientes al LSD.
Piperazinas	4-metilamfetamina (2014)	En comprimidos tipo éxtasis.
	PMMA (2013)	En comprimidos tipo éxtasis.
	mCPP (2009)	En comprimidos tipo éxtasis.
Catinonas	Metilona (2013)	En comprimidos tipo éxtasis, cápsulas y polvos cristalinos
	Etilona (2014)	En comprimidos tipo éxtasis, cápsulas y polvos cristalinos
Cannabinoides sintéticos	AM2201 (2014)	Impregnada en picadura vegetal ofertada como “incienso” a través de internet
Inhalables	Dick (2011)	Re-empacado en frascos que se distribuyen al interior de colegios.
	Popper (2007)	Comercializado en botellas como “aromatizante de ambientes”.

Fuente: Informe Mundial sobre las Drogas 2015 de la Organización de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC).

## Toxicocinética-toxicodinamia

Las nuevas sustancias de síntesis y emergentes pueden ser administradas por diferentes vías como ocular en forma de blotters, sublingual, oral, intranasal, esnifadas o vía inhalatoria. Presentan una absorción rápida, amplia disponibilidad según el (los) componente(s) presente(s), en su mayoría liposolubles y esta cualidad les confiere paso a barreras fisiológicas como hematoencefálica y placentaria<sup>6</sup>.

### Manifestaciones clínicas

- Estimulantes (estimulantes de tipo anfetaminico, MDMA)
- Depresoras (Opioides, sedantes, hipnóticos)
- Alucinógenas (LSD, Derivados del Cannabis)
- Mixtas (Según adulterantes, aumenta el riesgo para el consumidor).

Se estima que alrededor de tres millones de personas han consumido drogas ilícitas alguna vez en su vida. Existe una *percepción equivocada* en la población de que estas sustancias son poco lesivas o que representan poca toxicidad, sin embargo sus diferentes mecanismos de acción como estimulantes, depresoras a nivel del sistema nervioso central y cardiovascular les confieren efectos a corto y largo plazo en otros sistemas como el renal y endotelial. Es importante resaltar el fenómeno de policonsumo especialmente de bebidas alcohólicas y energizantes lo cual incrementa el mecanismo de daño. Con el consumo de mezclas de estas sustancias psicoactivas antagónicas se presenta combinación de efectos estimulantes y depresores.

Espectro amplio de manifestaciones clínicas que inician desde los primeros minutos con meseta promedio 4-6 horas de duración, inicialmente euforia, efectos estimulantes asociado a liberación adrenérgica.

- Sistema Nervioso Central:** euforia, episodios de agitación psicomotora estimulantes, alucinaciones visuales y auditivas, depresores agonista y antagonista de receptores de neurotransmisores como dopamina, serotonina, se han asociado a eventos cerebrovasculares agudos especialmente de tipo hemorrágico, hemorragia sudaracnoidea. Movimientos anormales, episodios convulsivos. Trastornos de la personal, asociado trastorno mixto de ansiedad y depresión<sup>6</sup>.
- Sistema cardiovascular:** sensación de palpitaciones, taquicardia supraventricular, dolor torácico de características típicas y atípicas, eventos coronarios agudos con o sin elevación del segmento ST, Crisis Hipertensivas tipo urgencia o emergencia, especialmente con uso de estimulantes de tipo anfetamínico. Disfunción endotelial.

- c. **Sistema renal:** lesión tubular aguda, elevación de azoados de manera prerrenal, proteinuria y rabiomiolisis, especialmente alta lesión renal por los adulterantes
- d. **Sistema respiratorio:** se pueden observar lesiones a nivel de vía respiratoria superior, lesiones en mucosa nasal perforaciones septales, Síndrome de dificultad respiratoria del adulto, tromboembolismo pulmonar masivo.

## Diagnóstico

Todo paciente que ingrese al servicio médico que refiera consumo de NPS debe recibir valoración inicial médica integral con indicación de monitorización, observación clínica ante el riesgo de deterioro neurológico y cardiovascular, usualmente el paciente refiere la ingesta de la sustancia y sensación de palpitations. Es importante realizar una anamnesis dirigida hacia las características físicas de la sustancia, cantidad ingerida, vía de exposición, inicio de los síntomas y combinación de sustancias.

Laboratorios: electrocardiograma, glucometría, creatinina, nitrógeno ureico en sangre, gases arteriales, ionograma: (potasio, sodio, calcio, magnesio), radiografía de tórax.

En caso de focalización o sospecha de lesión de SNC tomografía cerebral o resonancia contrastada, angiotac de torax según probabilidad para tromboembolismo pulmonar que se realizarán en un mayor nivel de complejidad hospitalaria.

Pruebas toxicológicas en matriz orina en un periodo de ventana no mayor de 36 horas, sin embargo, la clínica prevalece, ante las limitaciones para detección y pruebas validadas en la mayoría de las instituciones de salud. La prueba Gold Standard para la detección de derivados de tipo anfetaminico es la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas<sup>7</sup> que se realiza en los Laboratorios de Toxicología de alta complejidad.

## Tratamiento

Inicialmente se debe aplicar las medidas de soporte básico y avanzado si se necesita, realizando énfasis en el control de la hipertensión y manejo de las posibles complicaciones, como el desarrollo de crisis hipertensivas, el paciente debe contar con monitorización continua, hidratación endovenosa [ver guía de Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias].

Si la vía de exposición es oral en un periodo inferior a 1 hora y el paciente no presenta alteración del estado de conciencia se recomiendan medidas de descontaminación gástrica.



En caso de agitación psicomotora uso de medicamentos ansiolíticos inicialmente benzodicepinas por su eficacia, rápida acción y seguridad en margen terapéutico a corto plazo. - Diazepam 0.1-0.2 mg/kg IV o Midazolam 0.1-0.2 mg/kg IV.

No hay antídoto específico para este tipo de intoxicaciones. En caso de signos de falla renal, injuria renal aguda valoración por nefrología, evitar medicamentos nefrotóxicos y garantizar adecuada perfusión renal.

[Ver Guía de Anfetaminas para ampliar información sobre estas sustancias].

Estos pacientes deben ser valorados por Toxicología Clínica para continuar su manejo clínico inicial, dada la complejidad de eventos tóxicos que se pueden presentar y para luego dar una orientación adecuada a la problemática de adicción a drogas de abuso, manejo que continuará esta especialidad en conjunto con los especialistas de Psiquiatría expertos en adicciones o manejo de farmacodependientes.

### **Criterios de remisión**

Pacientes con inestabilidad hemodinámica crisis hipertensiva tipo emergencia, dolor torácico típico, con o sin cambios electrocardiográficos que puedan presentar IAM sin elevación del segmento ST, deben ubicarse en nivel mayor de complejidad.

### **Criterios de UCI**

Acidosis metabólica, crisis hipertensiva tipo emergencia, requerimiento de soporte vasopresor, eventos coronarios, signos clínicos de focalización, Inestabilidad hemodinámica, falla ventilatoria.

### **Referencias**

1. Nuevas Sustancias Psicoactivas. Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito. Disponible en: [https://www.unodc.org/documents/drugs/printmaterials2013/NPS\\_leaflet/WDC13\\_NPS\\_leaflet\\_ES\\_PRINT.pdf](https://www.unodc.org/documents/drugs/printmaterials2013/NPS_leaflet/WDC13_NPS_leaflet_ES_PRINT.pdf)
2. Programa Global SMART: Vigilancia de las Drogas Sintéticas: Análisis, Informes y Tendencias -- La Situación de los Estimulantes Tipo Anfetaminas (ETA) 2011
3. Nuevas Drogas Cocteles de la Muerte. Reportaje diario El Colombiano, Laboratorio de Criminalística Policía Nacional Regional 6; Gómez C. Ubier Toxicólogo Clínico Hospital San Vicente Fundación Medellín-Colombia. <http://www.elcolombiano.com/nuevas-drogas-en-medellin>
4. Reporte de Drogas de Colombia 2015. Ministerio de Justicia y del Derecho. Observatorio de Drogas de Colombia. Disponible en: <http://www.odc.org>

- gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/odc-libro\_blanco/OD0100311215\_reporte\_de\_drogas\_de\_colombia.pdf
5. Ferrari LA. Nuevas Drogas de Diseño Psicoactivas (NPS) Estado Actual del Conocimiento. *Ciencia e Investigación*. 2016;66 (2):33-57
  6. Jang DH. Amphetamines. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrak LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
  7. Chomchai C, Chomchai S. Global patterns of methamphetamine use. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(4): 269-274
  8. Lista de sustancias sicotrópicas sometidas a fiscalización internacional. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. 26<sup>a</sup>. Edición. 2015. Disponible en: [https://www.incb.org/documents/Psychotropics/greenlist/Green\\_list\\_SPA\\_2015\\_new.pdf](https://www.incb.org/documents/Psychotropics/greenlist/Green_list_SPA_2015_new.pdf)

## 6.11 Hipnótico-sedantes

### **Paula Fonnegra Uribe**

Médica Cirujano Universidad Del Bosque  
Especialista Toxicología Clínica Universidad Del Rosario  
Toxicóloga Clínica CLINICOS IPS  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–

### **Camilo Rojas**

Médico Cirujano Universidad Nacional  
Especialista Toxicología Clínica Universidad Del Rosario  
Toxicólogo Clínico CLINICOS IPS  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –

### **Luis Carlos Rojas**

Médico Cirujano Universidad del Rosario  
Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–

### **Jair Antonio Ruiz Garzón**

Médico Cirujano Universidad del Rosario  
Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–

## Generalidades

Los hipnóticos-sedantes son xenobióticos que disminuyen la excitabilidad (efecto sedante) e inducen el sueño (efecto de hipnosis)<sup>1</sup>. Se ha descrito la sobredosis por hipnótico-sedantes desde la introducción de las preparaciones de Bramido en 1853<sup>1</sup>.

Los barbitúricos fueron introducidos en 1903 y dominaron el mercado hasta la primera mitad del siglo XX estando relacionados con la mayoría de intentos de suicidio; para 1960 son introducidas al mercado las benzodiacepinas reemplazando rápidamente el uso común de los barbitúricos. Recientemente se han introducido nuevos hipnóticos como zolpidem, zopiclona, eszopiclona y zaleplon, empleados principalmente para el manejo del trastorno de sueño<sup>1,2</sup>.

En Colombia las intoxicaciones por medicamentos aumentaron un 15% entre 2009 y 2010, para esa misma fecha representaron el 27,44% de las intoxicaciones relacionadas con medicamentos, siendo la exposición suicida la primera causa de notificación y en segundo lugar la exposición accidental<sup>3</sup>. Así mismo son las sustancias mas empleadas como drogas que facilitan la comisión de delitos en nuestro país, notificándose que hasta un 27% corresponde a benzodiacepinas<sup>4</sup>. En el año 2013 la clase de medicamentos más frecuentemente notificados en los eventos de intoxicaciones fueron los fármacos que ejercen su acción en el Sistema Nervioso Central con 40.87% (3.709 casos), y en este grupo el primer lugar lo ocupó la categoría denominada Ansiolíticos/Hipnóticos y Sedantes con 33.16% (1.229 casos)<sup>5</sup>.

## Farmacodinamia

La mayoría de hipnóticos tienen agonismo reversible en los receptores GABA<sub>A</sub>, una de las vías principales de neuroinhibición; este receptor está compuesto de cinco subunidades, asociado a un canal de cloro. Al ser activado permite el influjo de iones cloro causando hiperpolarización de la membrana y la inhibición de la transmisión neural<sup>6</sup>. La variación en la afinidad de los diferentes hipnótico-sedantes sobre las distintas subunidades del receptor GABA determina la potencia del efecto hipnótico, sedante o ansiolítico<sup>1</sup>. Caso diferente son los medicamentos con efecto GABA no benzodiazepinas o drogas Z, estas moléculas ejercen su efecto sobre la subunidad alfa del receptor GABA<sup>7</sup>. Así mismo pueden tener efecto sobre otros receptores, como la inhibición de los receptores NMDA por el propofol o los receptores del sistema serotoninérgico por el clonazepam<sup>1-8</sup>.

## Farmacocinética

Un gran número de los hipnótico-sedantes son rápidamente absorbidos por vía gastrointestinal y presentan una fase de redistribución a otros tejidos especialmente a tejido graso, particularmente los barbitúricos y algunas benzodiazepinas (diazepam, midazolam). En su mayoría son metabolizados por el hígado<sup>9</sup>. Las características farmacocinéticas de los diferentes hipnóticos sedantes se encuentra en la tabla N° 58.

**Tabla N° 58. Farmacocinética de hipnótico-sedantes**

	T <sub>1/2</sub> min	Unión a proteínas	V <sub>d</sub>	Metabolito activo
<b>Benzodiazepinas</b>				
Alprazolam	10 a 14	80	0.8	No
Clonazepam	18 a 50	85.4	No claro	Si
Diazepam	20 a 70	98.7	1.1	Si
Flunitrazepam	16 a 35	80	1.9	Si
Flurazepam	2.3	97.2	3.4	Si
Lorazepam	9 a 19	90	1 - 1.3	No
Midazolam	3 a 8	95	0.8-2	Si
<b>No benzodiazepinas con efecto GABA (Drogas Z)</b>				
Eszopiclone	6	55	1.3	No
Zaleplon	1	92	0.54	No
Zolpidem	1.7	92	0.5	No

	$T_{1/2}$ min	Unión a proteínas	$V_d$	Metabolito activo
<b>Barbitúricos</b>				
Amobarbital	8 a 42	No claro	No claro	No claro
Butarbital	34 a 42	No claro	No claro	No claro
Pentobarbital	15 a 48	45 – 70	0.5	No claro
Fenobarbital	80 a 120	50	0.5	No
Primidona	3.3 a 22	19	No claro	Si
Tiopental	6 a 46	72 – 86	1.4 - 6.7	No claro
<b>Otros</b>				
Hidrato de Cloral	4 - 9.5	35 – 40	0.6 - 1.6	Si
Etomidato	2.9 - 5.3	47 – 59	2.7	No claro
Propofol	4-23	98	2	No

Abreviaturas:  $T_{1/2}$ : Vida media  $V_d$ : Volumen de distribución.  
Tomado de: Lee DC. Sedative-Hypnotics. In: Robert Hoffman, Mary Ann Howland, Neal Lewin, Lewis Nelson LG, editor. Goldfrank's Toxicologic Emergencies,. 10th Editi. McGraw-Hill Professional Publishing; 2014.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son de inicio rápido por vía endovenosa y tardan aproximadamente 30min por vía oral. Los síntomas más comunes se resumen en la tabla N° 59.

Generalmente con dosis bajas se presenta alteración en el habla, ataxia e incoordinación, con dosis mayores el paciente se encuentra comatoso pero con signos vitales relativamente normales<sup>1</sup>.

En el examen físico pueden encontrarse algunos hallazgos característicos del hipnótico-sedante causante de la toxicidad. La hipotermia por ejemplo, se describe con la mayoría de estos, sin embargo, es más marcada con los barbitúricos presentándose hasta en el 38% de los casos<sup>10,11</sup>. También es frecuente la aparición de lesiones bullosas en piel también conocidas como "Ampollas Barbitúricas", las cuales desaparecen a la digitopresión<sup>12</sup>.

Medicamentos como el hidrato de cloral se han asociado con la aparición de arritmias cardíacas<sup>13</sup>. Las drogas Z presentan sintomatología similar a los otros hipnótico-sedantes sin embargo se han reportado manifestaciones como agitación, alucinaciones, psicosis y cardiotoxicidad<sup>7</sup>.

**Tabla N° 59. Manifestaciones clínicas**

<b>SNC</b>	
Incoordinación	Nistagmus
Depresión respiratoria	Alteración del habla
Coma	Amnesia anterógrada
<b>Neuromusculares</b>	
Ataxia	Hipotonía
<b>Cardiovasculares</b>	
Inotropismo Negativo	Cronotropismo Negativo
Hipotensión	
<b>Respiratorias</b>	
Disminución de la frecuencia	
<b>Gastrointestinal</b>	
Nauseas	Emesis
Incontinencia (inusual)	

Tomado de: Restrepo AM. Intoxicación por sedantes-hipnóticos topois benzodiazepinas y barbitúricos. In: Peña LM, Arroyave CL, Aristizábal JJ. UEG, editor. Fundamentos de Medicina Toxicología Clínica. 1ª. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas CIB; 2010. p. 273-95.

## Pruebas diagnósticas

En el paciente con alteración del estado de conciencia en el Servicio de Urgencias, la necesidad de solicitar paraclínicos se limita a su empleo como una herramienta que permite excluir alteraciones metabólicas (hipoglicemia, alteraciones electrolíticas, uremia, neuroinfección)<sup>1</sup>. El uso de pruebas de detección de benzodiazepinas no resulta de utilidad debido a las reacciones cruzadas de los diferentes miembros de esta familia, que no permiten la identificación de manera adecuada<sup>15</sup>. Sin embargo la confirmación de la presencia de fenobarbital puede ser de utilidad, debido a que dentro del manejo de esta intoxicación es útil el uso de múltiples dosis de carbón activado<sup>16</sup>. Si bien la determinación cuantitativa de barbitúricos de corta acción ha demostrado tener una relación lineal con la severidad de las manifestaciones clínicas<sup>11</sup>, esta prueba puede no estar disponible con facilidad; por lo cual no se debe retrasar la atención del paciente hasta tener la concentración plasmática del barbitúrico.

## Tratamiento

La muerte secundaria a intoxicación por hipnótico-sedantes es el resultado del paro cardiorrespiratorio. Por esto es importante vigilar y mantener la vía aérea

mediante el uso de oxígeno suplementario, soporte ventilatorio y prevención de la aspiración; sin perder de vista el estado hemodinámico del paciente. Con un adecuado soporte, muy probablemente se recuperará<sup>1</sup>.

El uso de las medidas para disminuir la absorción debe evaluarse con cautela en cada paciente. El uso del carbón activado siempre debe ser comparado con el riesgo de broncoaspiración teniendo en cuenta el estado mental, sobre todo si la sustancia requiere dosis repetidas de carbón activado<sup>17</sup>, como es el caso de la intoxicación por fenobarbital, ya que esta técnica permite incrementar la eliminación entre un 50 a 80%<sup>1-16</sup>.

Otra estrategia en el manejo de la intoxicación por barbitúricos especialmente aquellos con vida media larga como fenobarbital, es el empleo de la alcalinización de la orina, debido a su pK bajo, esta se realiza con bicarbonato de sodio con el fin de lograr un pH urinario entre 7.5-8 incrementando la eliminación entre 5 a 10 veces; sin embargo la utilidad como monoterapia es discutida por lo cual se recomienda su empleo en combinación con las dosis repetidas de carbón activado<sup>1,19,20</sup>.

No existe antídoto específico para todos los hipnóticos-sedantes. Sin embargo el **Flumazenil**, un fármaco antagonista competitivo de la benzodiazepinas, genera reversión rápida del efecto sedante<sup>21,22</sup>; se ha demostrado su utilidad en la reversión de la sedación por las drogas Z<sup>23,24,25,26</sup>.

Dosis recomendadas: Bolo inicial de 0.2 mg intravenosos, si no hay respuesta suministrar 0.3 mg con intervalos entre 30 segundos y 1 minuto, titular hasta un máximo de 5 mg en adultos. En pacientes adictos a las benzodiazepinas o con sospecha se debe titular la dosis (ver capítulo de Antídotos).

No obstante, su empleo se asocia con el desarrollo de convulsiones y arritmias cardíacas, especialmente en pacientes que presentan intoxicación concomitante con otros medicamentos o sustancia psicoactivas como la cocaína o las anfetaminas, por lo tanto no se recomienda su uso rutinario en el servicio de urgencias ya que nunca existirá completa certeza de la historia clínica del paciente<sup>27,28,29,22</sup>.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

## Recomendaciones uso terapia extracorpórea

Los diferentes reportes de caso soportan la utilidad de distintas terapias extracorpóreas en las intoxicaciones por barbitúricos<sup>16,30</sup>. Se recomienda el uso de terapia extracorpórea en intoxicación por barbitúricos de acción prolongada (Fenobarbital)<sup>31</sup>.

**Tabla N<sup>o</sup>. 60. Indicaciones terapia extracorpórea**

---

En presencia de coma prolongado

---

En presencia de choque posterior a resucitación con líquidos

---

Si la toxicidad persiste posterior a múltiples dosis de carbón activado

---

En presencia de depresión respiratoria que requiere ventilación mecánica

---

Si los niveles plasmáticos de barbitúricos persisten elevados posterior al uso de múltiples dosis de carbón activado

---

Tomado de: Mactier R, Lalibert M, Mardini J, Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for barbiturate poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(3):347–58.

Dentro de la terapia extracorpórea, se recomienda hemodiálisis intermitente como primera elección; la hemoperfusión y terapia de remplazo continuas son modalidades aceptables si no se dispone de hemodiálisis<sup>31</sup>. Se debe continuar con la terapia cuando se logre obtener mejoría clínica del paciente<sup>31</sup>.

## Pronóstico y criterios para ingreso a UCI.

La morbilidad generada por hipnótico-sedantes es mucho más alta en paciente adulto mayor y en aquellos con enfermedad cardíaca, respiratoria o renal previa<sup>32</sup>. Sin embargo, presenta una baja mortalidad, generalmente entre el 0.5 a 2% cuando se realizan las medida de soporte adecuadamente<sup>11,33</sup>. No obstante, estas cifras tienden a aumentar cuando se presenta una intoxicación severa a pesar del manejo con soporte adecuado<sup>34</sup>.

Los criterios de ingreso a UCI son: coma con requerimiento de soporte ventilatorio e hipotensión persistente sin respuesta a inotrópicos o disfunción orgánica<sup>16</sup>.

## Referencias

1. Lee DC. Sedative-Hypnotics. In: Robert Hoffman, Mary Ann Howland, Neal Lewin, Lewis Nelson LG, editor. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*,. 10th Editi. McGraw-Hill Professional Publishing; 2014.



2. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm.* 2013 Sep;28(9):538–48.
3. Urrego Novoa JR, Díaz Rojas JA. Comportamiento de la intoxicación por sustancias químicas , medicamentos y sustancias psicoactivas en Colombia, 2010, reportados en Sivigila. *Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas.* 2012;41(1):99–122.
4. Espinosa I, Isabel Espinosa Espinosa I, Juan Sebastian Sabogal Carmona Químico Farmaceutico D, Codirector William Giovanni Quevedo Buitrago Medico T. Trabajo Final De Maestría Presentado Como Requisito Parcial Para Optar Al Título De Magister Ee Toxicología. Poissonings With Criminal Intention In Bogota DC Reported Information System For Public Heal Surveillance (SIVIGILA) During The Years. 2008.
5. Instituto Nacional de Salud. Informe intoxicaciones por Sustancias Químicas, Colombia 2013, semanas 1-52. 2013.
6. Bank K. Anxiolytics , Sedatives And Hypnotics - Drugs Cochlear ™. *Anaesth Intensive Care Med.* 2014;14(8):2–4.
7. Gunja N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol.* Springer; 2013 Jun 1;9(2):155–62.
8. Hansen TG. Sedative medications outside the operating room and the pharmacology of sedatives. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015 Aug;28(4):446–52.
9. S. John Mihic; R. Adron Harris. Hypnotics and Sedatives. In: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner BCK, editor. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12<sup>a</sup>. McGraw-Hill Publishing; 2011.
10. Ivnitsky JJ, Schäfer T V, Malakhovsky VN, Rejniuk VL. Intermediates of Krebs cycle correct the depression of the whole body oxygen consumption and lethal cooling in barbiturate poisoning in rat. *Toxicology.* 2004 Oct 1;202(3):165–72.
11. McCarron MM, Schulze BW, Walberg CB, Thompson GA, Ansari A. Short-acting barbiturate overdose. Correlation of intoxication score with serum barbiturate concentration. *JAMA.* 1982 Jul 2;248(1):55–61.
12. Rocha J, Pereira T, Ventura F, Pardal F, Brito C. Coma Blisters. *Case Rep Dermatol.* 2009 Jan;1(1):66–70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2895214&tool=>
13. Laurent Y, Wallemacq P, Haufroid V, Renkin J, Liolios A, Hantson P. Electrocardiographic changes with segmental akinesia after chloral hydrate overdose. *J Emerg Med.* 2006 Feb;30(2):179–82.
14. Restrepo AM. Intoxicación por sedantes-hipnoticos topo benzodiacepinas y barbitùricos. In: Lina María Peña, Claudia Lucía Arroyave, José Julián Aristizábal UEG, editor. *Fundamentos de Medicina Toxicología Clínica.* 1<sup>a</sup>. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas CIB; 2010. p. 273–95.

15. Bertol E, Vaiano F, Furlanetto S, Mari F. Cross-reactivities and structure-reactivity relationships of six benzodiazepines to EMIT(®) immunoassay. *J Pharm Biomed Anal.* 2013 Oct;84:168–72.
16. Roberts DM, Buckley NA. Enhanced elimination in acute barbiturate poisoning - a systematic review. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(1):2–12.
17. Amigó M, Nogué S, Miró O. [Use of activated charcoal in acute poisonings: clinical safety and factors associated with adverse reactions in 575 cases]. *Med clínica.* 2010 Jul 17;135(6):243–9.
18. Liisanantti J, Kaukoranta P, Martikainen M, Ala-Kokko T. Aspiration pneumonia following severe self-poisoning. *Resuscitation.* 2003 Jan;56(1):49–53.
19. Mohammed Ebid AH, Abdel-Rahman HM. Pharmacokinetics of phenobarbital during certain enhanced elimination modalities to evaluate their clinical efficacy in management of drug overdose. *Ther Drug Monit.* 2001 Jun;23(3):209–16.
20. Frenia ML, Schauben JL, Wears RL, Karlix JL, Tucker CA, Kunisaki TA. Multiple-dose activated charcoal compared to urinary alkalinization for the enhancement of phenobarbital elimination. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996 Jan;34(2):169–75.
21. Kreshak AA, Cantrell FL, Clark RF, Tomaszewski CA. A poison center's ten-year experience with flumazenil administration to acutely poisoned adults. *J Emerg Med.* 2012 Oct;43(4):677–82.
22. Seger DL. Flumazenil--treatment or toxin. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004 Jan;42(2):209–16.
23. Yang C-C, Deng J-F. Utility of flumazenil in zopiclone overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2008 Nov;46(9):920–1.
24. Cienki JJ, Burkhart KK, Donovan JW. Zopiclone overdose responsive to flumazenil. *Clin Toxicol (Phila).* 2005 Jan;43(5):385–6.
25. Patat A, Naef MM, van Gessel E, Forster A, Dubruc C, Rosenzweig P. Flumazenil antagonizes the central effects of zolpidem, an imidazopyridine hypnotic. *Clin Pharmacol Ther.* 1994 Oct;56(4):430–6.
26. Höjer J, Salmonson H, Sundin P. Zaleplon-induced coma and bluish-green urine: possible antidotal effect by flumazenil. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002 Jan;40(5):571–2.
27. Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication - A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016 Jan;118(1):37–44.
28. Nguyen TT, Troendle M, Cumpston K, Rose SR, Wills BK. Lack of adverse effects from flumazenil administration: an ED observational study. *Am J Emerg Med.* 2015 Nov;33(11):1677–9.
29. Veiraiah A, Dyas J, Cooper G, Routledge PA, Thompson JP. Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. *Emerg Med J.* 2012 Jul;29(7):565–9.

30. Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, Roberts D, Gosselin S, Goldfarb DS, et al. The EXTRIP (EXtracorporeal TReatments In Poisoning) workgroup: guideline methodology. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Apr 9];50(5):403–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22578059>
31. Mactier R, Laliberté M, Mardini J, Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for barbiturate poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):347–58.
32. Setter JG, Maher JF, Schreiner GE. Barbiturate intoxication. Evaluation of therapy including dialysis in a large series selectively referred because of severity. *Arch Intern Med*. 1966 Feb;117(2):224–36.
33. Gelfand MC, Winchester JF, Knepshield JH, Hanson KM, Cohan SL, Strauch BS, et al. Treatment of severe drug overdosage with charcoal hemoperfusion. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1977 Jan;23:599–605.
34. Arieff AI, Friedman EA. Coma following nonnarcotic drug overdosage: management of 208 adult patients. *Am J Med Sci*. 1973 Dec;266(6):405–26.

## 6.12 Paciente con patología mental y consumo de sustancias psicoactivas

**Olga Lucia Melo Trujillo**

*Médica Toxicóloga Clínica*

*Jefe del Programa de Toxicología Clínica-Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)*

**Carlos Rodríguez Angarita**

*Médico Psiquiatra.*

*Jefe División de Salud Mental-Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)*

**Marcela Preciado Correal**

*Médica Residente de Toxicología Clínica*

*Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)*

### Generalidades

La relación entre la enfermedad mental y el consumo de sustancias psicoactivas es una doble vía, que, puede partir de la existencia de un trastorno mental o de personalidad que predispone al sujeto a un elevado riesgo de consumir sustancias psicoactivas, o, de un sujeto con patrón de uso-abuso de sustancias psicoactivas que incrementa su vulnerabilidad a padecer un trastorno mental.

En la atención en salud son frecuentes las consultas de pacientes con uso-abuso de sustancias psicoactivas, bien sea con síntomas secundarias al consumo, o por alteraciones en el comportamiento que afectan la vida laboral, familiar o social del paciente. “Entre 700 mil y 900 mil colombianos tienen hoy una adicción al alcohol o a sustancias psicoactivas, y casi 300 mil de ellos necesitan tratamiento inmediato”<sup>1</sup>.

La etiología de estas alteraciones en el comportamiento puede estar relacionada con patologías psiquiátricas de base que se encuentren activas, o secundario al consumo únicamente. Se debe tener en cuenta que se debe diferenciar entre estas entidades para poder identificar los pacientes con patología dual.

### Definición

Patología dual: se define como patología dual la existencia simultánea de una enfermedad adictiva y una enfermedad psiquiátrica. Es un término de uso en la literatura de habla hispana en tanto que en la literatura anglosajona se habla de diagnóstico dual. No es considerada en las clasificaciones más usadas como CIE-10, DSM-5; aunque es aceptada en la comunidad científica<sup>2</sup>.

Se calcula que más de una tercera parte de las personas con diagnóstico de trastorno mental abusan o dependen de alguna sustancia. El grupo de los pacientes con enfermedad dual es ampliamente heterogéneo y sus comorbilidades están

unidas entre sí en un grado variable de interdependencia y diferentes etapas del curso clínico<sup>3</sup>.

Las personas con enfermedades psiquiátricas mayores como la esquizofrenia y el trastorno afectivo bipolar o alteraciones de la personalidad tales como trastorno de personalidad emocionalmente inestable tipo límite o impulsivo tienen un mayor riesgo de presentar un trastorno por consumo de sustancias que la población general. Sin embargo, se desconocen las causas que incrementan esta comorbilidad<sup>4</sup>.

## Epidemiología

### Trastorno por abuso de sustancias y trastorno afectivos

La relación entre los trastornos de abuso de sustancias y los trastornos afectivos se evalúan en cifras que se describen a continuación:

La mayoría de los estudios tiende corroborar la elevada frecuencia de comorbilidad entre los trastornos afectivos y los trastornos por consumo de sustancias señalada por la Encuesta Nacional de Comorbilidad de Estados Unidos – NCS (10) cuyos datos fueron consolidados en una revisión polaca publicada en 2015<sup>3</sup> (ver **Tabla N° 61**).

En una muestra francesa de pacientes con Trastorno Bipolar y Esquizofrenia hospitalizados se encontró una prevalencia de vida del 25% de uso cualquier sustancia, menor en TAB (20%) que en Esquizofrenia (23,7%). La sustancia más frecuente fue cannabis, seguida de opiáceos y cocaína<sup>5</sup>.

La revisión realizada por Klimkiewicz<sup>3</sup> muestra que los datos epidemiológicos de diferentes estudios y países corroboran de manera consistente que las personas adictas al alcohol sufren más frecuentemente de trastornos: afectivos, de ansiedad, y estrés postraumático.

Esto señala que es un fenómeno frecuente la coexistencia de adicción al alcohol y otros trastornos mentales. El 37% de los pacientes con dependencia al alcohol tiene un trastorno mental.

El NCS mostró una alta comorbilidad de los trastornos de ansiedad con la dependencia al alcohol, el 36,9% de los adictos había sufrido de un trastorno de ansiedad en el último año, siendo el más frecuente de ellos el trastorno de ansiedad generalizada (11,6%).

Los trastornos afectivos ocuparon un segundo lugar con una prevalencia en el último año del 29,2% siendo el más frecuente la depresión (27,9%).

**Tabla N° 61. Prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes abusadores de alcohol y con dependencia al alcohol**

Trastorno	Abuso de alcohol		Dependencia de alcohol	
	Prevalencia anual (%)	OR	Prevalencia anual (%)	OR
Total trastornos afectivos	12.3	1.1	29.2	3.6
Depresión	11.3	1.1	27.9	3.9
Trastorno bipolar	0.3	0.7	1.9	6.3
Total trastornos de ansiedad	29.1	1.7	36.9	2.6
Trastorno de ansiedad generalizada	1.4	0.4	11.6	4.6
Trastorno de pánico	1.3	0.5	3.9	1.7
Trastorno de estrés postraumático	5.6	1.5	7.7	2.2

**OR**- Comparado con la población general.

Fuente: modificado de Klimkiewicz, A., Jakubczyk, A, Kieres-Salomoński, I y Wojnar M. Comorbidity of alcohol dependence with other psychiatric disorders. Part I. Epidemiology of dual diagnosis. Psychiatr. Pol. 2015; 49(2): 265–275.

Cabe resaltar que una persona adicta al alcohol sufre con mayor frecuencia de trastornos afectivos (más de tres veces), trastornos de ansiedad (más de dos veces y media) y trastorno de estrés postraumático (más de dos veces) que la población general<sup>3</sup>.

### **Trastorno por abuso de sustancias y Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDHA)**

El TDAH es el trastorno neuroconductual más frecuente en niños y adolescentes<sup>6</sup>. El estudio del Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos sobre trastornos por uso de cannabis encontró que el 38% de los adolescentes presentaba TDAH<sup>7</sup>.

Una revisión de la literatura realizada en el Hospital General de Massachusetts señala que los niños y adolescentes con TDAH tienen un aumento en el riesgo de padecer varios trastornos por uso de sustancias y un inicio temprano.

### **Trastorno por abuso de sustancias y esquizofrenia**

Las personas que padecen esquizofrenia tienen un riesgo más elevado que la población general de presentar abuso o dependencia de sustancias a lo largo de sus vidas<sup>8</sup>. En un estudio realizado en San Diego (EU) se encontró que la prevalencia de comorbilidad entre esquizofrenia y trastorno por consumo de sustancias a lo largo de la vida en población latina fue la más baja con un 19%, con un riesgo 1,7 veces mayor de tener enfermedad dual en los latinos con inglés como primer idioma que, en los latinos con español como lengua materna<sup>9,10</sup>.

Las sustancias de abuso más frecuentes son nicotina, cafeína, alcohol, cannabinoides y cocaína; las cuales tienen como blanco la neurotransmisión dopaminérgica, glutamatergica y gabaérgica que también están involucradas en la patofisiología de la esquizofrenia<sup>11</sup>.

## Etiología

Mueser y colaboradores<sup>4</sup>, evaluaron críticamente cuatro modelos propuestos para explicar la etiología de la alta comorbilidad entre las enfermedades psiquiátricas mayores (esquizofrenia y trastorno afectivo bipolar) y el trastorno por consumo de sustancias. La etiología de estos trastornos psiquiátricos mayores tiene una influencia social mínima.

### 1. Modelo de los factores comunes.

Postula que la comorbilidad es debida a vulnerabilidades compartidas entre ambos trastornos. Examinaron factores genéticos, el trastorno antisocial de la personalidad, la condición socioeconómica y el funcionamiento cognoscitivo.

El trastorno antisocial de la personalidad mostró la evidencia más fuerte como factor contribuyente al incremento de la tasa de comorbilidad entre las enfermedades psiquiátricas mayores y el trastorno por consumo de sustancias.

### 2. Modelo del consumo de sustancias secundario.

Comprende dos tipos: modelos de factores de riesgos psicosociales (modelo de la automedicación, modelo de alivio de la disforia, modelo de múltiples riesgos) y Modelo de la hipersensibilidad. Este último, es el modelo que mostró más fuerte evidencia en los estudios realizados. Propone que la vulnerabilidad biológica de los trastornos psiquiátricos mayores resulta en una alta sensibilidad a pequeñas cantidades de alcohol o sustancias psicoactivas y esto conduce al trastorno por abuso de sustancias.

El soporte para el modelo de la automedicación es mínimo, pero la acumulación de múltiples factores de riesgo para enfermedad mental, incluyendo la disforia, puede aumentar el riesgo de que se presente un trastorno por abuso de sustancias.

### 3. Modelo de enfermedad psiquiátrica secundaria.

Propone que el trastorno por uso de sustancias puede conducir a la aparición de un trastorno psiquiátrico mayor. Se apoya en los efectos

psico-miméticos de las anfetaminas, los alucinógenos y la marihuana. Al momento no existe evidencia suficiente que apoye este modelo. Podría ser que una droga de abuso precipite la aparición de un trastorno psiquiátrico en individuos susceptibles, pero no es posible saber si el trastorno iba a presentarse más tarde en ausencia de consumo.

#### 4. Modelos bidireccionales.

Estos modelos sugieren que la interacción continua entre trastornos psiquiátricos mayores y trastorno por consumos de sustancias incrementan las tasas de comorbilidad. El trastorno por consumo de sustancias puede disparar la aparición de un trastorno psiquiátrico mayor en un individuo biológicamente vulnerable, y el trastorno se mantiene porque el consumo de sustancias continúa debido a creencias, expectativas y motivaciones socialmente aprendidas. Desafortunadamente estos modelos teóricos no han sido probados sistemáticamente.

### Manifestaciones clínicas

Estas dependen del trastorno primario ya sea por patología psiquiátrica o por la enfermedad adictiva además del trastorno que predomine en el momento de la valoración.

#### **Manifestaciones patognomónicas de los trastornos psiquiátricos frecuentemente asociados:**

Esquizofrenia: hay una distorsión en el pensamiento, la forma en que perciben el mundo y las emociones, con pérdida de contacto con la realidad y pueden tener alucinaciones tanto visuales como auditivas.

Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDHA): se caracterizan por hiperactividad e impulsividad durante la etapa escolar, la evolución de los síntomas es dependiente de la sintomatología en la infancia, estos tienden a disminuir en la adolescencia, sin embargo si persisten pueden presentarse como déficit de atención en la edad adulta.

Trastorno bipolar: se caracteriza por cambios abruptos entre depresión, irritabilidad, malhumor, excitación o euforia, habla muy rápida con cambios de tema de conversación, pérdida o exceso de energía, pérdida de apetito y/o peso, alteraciones del sueño, falta de cuidado personal, aislamiento de la familia o los amigos o socialización excesiva, sentimientos de culpa, desesperanza, de que nada merece la pena, o ideas exageradas sobre uno mismo o sobre sus habilidades, conductas descuidadas, gasto excesivo de dinero, promiscuidad



sexual, ideas, creencias o experiencias raras, preocupaciones con la muerte, intentos suicida entre otros.

Todas estas características se pueden ver exaltadas, modificadas por el consumo de sustancias, ya que puede llevar a presentar de diferentes formas estos trastornos por lo que es importante que la persona cese el consumo para poder evaluarlo de forma continua y así realizar el diagnóstico diferencial.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la patología dual, no debe tener un orden específico, esta se diagnostica identificando el trastorno psicopatológico, o la enfermedad adictiva en primer lugar, es un diagnóstico bidireccional que se pueden resumir en tres escenarios, no excluyentes:

- El abuso de sustancias puede causar en los pacientes con farmacodependencia exacerbación de uno o más síntomas de otra enfermedad mental, como sucede con el mayor riesgo de psicosis en los pacientes consumidores de cannabinoides.
- Las distintas manifestaciones de la enfermedad mental, incluso subclínicas, induce al abuso/dependencia de sustancias como una forma de automanejo que toman los pacientes con diferentes finalidades como ausentarse de su realidad, o intentar disminuir los síntomas psiquiátricos como alucinaciones auditivas.
- Los síntomas de la patología dual pueden originarse en factores y sustratos cerebrales comunes, como vulnerabilidad genética, está en estudio la predisposición genética que tienen los individuos a padecer tanto las patologías psiquiátricas y la enfermedad adictiva, la epigenética es la encargada de seguir valorando los diferentes factores ambientales que inducen estas, también se encuentran descritos los traumas infantiles precoces y déficit en circuitos y sistemas cerebrales implicados en ambas alteraciones<sup>12</sup>.

El diagnóstico de la Patología Dual debe ser bidireccional, teniendo en cuenta la existencia habitual de dos redes de tratamiento, que tratan "dos enfermedades", pero un único enfermo. En la red de salud mental debe pensarse y por tanto explorar la presencia de abuso/dependencia de sustancias en todas las patologías que demandan tratamiento, incluyendo las drogas integradas en nuestra cultura, como las xantinas (caféina-colas), tabaco, alcohol e hipnosedantes y analgésicos.

En la red de adicciones debe explorarse el efecto de las sustancias sobre el sujeto y su vinculación a otros trastornos psicopatológicos, que en caso de dependencia es muy probable. Esto posibilitará un diagnóstico integral, que evitará dejar a un número significativo de los pacientes sin la posibilidad de un tratamiento adecuado.

*"Recordemos a modo de ejemplo que en diferentes publicaciones del estudio epidemiológico NESARC, el trastorno por ansiedad generalizada presenta un 50% de comorbilidad con uso de sustancias y que el trastorno por ansiedad social (fobia social), la mitad de los cuales sufren patología dual, el uso de alcohol precede al diagnóstico de la patología dual al alcohol en un 80% de los casos. Los trastornos psiquiátricos que pueden ser objeto del diagnóstico de patología dual son los siguientes:*

- *Esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos y relacionados.*
- *Trastornos por internalización, en el que podemos incluir las diferentes categorías de trastornos ansiosos, trastorno por estrés post-traumático y los trastornos afectivos (depresión, bipolares).*
- *Trastornos por externalización como el TDAH, y el Trastorno Antisocial de la Personalidad (incluyendo la psicopatía).*
- *Trastornos de personalidad; tales como trastornos límites y de tipo impulsivos, el trastorno evitativo de la personalidad, personalidad esquizotípica entre los de internalización y el trastorno límite de la personalidad con características de internalización y externalización"<sup>12</sup>.*

## Diagnóstico diferencial

Al tener una patología dual, lo que se debe diferenciar son los casos en que la enfermedad tiene como base algún trastorno psiquiátrico y posteriormente inicia con el consumo de sustancias psicoactivas, o contrario a esto que se presenten conductas alteradas inducidas por sustancias, en este último se debe tener en cuenta el inicio del cuadro clínico, la evolución y otros factores que puedan influir en esta (ver **Tabla N° 62**).

En primer lugar, se debe diferenciar el tiempo transcurrido entre el consumo de una sustancia y el inicio o persistencia del cuadro, para hacer una diferencia de la etiología. Si los síntomas como el cambio de comportamiento, alucinaciones, se presenta primero que el uso de sustancias psicoactivas aún percibidas como episodios de corta duración, lo que con mayor probabilidad indica es que se trate de un trastorno psiquiátrico primario, el cual puede estar potenciado o predisponer a la enfermedad adictiva.

Al preceder el uso de sustancias psicoactivas los primeros síntomas son variables, depende si la persona tiene tolerancia, dependencia o predisposición genética para la sustancia o padecer una enfermedad psiquiátrica.

Al iniciar primero el uso de sustancias psicoactivas y luego se da el inicio de la sintomatología, se considera que posiblemente el trastorno sea inducido por sustancias. Hay sustancias que tienen estrecha relación con episodios psicóticos, como es el consumo de cannabinoides, y alcohol<sup>13</sup>. Si no hay una clara temporalidad entre estas se debe tener en cuenta otras posibles causas de estas.

Los pacientes con patología mental tienen asociado un consumo de sustancias, esto podría exacerbar los episodios psicóticos en personas que tengan esta predisposición. Se han evidenciado diferentes interacciones dando el diagnóstico de psicosis tóxica.

Las relaciones que se evidencian entre el consumo de sustancias y el cuadro psicótico son:

- Intoxicación que simula una psicosis funcional: Son psicosis que se presentan por efectos farmacocinéticas directos de la sustancia. Su duración es dependiente de su eliminación y semivida la cual es prolongada en algunas sustancias; Como puede suceder con los cannabinoides, inhalantes, éxtasis y LSD.
- Inducción de recaídas en psicosis funcionales: Las psicosis se pueden presentar en repetidas ocasiones por el consumo de sustancias, o presentarse por primera vez secundario al consumo de éstas.
- Psicosis inducidas por sustancias psicoactivas: Episodios de agitación que duran la vida media de la sustancia, la evolución y pronóstico diferentes. Como por ejemplo las alucinaciones inducidas por alcohol y los flashbacks del LSD y de los cannabinoides.
- Cuadros de abstinencia. La abstinencia a cualquier sustancia psicoactiva genera cambios de comportamiento, se puede presentar delirium en la abstinencia por alcohol, barbitúricos y benzodiacepinas o por el consumo de barbitúricos.
- Depresión post-intoxicación, o ataques de pánico.

## Tabla N° 62.

Tabla 1. Criterios DSM-IV-TR para el diagnóstico de trastorno psicótico inducido por sustancias.

<p><b>A. Alucinaciones o ideas delirantes.</b> <i>Nota: No incluir las alucinaciones si el sujeto es consciente de que son provocadas por la sustancias.</i></p> <p><b>B. A partir de la historia clínica, la exploración física o los exámenes de laboratorio hay pruebas de 1) o 2):</b> 1) Los síntomas del Criterio A aparecen durante o en el mes siguiente a una intoxicación por o abstinencia de sustancias. 2) El consumo de un medicamento está etiologicamente relacionado con la alteración.</p> <p><b>C. La alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno psicótico no inducido por sustancias.</b> Las pruebas de que los síntomas no son atribuibles a un trastorno psicótico no inducido por sustancias pueden ser las siguientes: los síntomas preceden al inicio del consumo de la sustancia (o al consumo del medicamento); los síntomas persisten durante un periodo sustancial de tiempo (p. ej., alrededor de 1 mes) tras la abstinencia aguda o la intoxicación grave, o son claramente excesivos en relación con lo que cabría esperar por el tipo o la cantidad de la sustancia utilizada o la duración de su uso, o hay otros datos que sugieren la existencia de un trastorno psicótico no inducido por sustancias (p. ej., una historia de episodios recidivantes no relacionados con sustancias).</p> <p><b>D. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirium.</b> <i>Nota: Debe realizarse este diagnóstico en lugar del diagnóstico de intoxicación por sustancias o abstinencia de sustancia únicamente si los síntomas son excesivos en relación con los habitualmente asociados al síndrome de intoxicación o abstinencia y cuando los síntomas son de suficiente gravedad como para merecer atención clínica independiente.</i></p> <p><b>Especificar Sustancia.</b> Alcohol, Anfetaminas, Cocaína, Alucinógenos, Inhalantes, Opioides, Fenciclidina o similares, Hipnosedantes, Otras o Desconocida.</p> <p><b>Especificar</b> Con ideas delirantes/Con alucinaciones/Inicio durante la Intoxicación/Inicio durante la Abstinencia</p>
---

Fuente: Tomado de manual de trastornos adictivos. 2da Edición. Bobber. Página 123.

## Tratamiento

Al tener un paciente con enfermedad dual, que pueda entrar en agitación psicomotora, en todos los casos se indica:

### Preparación del lugar

- Retirar objetos potencialmente lesivos (armas, sillas, atriles, pisapapeles).
- Retirar otros pacientes, familiares o al público.
- Evitar sobre estimulación del paciente: apagando la televisión, radio u otros aparatos ruidosos, o luces muy brillantes. Evitar curiosos.
- Solicitar el apoyo de más personas (necesarias en caso de que llegue a utilizarse la inmovilización mecánica)<sup>14</sup>.

## Comunicación<sup>1</sup>

Establecer comunicación verbal en forma clara, calmada y repetitiva, identificarse ante el paciente, explicar la labor del equipo terapéutico y buscar de parte de él cooperación.

Preguntarle qué está sucediendo, orientar la situación de manera que no se haga daño ni dañe a otros con su comportamiento. Debe usarse lenguaje pre-verbal no agresivo, permitirle expresar sus necesidades o deseos, hacerle sentir apoyado y no enfrentado, ofrecerle agua o algo de comer en envase plástico puede ayudar<sup>14</sup>.

## Recomendaciones

Para facilitar un lenguaje pre-verbal tranquilizador ante un paciente agitado son:

- No dar la espalda al paciente.
- Mantener las manos a la vista del paciente.
- Tono de voz tranquilo.
- Evitar movimientos bruscos<sup>14</sup>.

## Definir si hay inminencia de agresividad, teniendo en cuenta lo siguiente:

Predictores de agresividad en el paciente:

- Acción violenta reciente (predictor más confiable).
- Alucinaciones auditivas de ordenanza o comando.
- Lenguaje pre-verbal agresivo.
- Aumento de la tensión muscular.
- Postura tensa hacia delante.
- Puños cerrados.
- Mirada directa fija.
- Portar un arma o elemento contundente.

Si el paciente presenta todos los predictores de severidad y el manejo con las recomendaciones iniciales no funciona se indica manejo farmacológico<sup>14</sup>.

## Intervención

### Contención terapéutica

La contención terapéutica consistente en un diálogo enfocado a tranquilizar, y que el paciente tome autocontrol, realizado idealmente por personal capacitado, se realiza en el caso de que no haya inminencia de agresividad. La mayoría

de los pacientes agitados, especialmente aquellos con enfermedad mental, dirigen sus agresiones de manera exclusiva contra sus familiares, motivados por situaciones vivenciales; al abordar adecuadamente estas situaciones pueden lograrse una contención verbal evitando progresión a la violencia física o verbal.

La intervención psicoterapéutica en pacientes agitados debe tener como objetivo, conocer y comprender las motivaciones de los comportamientos agresivos; para ello es importante expresar al paciente que el motivo de la presencia del equipo terapéutico, aclarar la intención del equipo de prestarle ayuda y que para ello necesitan su colaboración; que no se van a adelantar acciones que le dañen o le lesionen y que es importante que hable de sus cambios y situaciones relacionadas con éstos.

Si el paciente prefiere se hace entrevista a solas, en ausencia de los familiares; para ello se debe asegurar la escena con las precauciones descritas previamente.

Se recomienda primero tranquilizar y despertar confianza, asumir actitud de sumisión, escucha, y permitir que el paciente relate su historia y sus intereses, escucharlo atentamente lo que dice con el fin de establecer puntos de comunicación<sup>14</sup>.

La actitud del prestador de salud, debe ser de comprensión y contención, buscando generar alianza con el paciente, pero a la vez debe ser firme en términos de mostrar al intervenido que quien tiene el control de la situación es el equipo terapéutico y que es posible negociar algunas cosas, pero otras no. Es necesario definir si se trata de un paciente con antecedente de enfermedad psiquiátrica, y la hostilidad no es debida a razones situacionales que pueden ser válidas, por ejemplo, insatisfacción con el servicio, quejas en el trato, discusiones familiares, entre otras.

Se recomienda durante el procedimiento explicar las medidas tomadas en cada paso, haciendo énfasis en la seguridad y salud del paciente o terceros, no tener una actitud amenazante, validar la queja del paciente y si se requiere abordarlo en grupo<sup>14</sup>.

### **Inmovilización mecánica**

En caso de que el paciente presente agitación psicomotora franca, debe realizarse la inmovilización mecánica, es un procedimiento físico-mecánico para limitar los movimientos de una persona para evitar daño a sí mismo, a otras personas o a objetos, puede realizarse con inmovilizadores para cada extremidad y tórax, o con sabanas. No debe insistirse en razonar con el paciente si hay inminencia de agresividad.

Para efectuar el procedimiento se necesita mínimo de seis personas. Corresponden al equipo de enfermería y seguridad de la institución. Se requiere uso de guantes, tapabocas.

Cada uno de los integrantes del equipo sujetará una extremidad, la quinta persona se encargará de la cabeza y la sexta aplicará la medicación. Como puntos de apoyo deben usarse los codos y muñecas para miembros superiores, rodilla y cuello del pie para los inferiores.

Luego el paciente se colocará en una camilla o en el suelo, en decúbito supino, con las extremidades en extensión, es vital que durante todo el procedimiento el paciente permanezca en posición anatómica, controlando la cabeza para evitar que se golpee. El jefe de enfermería será el encargado de la aplicación de medicamentos.

Los integrantes del equipo terapéutico no deben mostrarse agresivos ni responder a los posibles insultos o provocaciones del paciente. No se deben subir las rodillas sobre las extremidades, el tórax u otra parte del organismo. Finalmente, el paciente debe quedar con sus extremidades en posición anatómica y con la cabecera a 45 grado para prevenir bronco aspiración<sup>14</sup>.

Debe retirarse cualquier elemento que pueda herir al paciente, como aretes, gafas, chapas, entre otros.

Mientras se sujeta al paciente, debe explicársele claramente a éste y a sus familiares:

- Se trata de un procedimiento necesario para evitar que se haga daño o que haga daño.
- Es transitorio hasta su contención.
- Continuamente será evaluado y con monitorización estricta de signos vitales.

Durante el tiempo que continúe inmovilizado el paciente debe verificarse por lo menos cada 20 minutos:

- Colocación y estado de los inmovilizadores y áreas de contacto.
- Signos vitales tras aplicación de medicamentos.
- Perfusión, sensibilidad y movilidad distales.

## **Manejo farmacológico**

El tratamiento de la enfermedad dual debe ser de características multidisciplinarias ya que involucra no sólo al paciente como individuo si no a su entorno en relación

a su familia y comunidad. En los cuadros agudos en los que el paciente se encuentra bajo influencia de alguna sustancia se debe priorizar la estabilidad hemodinámica del paciente seguido de las medidas de contención en el contexto de un paciente agitado, con el fin de velar por la integridad del paciente y del personal de salud con miras de orientar un diagnóstico y manejo preciso, en pacientes con enfermedad dual con base a un trastorno psiquiátrico o bien sea secundario o exacerbado por el uso de sustancias se debe diferenciar el tipo de patología (remitirse al DSM-V) y frente a este plantear un tratamiento.

### Esquizofrenia y trastorno de consumo de sustancias

La mayor efectividad la han mostrado los antipsicóticos atípicos frente al consumo de alcohol, cocaína y cannabinoides como lo son: la clozapina, Olanzapina, Risperidona.

Clozapina ha demostrado ser la más efectiva en la reducción del consumo de alcohol, cannabis y cocaína en pacientes con esquizofrenia<sup>15</sup>. El haloperidol no ha mostrado utilidad en el tratamiento de estos pacientes, por el contrario se ha visto asociado al incremento del consumo de sustancias, tiene muchos efectos adversos como lo son el extrapiradalismo, y la cardiotoxicidad <sup>16</sup>.

La medicación para TDAH si se toma continuamente puede proteger contra el trastorno por uso de sustancias. El primer objetivo del tratamiento deber ser la estabilización del trastorno por uso de sustancias<sup>17</sup>.

### Trastorno afectivo bipolar

En este trastorno independiente de la fase maniaca o depresiva se debe iniciar manejo con moduladores del estado de ánimo como el carbonato de litio con mejor respuesta en pacientes jóvenes con TAB tipo I, en cuanto a los trastornos de personalidad no hay tratamientos farmacológicos precisos pero se ha encontrado que el uso de antipsicóticos atípicos como la olanzapina y risperidona son eficaces para reducir la ansiedad y la hostilidad y los estabilizadores del ánimo como el valproato o la carbamazepina logran ayudar al control de la impulsividad y autoagresión, por el contrario se debe ser cauteloso al hacer uso de benzodiazepinas en estos trastornos de personalidad ya que pueden desencadenar dependencia o efectos paradójicos como delirium secundario.

### Otros manejos

Inhibidores de la IMAO pueden ser de utilidad en estados disfóricos (pero están en desuso). Carbamazepina tiene gran efectividad en control de episodios de impulsividad.



## Criterios de remisión a unidad de salud mental

La hospitalización en unidad de salud mental está indicada siempre que el paciente presente un riesgo alto de realizar intento suicida o de heteroagresividad, pacientes en estado psicótico debe continuar manejo hospitalario, además en paciente con trastornos afectivos con ideas manifiestas de suicidio.

## Referencias bibliográficas

1. El espectador [Internet] Bogotá: German Darío Espejo. [5 Jun 2012; 20 Ene 2017] Disponible en: <http://www.elespectador.com/noticias/politica/adiccion-drogas-sera-considerada-una-enfermedad-de-alto-articulo-351016>
2. [www.patologiadual.es](http://www.patologiadual.es). Sociedad Española de Patología Dual
3. Klimkiewicz, A., Jakubczyk, A., Kieres-Salomoński, I y Wojnar M. Comorbidity of alcohol dependence with other psychiatric disorders. Part I. Epidemiology of dual diagnosis. *Psychiatr. Pol.* 2015; 49(2): 265–275.
4. Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav.* 1998 Nov-Dec;23(6):717-34.
5. Verdoux H, Mury M, Besançon G, Bourgeois M. Comparative study of substance dependence comorbidity in bipolar, schizophrenic and schizoaffective disorders. *Encephale.* 1996 Mar-Apr;22(2):95-101
6. Merikangas KR, et al. Service utilization for lifetime mental disorders in U.S. adolescents: results of the National Comorbidity Survey-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 50(1):32–45
7. Dennis M, et al. The Cannabis Youth Treatment (CYT) Study: main findings from two randomized trials. *J Subst Abus Treat.* 2004; 27(3):197–213.
8. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of Mental Disorders with Alcohol and Other Drug Abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 1990; 264:2511–2518.
9. Montross LP, Barrio C Yamada AM, Lindamer L, Golshan S, Garcia P, et al. Tri-ethnic variations of co-morbid substance and alcohol use disorders in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005; 79:297– 305.
10. Jiménez-Castro L, Raventós-Vorst H, Escamilla M. Esquizofrenia y trastorno en el consumo de sustancias: prevalencia y características sociodemográficas en la población Latina. *Actas Esp Psiquiatr.* 2011; 39(2): 123–130).
11. Thoma P, Daum I. Comorbid substance use disorder in schizophrenia: A selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2013; 67: 367–383).
12. Tomado de manual de trastornos adictivos. Bobes. 2da edición pg. 117-118

13. Nanna Gilliam Toftdahl, Merete Nordentoft, Carsten Hjorthj Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: a nationwide Danish population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*.
14. The Psychopharmacology of Agitation: Consensus Statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychopharmacology Workgroup. Michael P. Wilson, David Pepper, David Feifel, MD, PhD. *Western Journal of Emergency Medicine* Volume XIII, 26 NO. 1: February 2012
15. Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB. Treatment of Substance Abusing Patients with Comorbid Psychiatric Disorders. *Addict Behav*. 2012 January; 37(1): 11–24.
16. Meszaros ZS, Dimmock JA, Ploutz-Snyder RJ et al. Predictors of smoking severity in patients with schizophrenia and alcohol use disorders. *Am. J. Addict*. 2011; 20: 462–467.
17. Zulauf CA, Sprich SE, Safren SA, Wilens TE. The Complicated Relationship Between Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2014 March; 16(3): 436.

## 6.13 Abordaje y manejo de urgencias del paciente intoxicado con sustancias delictivas

**Camilo Andrés Castellanos Moreno**

Médico Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Grupo Nacional de Clínica y Odontología Forenses  
Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses

### Introducción

La administración de drogas que facilitan la perpetración de diversos crímenes como el robo o las violaciones ha ocurrido por siglos y las primeras descripciones de su uso incluyen al alcohol, el hidrato de cloral, los barbitúricos y la escopolamina<sup>1</sup>.

Desde la literatura anglosajona se ha introducido la denominación drogas facilitadoras de crímenes, para dar cuenta de cualquier sustancia con el fin de disminuir la resistencia de las potenciales víctimas del crimen por parte de sus victimarios.

La literatura hispana por su parte se refiere al concepto de Sumisión Química al hecho de la administración de un producto a una persona sin su conocimiento con el fin de provocar una modificación de su grado de vigilia, de su estado de consciencia y de su capacidad de juicio. Esta vulnerabilidad se provoca deliberadamente con el fin de causar a la víctima un perjuicio secundario (robo, firma de documentos y, sobre todo, agresión sexual)<sup>2</sup>.

En ese orden de ideas, se encuentran en la literatura científica términos semejantes como el de *drug facilitated sexual assault* o *date-rape drug*, el cual ha sido definido como cualquier sustancia que es usada con el fin de incapacitar a una víctima potencial de asalto sexual y hacer que sus recuerdos del crimen sean menos precisos y de igual manera no recuerde a su victimario. No obstante, no se ha identificado una única *date-rape drug* debido a la gran cantidad de sustancias que pueden ser utilizadas para este fin.

Adicionalmente, se ha encontrado una fuerte asociación entre el consumo de alcohol y la violencia sexual<sup>3</sup>. En la literatura internacional los estudios sobre delitos sexuales en los cuales se involucra el uso de drogas facilitadoras, muestran que pueden estar presentes hasta en un 69% de los casos, siendo el etanol la sustancia más frecuente<sup>4,5</sup>. Esta sumisión la logran generalmente al administrar tales sustancias en las bebidas o comidas de sus víctimas, de manera desprevenida ya que estas sustancias, en su mayoría, son incoloras, inodoras e insaboras lo que hace que no sean detectadas por las víctimas potenciales<sup>6</sup>.

Para los perpetradores no existe una sustancia ideal. En términos generales, emplean sustancias que cumplan con los siguientes criterios<sup>7</sup>:

- Fácilmente disponibles en el mercado.
- Sencillas de administrar a la víctima dadas sus características organolépticas.
- Rápidamente lleven a la inconsciencia por su rápido inicio de acción.
- Produzcan sedación y amnesia anterógrada.
- No provoquen la muerte de la víctima porque no es su intencionalidad.
- Presenten dificultades en su detección por ser sustancias activas a bajas dosis, por no disponibilidad o dificultades con las pruebas de laboratorio para su análisis.

## Sustancias involucradas<sup>8</sup>

### Alcohol etílico

El alcohol es de lejos, la sustancia más comúnmente relacionada en estos casos<sup>9</sup>. El sistema nervioso central es el principal órgano diana del alcohol etílico. Se ha propuesto que las principales acciones del etanol de forma aguda involucran el aumento de los efectos inhibitorios del ácido- $\gamma$ -aminobutírico (GABA) sobre los receptores GABA<sub>A</sub>, así como el bloqueo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), un subtipo de receptor del neurotransmisor excitatorio glutamato, lo que se traduciría en un efecto sumatorio de depresión no selectiva y generalizada de este sistema<sup>10</sup>. Las manifestaciones clínicas que pueden ser vistas son inhibición de los mecanismos centrales inhibidores de control y excitación neurológica inicial, desinhibición emocional, incoordinación motora (dismetría, adiadococinesia), marcha atáxica, confusión mental, nistagmus, alteración de la convergencia ocular, disartria, amnesia, convulsiones tónico-clónicas, depresión respiratoria y coma<sup>11</sup>.

### Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son medicamentos de amplio uso debido a sus propiedades hipnóticas, sedantes, anticonvulsivantes y relajantes musculares. Todas las benzodiazepinas actúan incrementando la acción del neurotransmisor ácido gama-amino butírico (GABA), estimulando la unión del GABA con los receptores GABA<sub>A</sub> a nivel post-sináptico, estos últimos son canales de cloro regulados por ligando. Esta acción genera que se aumente la frecuencia de apertura de los canales de cloro con el consecuente aumento de la conductancia del mismo con la posterior hiperpolarización neuronal post-sináptica y supresión de la propagación del impulso eléctrico<sup>12</sup>. Los síntomas más comunes suelen ser disartria, ataxia, incoordinación motora, somnolencia, nistagmus, amnesia e hiporreflexia. A medida que aumenta la severidad del cuadro puede encontrarse

confusión, estupor, letargia y coma. Es común encontrar también amnesia retrógrada y anterógrada al evento<sup>13</sup>.

### **Hipnóticos no benzodiazepínicos**

A este grupo de sustancias pertenecen medicamentos como la zopiclona, la eszopiclona y el zolpidem, los cuales poseen estructura química diferente a la de las benzodiazepinas, aunque su mecanismo de acción es a través de los receptores GABA<sub>A</sub><sup>14</sup> y sus manifestaciones clínicas son similares a las de las benzodiazepinas. Debido a su rápido inicio de acción y sus propiedades amnésicas, conducen a pasividad, inhibición de su resistencia y amnesia retrógrada de los eventos que favorecen que sea una sustancia utilizada en estas circunstancias<sup>15</sup>.

### **Barbitúricos**

Este tipo de sustancias pueden producir un amplio rango de efectos depresores del sistema nervioso central que varía desde la sedación leve hasta la anestesia general. Los barbitúricos inhiben vías excitatorias y potencian vías inhibitorias, a través de una disminución de las despolarizaciones glutaminérgicas, aumentando el tono GABA mediante la activación de canales de cloro<sup>16</sup>. Los efectos relacionados con la exposición a este grupo de sustancias consisten en depresión respiratoria, hipotermia, disartria, nistagmus, ataxia, mareo, hipoglicemia y coma. Estos efectos se ven potenciados cuando hay consumo de alcohol u otras sustancias depresoras<sup>16</sup>.

### **Fenotiazinas**

A este grupo farmacológico hacen parte los medicamentos antipsicóticos o neurolepticos. Son agentes utilizados para el manejo de la psicosis o de la agitación psicomotora; sin embargo, algunos derivados fenotiazínicos son usados como antieméticos y antivertiginosos<sup>17</sup>. Hay múltiples órganos involucrados y afectados, siendo el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular los que representan mayor toxicidad y que explican su uso como facilitadoras de crímenes. Dentro de las manifestaciones clínicas hay alteración del estado de consciencia hasta llegar al coma, agitación, confusión, marcha atáxica, disartria, incoordinación motora, convulsiones y extrapiramidalismo (temblores, rigidez muscular, trismus, opistótonos e hipertermia)<sup>18</sup>.

### **Antidepresivos tricíclicos**

Comprenden un grupo de agentes farmacológicos con similar estructura química. Son usados actualmente para el manejo de la depresión mayor, migraña, dolor neuropático, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, insomnio, trastornos de ansiedad, fibromialgia, enuresis y fatiga crónica<sup>19</sup>. Las

manifestaciones clínicas son variadas debido a sus diversos mecanismos de acción, no obstante, la característica más común es la depresión del sistema nervioso central dada por una alteración del estado de consciencia que va desde la somnolencia hasta el coma, también se presenta confusión, desorientación, disartria, ataxia, agitación e incoordinación motora. El tamaño pupilar es variable porque los efectos anticolinérgicos y anti  $\alpha_1$ -adrenérgico en la pupila son opuestos. Puede haber otras alteraciones de tipo cardiovascular y por efecto anticolinérgico puede haber disminución de la sudoración, hipertermia, retención urinaria y sequedad de mucosas<sup>20</sup>.

### **Gama-hidroxitirato, Gama-butirolactona y 1,4-Butanediol**

El gama-hidroxitirato (GHB), la gama-butirolactona (GBL) y el 1,4-butanediol (1,4BD) son sustancias que han emergido como drogas de abuso en Europa<sup>21</sup>. El GHB ha sido usado como droga facilitadora de asalto sexual debido a su capacidad para producir amnesia anterógrada, aumentar la libido y la sugestibilidad de las víctimas<sup>22</sup>. La gama-butirolactona y el 1,4-butanediol, por su parte, son moléculas usadas a nivel industrial y en productos de uso doméstico. Estos se comportan como precursores del GHB ya que una vez son absorbidos en el organismo se metabolizan a GHB por diferentes rutas metabólicas, causando los mismos efectos del GHB<sup>23</sup>. El uso de dichas sustancias en este contexto se da porque causan euforia, relajación, aumento de la sensualidad y desinhibición, pero adicionalmente generan alteraciones en el estado de consciencia, ataxia, disartria, incoordinación motora, disminución de las constantes vitales y amnesia<sup>24</sup>.

### **Ketamina**

La ketamina es un anestésico general de amplio uso derivado de la fenciclidina, que produce una anestesia disociativa a dosis usuales, pero en dosis subanestésicas tiene efectos analgésicos<sup>25</sup>. Sus efectos son mediados a través del receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA). La ketamina es un potente agente hipnótico y analgésico y produce un estado de inconsciencia llamado anestesia disociativa, la cual se caracteriza por un estado de inmovilidad cataleptica de las extremidades, acompañado de una profunda analgesia somática, de pérdida de la capacidad de responder a los estímulos físicos dolorosos, nistagmus, alucinaciones, alteraciones en la conducta motora y amnesia<sup>26</sup>.

### **Escopolamina**

Conocida también como "*burundanga*", es un alcaloide derivado de las plantas de los géneros *Datura sp.*, *Hyoscyamus sp.* y *Brugmansia sp.*<sup>27</sup>. A los 15 minutos posteriores a la ingesta se encuentra en el pico de acción y su vida media es de 121 minutos. Estas características dan cuenta de la dificultad para su detección

debido a su rápida eliminación del organismo, por lo que, en casos de asalto sexual o robo, usualmente al momento del denuncia y toma de muestras, ya ha pasado el tiempo suficiente para que no sea detectada<sup>28</sup>. Las manifestaciones son aquellas del síndrome anticolinérgico como retención urinaria, midriasis, taquicardia, sequedad de piel y mucosas, agitación psicomotora, hipertermia, vasodilatación facial y amnesia<sup>29</sup>.

## Diagnóstico

Este tipo de intoxicación debe sospecharse en todo individuo que llegue al servicio de urgencias con signos y síntomas compatibles con depresión del sistema nervioso central, como confusión, alteración en el estado de alerta de grado variable, amnesia, ataxia, disartria, nistagmus, incoordinación motora y dado que en ocasiones sucede durante situaciones recreativas donde hay consumo de licor, también puede haber aliento alcohólico.

Debe sospecharse también intoxicación delictiva en aquellos sujetos en quienes se les encuentre señales de trauma o de resistencia como equimosis, costras hemáticas o abrasiones en muñecas, así como en aquellos que son traídos por la policía que fueron encontrados deambulando sin rumbo y mal vestidos o inconscientes en la vía pública o en sus respectivos domicilios sin sus pertenencias o documentación<sup>30</sup>.

Si hay disponibilidad de pruebas rápidas, puede tomarse muestra de orina del paciente a fin de dar orientación terapéutica. De igual forma puede tomarse muestra para la medición de la alcoholemia, y según se considere necesario por la condición individual y el contexto del caso, podrá tomarse muestra para glicemia, pruebas de función hepática y renal, electrocardiograma, gases arteriales, pulsioximetría y TAC cerebral<sup>30,31</sup> [ver capítulo de Laboratorio de Toxicología Clínica].

## Diagnósticos diferenciales

- Intoxicación por sustancias psicoactivas (por farmacodependencia)
- Evento cerebrovascular
- Hipoglicemia
- Trauma craneoencefálico
- Trastornos metabólicos
- Trastornos hidroelectrolíticos
- Demencias
- Síndrome de abstinencia

## Tratamiento<sup>13,18,19,21,25,30,31</sup>

Los médicos de los diferentes servicios de urgencias son los primeros en dar asistencia médica a las víctimas de estos eventos delictivos por lo tanto, tienen también el deber, junto con su equipo de trabajo, de dar aviso a las autoridades y de realizar la recolección, embalaje, rotular, preservar y remitir todos aquellos elementos que puedan ser de utilidad a la autoridad judicial para el esclarecimiento de los hechos delictivos (prendas, muestras de sangre y orina) haciendo un adecuado registro en los formatos de cadena de custodia.

1. Suspender la vía oral.
2. Está contraindicada la inducción del vómito.
3. Monitoreo de signos vitales y de su estado neurológico.
4. Mantener una adecuada oxigenación y una vía aérea permeable y tomar las medidas necesarias según la condición clínica del paciente debido al compromiso neurológico, a fin de tener una saturación arterial mayor al 90%.
5. Manejo sintomático de hipotensión, si esta se presenta, con líquidos endovenosos mediante bolos, El manejo de líquidos endovenoso debe hacerse cuidadosamente por el riesgo de edema pulmonar, particularmente en adultos mayores.
6. Dado que los pacientes usualmente llegan varias horas posteriores al evento, no es necesario administrar carbón activado, estaría indicado si el paciente llega dentro de las primeras 2 horas post-evento a dosis de 1g/Kg disuelto en una solución al 25% (4cc por cada gramo de carbón activado), teniendo en cuenta las precauciones para su administración en caso de alteraciones en el estado de consciencia y que no es de utilidad para manejo de la intoxicación alcohólica sino como parte del manejo de otras sustancias.
7. Si se confirma que se le administraron benzodiazepinas, el antídoto es el Flumazenil y puede administrarse si se dispone en la institución. Las indicaciones son depresión respiratoria y depresión neurológica marcada con Glasgow menor de 9. La dosis inicial es de 0.2mg IV para pasar en 1 minuto (0.01mg/kg en niños para pasar en 15 segundos) que se pueden repetir a necesidad, hasta un máximo de 5 mg en adultos y 1 mg en niños. Luego de una dosis, sus efectos inician en 1- 2 minutos y persisten por 1 – 5 horas dependiendo de la dosis y el tipo de benzodiazepina involucrada. El flumazenil está contraindicado en aquellas personas que consumen crónicamente benzodiazepinas, con antecedentes de epilepsia, en intoxicaciones concomitantes con compuestos pro-convulsivantes y arritmogénicos (antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, cocaína, bupropión, entre otros), es importante tener en cuenta estos antecedentes, y usar el medicamento con precaución. Siempre hay que evaluar el riesgo vs el beneficio del uso o no de un antídoto e individualizar el manejo.



- Cabe resaltar que en el paciente con intoxicación delictiva habitualmente se desconocen estos antecedentes por lo que se recomienda usar el flumazenil cuando se tenga certeza de estos últimos. [Ver capítulo de antídotos]
8. En caso de hipotermia realizar calentamiento gradual con medios físicos usando mantas para prevenir la pérdida de calor o líquidos endovenosos tibios, entre otros.
  9. Es necesario un examen físico completo para detectar signos de abuso sexual, en cuyo caso debe procederse con la toma de los exámenes y muestras recomendados en tal caso con la precaución de mantener la cadena de custodia. Igualmente, en casos de abuso sexual se recomienda la profilaxis farmacológica contra embarazo, VIH y otras enfermedades de transmisión sexual. Debe hacerse notificación a la autoridad judicial más cercana de forma obligatoria en estas situaciones.
  10. En caso de hipoglicemia, dar carga de dextrosa de 20-25 g (200-250cc de dextrosa al 10%)
  11. Tratar convulsiones con diazepam IV en dosis de 10mg o 0,3mg/kg.
  12. En caso de agitación manejar con diazepam IV en dosis de 0.1-0.3mg/Kg.
  13. Observar al paciente por un periodo mínimo de 6-8 horas, dar de alta si luego de este tiempo se encuentra consciente. Debe salir de la Institución hospitalaria con familiar o acudiente, a quien se dará las recomendaciones de cuidado.

En caso de complicación del cuadro clínico se debe realizar valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

## Referencias

1. Wells, D. Drug administration and sexual assault: sex in a glass. *SciJustice*, 2001; 41, 197-9
2. Cruz-Landeira, A., Quintela, J., & Rivadulla-López, M. Sumisión química: Epidemiología y claves para su diagnóstico. *Med Clin (Barc)*, 2008; 131, 183-9.
3. Hindmarch, I., Elsohly, M., Gambles, J., & Salamone, S. Forensic urinalysis of drug use in cases of alleged sexual assault. *J Clin Foren Med*, 2001; 8, 197-205.
4. Hurley, M., Parker, H., & Wells, D. The epidemiology of drug facilitated sexual assault. *J Clin Foren Med*, 2006; 13, 181-8
5. Jones, A., Kugelberg, F., Holmgren, A., & Ahlner, J. Occurrence of ethanol and other drugs in blood and urine specimens from female victims of alleged sexual assault. *Forensic Science International*, 2008; 181, 40-6.

6. Maravelia, C., Stafanidou, M., Dona, A., Athanaselis, S., & Spiliopoulou, C. Drug-facilitated sexual assault provoked by the victim's religious. *Am J Forensic Med Pathol*, 2009; 30(4), 384-6
7. Kintz, P., Villain, M., & Cirimele, V. Chemical abuse in elderly: evidence from hair analysis. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2008; 30, 207-11.
8. Goulle, J., & Anger, J. Drug-facilitated robbery or sexual assault. Problems associated with amnesia. *Ther Drug Monit*, 2004; 26, 206-10.
9. Jones, A., Kugelberg, F., Holmgren, A., & Ahlner, J. Occurrence of ethanol and other drugs in blood and urine specimens from female victims of alleged sexual assault. *Forensic Science International*, 2008; 181, 40-6
10. Kraut, J., & Kurtz, I. Toxic Alcohol Ingestions: Clinical features, diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008; 3, 208-25.
11. Yip, L. Ethanol. En R. Hoffman, Goldfrank's. *Manual of Toxicologic Emergencies* (págs. 641-6). New York: McGraw-Hill. 2007.
12. Lee, D. Sedative-Hypnotics. En R. Hoffman, Goldfrank's. *Manual of Toxicologic Emergencies* (págs. 615-22). New York: McGraw-Hill. 2007.
13. Bateman, D. Benzodiazepines. *Medicine*, 2007; 35(11), 598.
14. Charney, D., Mihic, S., & Harris, R. Hipnóticos y sedantes. En L. Brunton, J. Lazo, & K. Parker (Edits.), *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica* (11 ed., págs. 401-28). Mexico DF: Mc Graw-Hill. 2007.
15. Bechtel, L., & Holstege, C. Criminal Poisoning: Drug-Facilitated Sexual Assault. *Emerg Med Clin N Am*, 2007; 25, 499-525.
16. Schwenzer, K., Pearlman, R., & Tsilimidos, M. New fluorescence polarization immunoassays for analysis of barbiturates and benzodiazepines in serum and urine: performance characteristics. *J Anal Toxicol*, 2000; 24(8), 726-32.
17. Juurlink, D. Antipsychotics. En a. e. Hoffman, Goldfrank's. *Manual of toxicologic emergencies* (págs. 583-90). New York: McGraw-Hill. 2007.
18. Bateman, D. Antipsychotic drugs. *Medicine*, 2007; 35(11), 594-5.
19. Agrawal, P., Nadel, E., & Brown, D. Tricyclic Antidepressant Overdose. *The Journal of Emergency Medicine*, 2008; 34(3), 321-25.
20. Woolf, A., & al, e. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology*, 2007; 45, 203-33.
21. Liecht, M., Kunz, I., Greminger, P., Speich, R., & Kupferschmidt, H. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. *Drug and Alcohol Dependence*, 2006; 81, 323-6.
22. Abanades, S., Farré, M., Segura, M., Pichini, S., Barral, D., Pacifici, R., y otros. Gama-hydroxybutyrate (GHB) in humans. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics. *Ann NY Acad Sci*, 2006; 1074, 559-76.
23. McJinney, P., McLaughlin, S., & Palmer, R. Gamma hydroxybutyrate and its congeners. En J. Brent, K. Wallace, K. Burkhart, S. Phillips, & J.

- Donovan, Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient (1a ed.). Elsevier Mosby. 2005.
24. Goodwin, A., Brown, P., Jansen, E., Jakobs, C., Gibson, K., & Weerts, E. Behavioral effects and pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyrate (GHB) precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD) in baboons. *Psychopharmacology*, 2009; 204, 465-76.
  25. Downing, H. Revisión del uso recreacional de la ketamina. *Adicciones*, 2002; 14(2), 177-189.
  26. Quibell, R., Prommer, E., Mihalyo, M., Twycross, R., & Wilcock, A. Ketamine. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2011; 41(3), 640-649.
  27. Sherman, S., Atri, A., Hasselmo, M., & Howard, M. Scopolamine Impairs Human Recognition Memory: Data and Modeling. *Behavioral Neuroscience*, 2003; 117(3), 526-39.
  28. Stetina, P., Madai, B., Kulemann, V., Kirch, W., & Joukhadar, C. Pharmacokinetics of scopolamine in serum and subcutaneous adipose tissue in healthy volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2005; 43(3), 134-9.
  29. Saiz, J., Mai, T., López, M., Bartolomé, C., Hauser, P., & García-Ruiz, C. Rapid determination of scopolamine in evidence of recreational and predatory use. *Science and Justice*, 2013; 53, 409-14.
  30. Bernard, M. Current Clinical Aspects of Drug-Facilitated Sexual Assaults in Sexually Abused Victims Examined in a Forensic Emergency Unit. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2008; 30: 218-224.
  31. Convenio Secretaría Distrital de Salud – Fondo de Población de Naciones Unidas, UNFPA. Protocolo para el abordaje integral de la violencia sexual desde el Sector Salud. 1ª edición. Bogotá, Colombia. 2008.





7

## **Tóxicos industriales y domésticos**



## 7.1 Cianuro

### **Jorge Alonso Marín Cárdenas**

*Médico especialista en Toxicología Clínica  
Toxicólogo clínico Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Toxicólogo clínico Laboratorio de Toxicología Secretaría de Movilidad de Medellín  
Docente de Farmacología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín  
Docente de Farmacología y toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación universitaria Remington, Medellín  
Presidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –*

### **Fabio de Jesús Alzate García**

*Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia  
Especialista en Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia  
Toxicólogo Clínico Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Toxicólogo clínico Laboratorio de Toxicología Secretaría de Movilidad de Medellín  
Miembro de la Junta directiva de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana-ATCC-*

### **Gabriel Jaime Restrepo Chavarriaga**

*Médico Residente de primer año de la especialización en Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

## Generalidades

La estructura molecular del cianuro corresponde a un carbono triple unido a un nitrógeno que puede unirse a otros compuestos, lo que se asocia a las diferentes formas de presentación como sal o como gas<sup>1, 2,3</sup>.

El cianuro es un químico altamente reactivo, de acción rápida y con una alta toxicidad, lo que ha llevado a que sea utilizado con frecuencia con fines homicidas o incluso suicidas, aunque la principal causa de intoxicación en la actualidad es accidental<sup>1, 2, 3</sup>.

Las características tóxicas de la sustancia han llevado a un uso controlado de esta, más en la actualidad debido al éxito de la lixiviación química en metalurgia de metales pesados y al desarrollo de la química aplicada que ha creado compuestos que dentro de sus componentes tienen esta sustancia, los cuales se han vuelto supremamente útiles en la vida diaria, y que normalmente tienen una escasa posibilidad de generar algún tipo de toxicidad, pero que al ser expuestos a procesos de combustión tienen la posibilidad de producir gases altamente tóxicos a base de cianuro, lo que los hace potencialmente mortales tras la exposición, lo cual se ha visto en lagunas de las últimas grandes catástrofes ambientales<sup>4,5, 6</sup>.

El cianuro se puede encontrar en diferentes ámbitos, en el sector industrial, en incendios, en alimentos que contienen glucósidos cianógenos como la

amigdalina, glucósido que libera cianuro durante el proceso de digestión, dentro de ellos se encuentran las semillas de sandía, durazno, manzanas e incluso la raíz de cassava o casaba (*Manihot esculenta*)<sup>2</sup>.

La inhalación de humo de los incendios estructurales es la causa más común de envenenamiento por cianuro en los países desarrollados<sup>3</sup>. Materiales tales como la lana, seda, y polímeros sintéticos pueden producir gas de cianuro cuando se exponen a altas temperaturas durante la descomposición térmica y ser fuentes potenciales de intoxicación<sup>3</sup>.

Los nitrilos son una forma de cianuro que se encuentra en solventes y removedores de pegamento, siendo el aceto nitrilo y propio nitrilo los nitrilos más comúnmente encontrados. El aceto nitrilo es el ingrediente activo en removedores de uñas artificiales y se ha relacionado con casos de toxicidad por cianuro<sup>6</sup>.

Otras fuentes de intoxicación posibles son las asociadas a la atención médica, como ocurre tras la administración del nitroprusiato de sodio intravenoso, el cual puede producir tiocianatos, lo cual ocurre con mayor frecuencia en pacientes que cursen con compromiso en la función renal y con administración del medicamento por tiempo prolongado, incluso si esta es mayor a dos días<sup>7</sup>.

Se estima que un adulto puede desintoxicar 50 mg de nitroprusiato de sodio, pero las tasas de infusión mayores a 2 g/kg /min puede dar lugar a la acumulación de cianuro lo que se ha asociado a manifestaciones tóxicas por esta sustancia<sup>7</sup>.

## Toxicocinética

El cianuro puede ser absorbido por todas las vías de exposición, incluidas la vía inhalatoria, dérmica, gastrointestinal, parenteral e incluso tras la exposición de las mucosas. Al inhalar sus vapores, el cianuro se absorbe de manera instantánea, si el paciente ingiere la sustancia esta es absorbida tanto por el tracto gastrointestinal, el cianuro es ligeramente liposoluble, por ello penetra la epidermis, las sales de cianuro tienen efecto corrosivo sobre la piel, factor que incrementa su absorción dérmica<sup>6</sup>.

Después de una exposición no letal, su vida media total se estima entre 4 a 8 horas, pero su vida media en plasma solo sería entre 20 minutos y 1 hora. El cianuro inicia su metabolismo con la conversión a tiocianato, dicha reacción es catalizada por la enzima rodanasa (tiosulfato cianuro sulfuro-transferasa) y la enzima  $\beta$  mercaptopiruvato cianuro sulfuro-transferasa, a las que se les encuentra ampliamente distribuidas en el organismo<sup>1</sup>. Una menor proporción del cianuro sufre combinación con hidroxicobalamina para ser eliminado como cianocobalamina<sup>1</sup>.



El tiocinato, el cual tiene una escasa toxicidad, es eliminado a través de la orina<sup>1</sup>. Al ser ingerido hay una pequeña porción que se excreta por vía digestiva y respiratoria<sup>1, 6</sup>.

## Dosis tóxica

La gravedad de los síntomas de la intoxicación por cianuro depende de la cantidad, velocidad de exposición, el tipo y la vía de exposición<sup>1</sup>. Se ha determinado que exposiciones leves, cursan con niveles de cianuro de suero de 0,5 mg /L, mientras que exposiciones graves cursan con niveles séricos mayores a 3 mg /L<sup>8</sup>. La dosis oral letal mediana de la sal de potasio o de sodio de cianuro en un adulto no tratada es de 140-250mg<sup>1, 8</sup>. La inhalación de cianuro de hidrógeno (HCN) a una concentración tan baja como 270 ppm puede ser fatal de manera inmediata y exposiciones a 110 ppm por más de media hora comprometen la vida<sup>1</sup>.

## Mecanismo de acción

El cianuro es un potente inhibidor enzimático, inhibe la deshidrogenasa de ácido succínico, la superóxido dismutasa, la anhidrasa carbónica, y la citocromo oxidasa<sup>1</sup>. Al unirse al ión férrico de la enzima citocromo oxidasa, en la mitocondria genera la interrupción del uso de oxígeno por la célula, este fenómeno lleva a la detención de la cadena respiratoria, afectando el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa, siendo en esta última donde se produce energía celular en forma de trifosfato de adenosina (ATP), situación que se vuelve mortal si no es manejada de forma adecuada y oportuna<sup>1, 4</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas muestran un compromiso de los órganos más sensibles al oxígeno, siendo las manifestaciones del sistema cardiovascular y neurológico las más predominantes<sup>1</sup>. Las manifestaciones clásicamente aparecen en los primeros segundos tras la exposición inhalatoria o la aplicación endovenosa de la sustancia, y tardan minutos en aparecer en el contacto por vía oral<sup>1</sup>. En caso de intoxicación por compuestos cianogénicos, los síntomas pueden tardar horas en aparecer (3-24 horas)<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda van desde las gastrointestinales hasta las neurológicas y se pueden agrupar tanto en manifestaciones tempranas como tardías, están se encuentran resumidas en la **tabla N° 63**.

Algunos pacientes pueden presentar secuelas neuropsicológicas posterior a la intoxicación por cianuro (cambios de personalidad, déficits cognitivos, síndromes extra piramidales), por lo cual deben ser evaluados por neurólogo y psiquiatra<sup>9</sup>.

**Tabla N° 63. Manifestaciones clínicas de la intoxicación por cianuro**

Sistema	Manifestaciones
Sistema Nervioso Central	<b>Tempranas</b> Ansiedad Mareo Cefalea Confusión Midriasis Brillo retinal (por elevación de la PO <sub>2</sub> venosa) <b>Tardías</b> Mayor compromiso del estado de conciencia Parálisis Convulsiones Coma
Sistema Respiratorio	<b>Tempranas</b> Hiperventilación y Taquipnea (por hipoxia) <b>Tardías</b> Hipoventilación Ausencia de cianosis (elevación en la concentración venosa de Oxígeno) Apnea
Sistema Cardiovascular	<b>Tempranas</b> Taquicardia <b>Tardías</b> Hipotensión Taquicardia supra ventricular Bloqueo auriculo ventricular Fibrilación ventricular Asistolia
Sistema Gastrointestinal	<b>Tempranas</b> Dolor abdominal Náuseas Vómito <b>Tardías</b> Gastritis hemorrágica (normalmente evidenciada en la necropsia)
Piel	<b>Tempranas</b> Coloración cereza de la piel Cianosis (secundaria al choque)

Tanto las manifestaciones denominadas tempranas y tardías ocurren en el contexto de la intoxicación aguda y pueden estar separadas por minutos en su presentación.

Adaptado de: Hamel J. A Review of Acute Cyanide Poisoning with a Treatment Update. Critical Care Nurse. february 2011; 31(1): 73-80. Holstege CP, Isom GE, Kirk MA. Cyanide and Hydrogen Sulfide. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's toxicologic emergencies. Ninth edition. New York: McGraw Hill; 2011. P 1678 -1688.

## Intoxicación crónica

La exposición crónica a bajas dosis de cianuro como sucede en ambientes laborales de mineros y joyeros, puede ocasionar cefalea, vértigo, temblor, debilidad, fatiga, mareo, confusión, convulsiones, neuropatía óptica, afasia motora, parestias, mielopatía y daño mental permanente. El tratamiento básico consiste en retirar al paciente del ambiente contaminado y someterlo a valoración neurológica y psiquiátrica<sup>1</sup>.

## Diagnóstico

La intoxicación por cianuro no tiene un toxidrome específico y no existen manifestaciones patognomónicas, pero el antecedente de exposición a situaciones donde pudo existir contacto con gases de cianuro como los incendios o la sospecha de ingesta de una sustancia con fines suicidas o el ser puncionado o se le administre una sustancia con la sospecha de intencionalidad homicida, asociado a la aparición temprana y progresiva de síntomas y signos de hipoxia como los ya descritos, hacen pensar en esta intoxicación **(Tabla N° 64)**.

### **Tabla N° 64. Cuando sospechar intoxicación por cianuro**

---

Paciente que presente las siguientes manifestaciones:

- Colapso súbito en paciente trabajador de un laboratorio químico o de la industria.
  - Víctima de incendio con coma y/o acidosis metabólica.
  - Intento suicida con coma inexplicable y/o acidosis metabólica.
  - Ingesta de removedores artificiales de uñas.
  - Ingesta de semillas de ciruelas, cereza, melocotón, durazno, albaricoque, damasco o almendras, o productos a base de estas.
  - Paciente con estado mental alterado, acidosis metabólica y taquifilaxia a nitroprusiato de sodio.
- 

Adaptado de: Holstege CP, Isom GE, Kirk MA. Cyanide and Hydrogen Sulfide. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's toxicologic emergencies. Ninth edition. New York: McGraw Hill; 2011. P 1678 -1688.

No existen pruebas para una rápida confirmación de envenenamiento por cianuro, por lo que el tratamiento debe basarse en la sospecha clínica pues una demora en la toma de decisiones en el manejo del paciente se asocia con mayor mortalidad y peor pronóstico.

## Ayudas diagnósticas

Las pruebas de laboratorio en el paciente intoxicado con cianuro que tiene utilidad en la adecuada confirmación de la intoxicación y posibles complicaciones aparecen en la **tabla N° 65**.

**Tabla N° 65. Paraclínicos en el paciente intoxicado por cianuro.**

<b>Prueba</b>	<b>Hallazgos</b>
Gases arteriales	Acidosis metabólica, anión GAP elevado,
Lactato	Elevación, acidosis láctica
Saturación de oxígeno venosa	Elevada (diferencia entre la saturación arterial de oxígeno y la venosa menor de 10 mmHg)
Electrocardiograma	Hallazgos inespecíficos, Bradicardia, taquicardia, injuria, bloqueo auriculo ventricular, prolongación del intervalo QT
Hemoleucograma	Leucocitosis con neutrofilia
Creatinina	Elevada, falla renal, en el compromiso multiorgánico
Función hepática	Alterada, incluso hígado de shock, o necrosis en el compromiso multiorgánico
Creatinquinasa (CPK Total)	Elevada, rabdomiólisis asociada
Cianuro sérico	No disponible de forma inmediata para el diagnóstico de urgencias, pero en un laboratorio de Toxicología se puede realizar y confirmar la intoxicación
Tiocinatos en orina	El hallazgo positivo por encima de 2mg/L confirma la intoxicación. Ver Guía de laboratorio de toxicología

Adaptado de: Holstege CP, Isom GE, Kirk MA. Cyanide and Hydrogen Sulfide. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's toxicologic emergencies. Ninth edition. New York: McGraw Hill; 2011. P 1678 -1688.

Anseeuw K, Delvau N, Burillo-Putze G, De Iaco F, Geldner G, Holmstrom P, et al. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: A European expert consensus. European Journal of Emergency Medicine 2013, Vol 20 N° 1.

## **Tratamiento**

El manejo de la intoxicación por cianuro se basa en las medidas básicas de soporte y reanimación, asociadas al uso de terapia antidotal, si la exposición es inhalatoria el paciente debe ser retirado del sitio de exposición de manera rápida, dado que en cualquier caso por la gravedad de la intoxicación el tratamiento no debe ser retrasado y se debe hacer de la manera más temprana posible, así:

**Tabla N° 66. Manejo del paciente intoxicado por cianuro**

<b>Manejo de soporte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En paciente inconsciente, y sin respuesta iniciar maniobras según indicación de las guías de reanimación actuales. (<a href="https://eccguidelines.heart.org/index.php/circulation/cpr-ecc-guidelines-2/">https://eccguidelines.heart.org/index.php/circulation/cpr-ecc-guidelines-2/</a>), teniendo en cuenta la protección de la vía aérea.</li> <li>- Administrar oxígeno al 100%.</li> <li>- Canalización venosa inmediata idealmente con dos accesos venosos.</li> <li>- Suministrar líquidos endovenosos según guía de manejo inicial del paciente intoxicado (Ver capítulo Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias).</li> <li>- Uso de cristaloides y vasopresores en paciente hipotenso.</li> </ul>
<b>Descontaminación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhalación: <b>Prevenir la contaminación del personal de la salud</b>, retirar al paciente del sitio contaminado.</li> <li>- Piel: retirar prendas y lavado de la piel.</li> <li>- Ingestión: Realizar lavado gástrico y aplicar carbón activado según la recomendación de la guía de manejo del paciente intoxicado. Estas medidas no deben retrasar el manejo antidotal y deben realizarse al tiempo de las demás medidas de soporte.</li> </ul>
<b>Antídotos</b>	<p><b>Producción de metahemoglobinemia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nitrito de amilo: induce leve metahemoglobinemia (no disponible en Colombia). Ampolla o “perla” para inhalación de 0.3 ml. Romper ampolla en una gasa y colocarla en frente de la boca del paciente (si se encuentra intubado acoplarlo al tubo). Se debe inhalar de 15-30 segundos y descansar al menos 30 segundos, por 3 minutos.</li> <li>- Nitrito de sodio: Induce metahemoglobinemia por oxidación al unirse al cianuro. Ampolla de 300 mg (10 ml de una solución 3%). Adultos: aplicar por vía intravenosa 300 mg (una ampolla) de forma lenta, de 2-4 minutos. Niños: aplicar 6-8 mL / m<sup>2</sup> de área de superficie corporal (vigilando presión arterial).</li> </ul> <p><b>Producción de tiocianatos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiosulfato de sodio (Hiposulfito de sodio) ampollas al 20% en 5 cc y 25% en 10 cc. Se combina con el cianuro no unido para formar tiocianato y ser excretado por vía renal.</li> <li>- 1 ampolla, o 12,5 g en 50 ml, por vía intravenosa durante 30 minutos en adultos, la dosis para niños es de 7 g/m<sup>2</sup>, sin exceder de 12,5 g.</li> </ul> <p><b>Producción de cianocobalamina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidroxicobalamina (vitamina B12): frasco de 2.5 gramos para reconstruir con 100 ml del disolvente. Se combina con el cianuro no unido para formar cianocobalamina.</li> <li>- 5 g para adultos, administrado por vía intravenosa durante 15 minutos, en niños se usa 70 mg / kg, sin exceder 10 g.</li> <li>- Si es necesario según la respuesta del paciente se puede repetir la dosis sin exceder en adultos 10 g y en niños 140 mg/kg.</li> </ul>

Adaptado de: Holstege CP <sup>1</sup>, Reade MC<sup>2</sup>, Anseeuw K<sup>3</sup>, Hall A<sup>9</sup>, Beasley D<sup>10</sup> y Sabatini et al <sup>11</sup>

## Criterios de remisión

Todo paciente intoxicado por cianuro debe ser remitido a un centro de alta complejidad que cuente con Unidad de Cuidado Intensivo y donde pueda ser valorado por el médico especialista en Toxicología Clínica, para brindar una atención adecuada. Todo paciente intoxicado por cianuro en el contexto de un intento de suicidio deberá ser evaluado por médico especialista en Psiquiatría.

## Referencias

1. Holstege CP, Isom GE, Kirk MA. Cyanide and Hydrogen Sulfide. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's toxicologic emergencies. Ninth edition. New York: McGraw Hill; 2011. P 1678 -1688.
2. Reade MC, Davies SR, Morley PT, Dennett J, Jacobs IC. Review article: Management of cyanide poisoning Emergency Medicine Australasia (2012) 24, 225-238.
3. Anseeuw K, Delvau N, Burillo-Putze G, De Iaco F, Geldner G, Holmstrom P, et al. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. European Journal of Emergency Medicine 2013, Vol 20 No 1.
4. Hamel J. A Review of Acute Cyanide Poisoning with a Treatment Update. Critical Care Nurse Vol 31 No 1 FEBRUARY 2011;73-80.
5. Petrikovics I, Budai B, Kovacs K, Thompson DE. Past, present and future of cyanide antagonism research: From the early remedies to the current therapies. World J Methodol 2015 June 26; 5(2): 88-100
6. Ramírez AV. Toxicidad del cianuro Investigación bibliográfica de sus efectos en animales y en el hombre. Fac med. An 71(1):54-61 2010.
7. Hottinger D, Beebe D, Kozhimannil T. Sodium nitroprusside in 2014: A clinical concepts review. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology Vol 30 October-December 2014;462-471.
8. Stacie B, Mark R. Acute cyanide poisoning. Pediatr Crit Care Med 2006 Vol. 7, No. 1.
9. Hall A, Dart R, Bogdan D. Sodium Thiosulfate or Hydroxocobalamin for the Empiric Treatment of Cyanide Poisoning? Annals of Emergency Medicine Volume 49 N6: June 2007.
10. Beasley D, Glass W. Cyanide poisoning: Pathophysiology and treatment recommendations. Occup Med. Vol 48 No 7 pp 427-431 1998.
11. Sabatini et al. Efficacy of First-Line Sodium Thiosulfate Administration in a Case of Potassium Cyanide Poisoning. J Clin Toxicol 2015, 5:3.

## 7.2 Metanol

**Pilar Julieta Acosta G**

Médica Toxicóloga Clínica Hospital Santa Clara ESE, Bogotá  
Docente y Coordinadora Programa de Postgrado Toxicología Clínica U. Rosario, Bogotá

**María Cristina Barbosa V**

Médica Residente III año Toxicología Clínica U. Rosario, Bogotá

**Miguel Antonio Tolosa R.**

Médico Residente III año toxicología clínica U. Rosario Bogotá

### Generalidades

El metanol o alcohol metílico fue aislado en 1661 mediante la destilación del boj (género de planta perteneciente a la familia *Buxáceas*) por Robert Boyle, sin embargo, en el antiguo Egipto ya era utilizado como un componente del fluido de embalsamamiento. La composición molecular fue determinada en 1834 por Jean-Baptiste Dumas y Eugene Peligot. El alcohol metílico es conocido como alcohol de madera ya que puede ser producido de la destilación destructiva de la misma.

Los alcoholes son hidrocarburos que contienen un grupo hidroxilo (-OH) y el más simple es el alcohol metílico ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ), que a temperatura ambiente es un líquido incoloro, inflamable y tóxico. Tiene un peso molecular de 32 Daltons, densidad 0.79 g/cc y su punto de ebullición es 65°C. El metanol es ampliamente utilizado en la producción de ciertos plásticos, textiles sintéticos y como disolvente en la industria de pinturas, barnices, thinner, lacas y líquidos de fotocopiadora, además se encuentra en productos químicos como el combustible de avión, combustible para estufas de camping, líquido limpiador de parabrisas; también es un disolvente utilizado en productos de hogar como limpiavidrios, cosmética (perfumes) y aunque es producto metabólico del edulcorante artificial aspartame, las cantidades de esta fuente parecen no ser tóxicas<sup>1</sup>. Desafortunadamente aún se utiliza como adulterante de las bebidas alcohólicas por su bajo costo y fácil consecución.

### Toxicocinética y toxicodinamia

La dosis tóxica mínima de metanol no está bien establecida, aunque se considera dosis letal 1 g/kg ( $1.2 \text{ ml/kg}$ )<sup>2</sup> con una variabilidad entre 15 ml y 250 ml, esto depende de la concentración de metanol que contenga la sustancia ingerida por el paciente<sup>3</sup>, se desconoce la dosis requerida para causar toxicidad ocular. La principal vía de toxicidad de metanol es la ingestión, sin embargo hay reportes de toxicidad después de la exposición inhalada y absorción por piel<sup>4</sup>. Posterior a la ingesta, alcanza niveles séricos máximos entre 30 y 90 minutos, se distribuye ampliamente en el cuerpo con una vida media de distribución de 8 minutos<sup>5</sup>, tiene un volumen de distribución de 0.6 a 0.77 L/Kg<sup>6</sup>. Su metabolismo es

hepático y son sus metabolitos (formaldehído y ácido fórmico) los que generan toxicidad en los pacientes. El metanol es oxidado a formaldehído por la alcohol deshidrogenasa, una reacción lenta, siendo este el paso limitante de la velocidad de la reacción.

La vida media del formaldehído es corta, aproximadamente 2 minutos, por lo que no se acumula; posteriormente es oxidado a ácido fórmico por la aldehído deshidrogenasa, éste es el metabolito más tóxico. El ácido fórmico se disocia en 1 catión hidrógeno (disminuyendo pH) y 1 anión formato (causa acidosis metabólica con anión gap elevado), que a su vez se reduce a dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) y agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ), reacción "dependiente" de la presencia de tetrahidrofolato para formar 10-formil tetrahidrofolato, esta reacción es lenta, por lo que el ácido fórmico puede acumularse. El dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) y  $\text{H}_2\text{O}$  se eliminan a través de la respiración y la orina; y entre el 5- 10% del metanol es eliminado por estas 2 vías sin cambios<sup>7</sup>.

El ácido fórmico inhibe la citocromo c oxidasa a través la unión al hierro férrico del grupo Hemo de esta enzima<sup>8</sup> causando una disminución en la síntesis de ATP, adicionalmente la formación de iones hidrogeno al disociarse, aumenta la acidosis metabólica; ésta desencadena la formación de aniones superóxido y radicales hidroxilo generando peroxidación lipídica, daño en las membranas celulares y daño mitocondrial. La forma de ácido no iónico es capaz de cruzar las membranas biológicas, incluyendo la barrera hemato-encefálica, por lo tanto, un entorno más ácido favorece la mayor penetración a sistema nervioso central<sup>9</sup>, donde hay zonas particularmente susceptibles a los efectos adversos del ácido fórmico, como la retina, el nervio óptico y los ganglios basales, probablemente debido a la densidad mitocondrial.

## Manifestaciones clínicas

En la intoxicación por metanol el curso clínico se divide en tres periodos, los cuales pueden variar según la cantidad de metanol ingerida, el inicio oportuno de tratamiento adecuado y por condiciones individuales del paciente (por ejemplo, severidad de acidosis metabólica al ingreso, uso concomitante de etanol previo ingreso a urgencias)<sup>3, 9-11</sup>.

- Periodo inicial: el paciente puede estar asintomático, tener síntomas de embriaguez o síntomas gastrointestinales inespecíficos. Existe una mínima disminución de la actividad del sistema nervioso central, debilidad, sensación vertiginosa y náuseas
- Periodo latente: en promedio dura de 6-30 horas (pero puede no presentarse o demorarse en manifestarse aún más por el consumo de alcohol etílico) y está relacionado con el metabolismo del metanol a ácido fórmico. El paciente usualmente se encuentra asintomático.



- Periodo final: al acumularse suficiente cantidad de formato se manifiesta por presencia de acidosis metabólica, complicaciones visuales y mayor compromiso en sistema nervioso central. Es en este lapso donde el paciente tiene mayor riesgo de presentar secuelas, complicaciones severas y muerte.

**Embriaguez y manifestaciones en sistema nervioso central (SNC):** todos los alcoholes producen embriaguez dependiendo de la cantidad administrada, sin embargo es menor con metanol que con cualquier otro alcohol<sup>11</sup>. La no presencia de embriaguez, no excluye la ingesta de alcohol, principalmente en personas con consumo crónico del mismo<sup>9,11</sup>. El deterioro clínico se relaciona con síntomas secundarios a la producción de ácido fórmico dados por cefalea, confusión y estupor. Si se acumula cantidad suficiente de formato se pueden generar convulsiones<sup>12</sup>. En casos severos el paciente puede llegar a edema y herniación cerebral<sup>11</sup>.

**Síntomas gastrointestinales:** son correspondientes a síntomas inespecíficos y generales producto de irritación de mucosa intestinal que desencadena dolor en epigastrio, náuseas, emesis<sup>9</sup>. En caso de dolor abdominal se debe descartar presencia de pancreatitis<sup>11</sup>.

**Alteraciones visuales:** usualmente aparecen al final de la fase latente y pueden manifestarse como leve pérdida en agudeza visual, visión borrosa, visión en copos de nieve, visión en manchas o ceguera total con pérdida de percepción de la luz<sup>12</sup>. Al parecer la severidad de la acidosis metabólica al ingreso es el factor pronóstico más asociado al daño visual<sup>13,14</sup>.

**Otros síntomas:** pueden presentar desde hiperpnea o respiración de Kussmaul secundario a acidosis metabólica hasta llegar a falla respiratoria (de mal pronóstico con una mortalidad que puede llegar al 75%<sup>3</sup>. Otras complicaciones son: lesión renal aguda, rabdomiólisis, falla cardíaca, hipotensión y edema pulmonar.

## Diagnóstico y laboratorios recomendados

El diagnóstico de la intoxicación por metanol se basa en una buena historia clínica en la que se sospeche ingestión del mismo; acompañado de hallazgos clínicos característicos como acidosis metabólica con brecha anionica elevada y alteraciones visuales<sup>11,15,16</sup>. Por otra parte en todo paciente que ingrese con acidosis metabólica o pérdida de agudeza visual de etiología no clara se debe descartar ingesta de metanol<sup>3</sup>.

Se recomienda tomar los siguientes laboratorios:

**Niveles séricos de metanol y ácido fórmico:** solo algunos laboratorios tienen disponibilidad de técnicas para determinar la presencia de estas sustancias<sup>17</sup>. En caso de que se puedan realizar, se debe anotar la hora en que se tomó la muestra ya que entre más tarde se tomen muestras los niveles séricos de metanol van a ser menores y los de metabolitos como ácido fórmico (o formato) van a ser mayores<sup>9,11</sup>; incluso los niveles de formato pueden ser predictores de desarrollo de secuelas y de mortalidad<sup>13,17</sup>.

**Gases arteriales, lactato y electrólitos:** en todo paciente con sospecha de intoxicación por metanol se deben tomar gases arteriales, lactato y electrólitos al ingreso y de forma periódica durante el seguimiento ya que no solo nos permite realizar enfoque diagnóstico sino que es una herramienta útil para establecer el tipo de terapia a realizar y seguimiento del paciente<sup>10,13,18</sup>.

**Brecha aniónica (anión gap):** el anion gap (brecha aniónica) es la diferencia entre aniones y cationes medidos en plasma ( $[Na^+] + [K^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ ). Una vez que el paciente desarrolla acidosis metabólica el anion gap aumenta a medida que se metabolice mayor cantidad de metanol y empeore el estado de acidosis del paciente<sup>19</sup>. Sin embargo si el paciente ingresa tempranamente al servicio de urgencias puede encontrarse sin acidosis metabólica y sin anion gap elevado a pesar de ingesta de grandes cantidades de metanol debido a que este aún no se ha metabolizado<sup>9</sup>.

**Brecha osmolar (osmolar gap):** la osmolaridad sérica se puede medir directamente a través de un tonómetro (osmómetro) o se puede estimar midiendo la concentración de sustancias osmóticamente activas (sodio, glucosa, nitrógeno ureico) y reemplazando sus valores en fórmulas para determinar la "osmolaridad calculada" :  $(2([Na^+ \text{ mEq/L}]) + ([glucosa \text{ mg/dL}] / 18) + ([BUN \text{ mg/dL}] / 2.8))$  (11). La brecha osmolar es la diferencia entre la osmolaridad sérica medida por el laboratorio y la calculada y su valor normal es entre -14 y +10 mOsm/L<sup>11,20,21</sup>. Se usa para tamizar la presencia de otras sustancias osmóticamente activas de origen exógeno (por ejemplo metanol o etilenglicol). En el caso de metanol, a medida que éste se va a metabolizando, el osmolar gap va a ser menor. Otras sustancias o condiciones que pueden elevar el osmolar gap son: etanol, acetona, manitol, hipertrigliceridemia e hipergamaglobinemia<sup>10,15</sup>.

**Imágenes:** se recomienda tomar tomografía computarizada de cráneo simple en pacientes que ingresen con sospecha de ingesta de metanol, no solo por el estudio del síndrome de alteración del estado de conciencia sino porque la intoxicación por metanol se ha asociado con necrosis putaminal bilateral, necrosis difusa de sustancia blanca y lesiones focales hipotalámicas y cerebrales<sup>12</sup>.

**Otros laboratorios:** se recomienda tomar electrocardiograma de 12 derivaciones<sup>22</sup>, transaminasas, amilasa sérica, parcial de orina, función renal,

cuadro hemático y glicemia. Se recomienda vigilar los estados de hiperglicemia, ya que se han asociado con aumento de mortalidad<sup>23</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Es necesario realizar un diagnóstico rápido de la intoxicación por metanol para así iniciar el manejo, la presencia de acidosis metabólica de causa desconocida abre un sinnúmero de posibilidades diagnósticas que deben ser tenidas en cuenta y que son el diagnóstico diferencial de la intoxicación metólica. Algunas entidades que cursan con brecha osmolar aumentada deben ser tenidas en cuenta, como la cetoacidosis, acidosis láctica, falla renal y pacientes críticamente enfermos que cursan con hiponatremia; en la mayoría de estas circunstancias la brecha osmolar está entre 15 y 20 mOsm/L, cuando ésta es mayor orienta a la presencia de un alcohol en sangre<sup>18,24</sup>.

Adicionalmente debe realizarse diagnóstico diferencial con otras sustancias y estados patológicos que puedan cursar con acidosis metabólica con anion gap elevado, entre las que se encuentran uremia, cetoacidosis diabética, intoxicación por hierro, salicilatos, cianuro, monóxido de carbono, metformina, isoniazida, entre otras<sup>25,26</sup>.

## Tratamiento

El abordaje del paciente intoxicado por metanol, al igual que en todos los pacientes inicia con el ABCDE (vía aérea, buena respiración, circulación, déficit neurológico y exposición) puede presentarse alteración del estado de conciencia por lo que se debe considerar asegurar vía aérea con intubación orotraqueal, la hipotensión generada por efecto del alcohol ingerido y del compromiso sistémico secundario requiere reanimación con líquidos isotónicos como primera medida; es importante además descartar hipoglicemia que en tal caso se manejará con soluciones dextrosadas: 5%, 10% o al 50% (esta última por vía central).

Aunque es infrecuente la aparición de convulsiones secundarias a la intoxicación deben ser manejadas con dosis convencionales de benzodiazepinas<sup>6</sup>.

Por las características del metanol y la rápida absorción no se indica la realización de lavado gástrico ni uso de carbón activado.

Es importante recalcar la importancia de que estos pacientes sean manejados por toxicólogo clínico, dado el compromiso del paciente y el riesgo de complicaciones o muerte en caso de no ser adecuadamente abordado y/o tratado. En el manejo específico se consideran tres aspectos: bloqueo del metabolismo mediado por la alcohol deshidrogenasa, terapia de eliminación extracorpórea y tratamiento coadyuvante<sup>11,27</sup>.

## 1. Bloqueo del metabolismo mediado por alcohol deshidrogenasa

Una parte fundamental del manejo de la intoxicación por metanol es evitar la formación de los metabolitos tóxicos, el etanol y el fomepizol cumplen esta función.

El fomepizol o 4-metil pirazole, es un antagonista competitivo de la alcohol deshidrogenasa y presenta ventajas con respecto al etanol, tiene una dosis establecida, no produce alteración del estado de conciencia, no tiene riesgo de hipoglicemia, no produce síntomas gastrointestinales, no requiere monitoreo, sin embargo en Colombia, a la fecha, no se cuenta con este medicamento, razón por la cual se utiliza el etanol como antídoto. La presentación en ampollas es de 1g/mL (1.5mL), se administra una dosis de carga de 15mg/kg IV y se continúa a 10mg/kg cada 12 horas IV por 4 dosis<sup>11</sup>.

**El etanol** tiene una mayor afinidad por la enzima alcohol deshidrogenasa previniendo el metabolismo del metanol a sus productos tóxicos<sup>9</sup>. La concentración de etanol que se debe alcanzar y mantener debe estar entre 100 y 150mg/dl, inicialmente debe monitorearse la concentración de etanol cada dos horas para verificar que se haya alcanzado la concentración adecuada. El etanol se puede administrar vía oral o vía intravenosa, las concentraciones de 20 a 30% por vía oral y 5 a 10% por vía endovenosa son bien toleradas<sup>6,11</sup>.

El etanol debe iniciarse si la concentración de metanol es mayor a 20 mg/dl, o si hay historia documentada de ingesta reciente de cantidades tóxicas de metanol, junto con un osmolal gap >10mosm/L o si hay alta sospecha de ingesta de metanol con al menos dos de los siguientes criterios: pH arterial menor 7.3, bicarbonato plasmático o concentración de CO<sub>2</sub> menor 20mmol/L u osmolal gap mayor a 10mosm/L<sup>9</sup>.

### Dosis de carga:

Presentación ampollas de 5ml, 10 ml y Frascos de 50 ml (etanol absoluto al 96% y 99%), dado que la concentración tolerada para la administración endovenosa es del 10%, se realiza una dilución para obtener esta concentración, así: 50cc del etanol al 96% o 99% se mezcla con 450cc de DAD5% quedando una solución al 10%.

Para conocer la cantidad de etanol que se debe administrar usa una formula abreviada (ver **tabla N° 67**) o se aplica la siguiente fórmula basada en las condiciones farmacocinéticas del etanol:

$$\text{Volumen de etanol} = [\text{alcoholemia deseada (mg/dL)} * \text{volumen distribución etanol} * \text{peso del paciente}] / [\% \text{ de la solución a utilizar} * \text{gravedad específica del etanol}]$$

Conociendo que el volumen de distribución del etanol es 0.6 L/kg y la gravedad específica 0,79 gr/mL, el porcentaje de la solución corresponde a la concentración del etanol que se va a utilizar<sup>6</sup>.

Ejemplo:

Dosis de carga para un paciente de 70 kg, se desea alcoholemia de 150mg/ dL, se usará ampollas de etanol con una solución al 10%. Reemplazamos la formula:

$$\text{Volumen de etanol/ Dosis de carga} = [150 \text{ mg/dL}] * 0.6 \text{ L/kg} * 70\text{kg}] / [\text{etanol al } 10\% * 0.79 \text{ gr/mL}]$$

$$\text{Volumen de etanol/ Dosis de carga} = 797 \text{ mL IV de carga}$$

### Dosis de mantenimiento:

Ya que la eliminación del etanol es constante, cada hora las concentraciones de etanol van a disminuir en promedio 20mg/dl, que es lo que deberá reponerse por hora para mantener la alcoholemia deseada. Se usará la siguiente formula:

$$\text{Volumen de etanol / mantenimiento} = [\text{Volumen de etanol ml (dosis de carga)} * \text{eliminación de etanol por hora}] / \text{Alcoholemia deseada mg/dL}]$$

Ejemplo:

Para el mismo paciente de la dosis de carga, se reemplazará la formula para obtener el volumen en mL de mantenimiento:

$$\text{Volumen de etanol / mantenimiento} = [797 \text{ ml (dosis de carga)} * 20 \text{ mg/dL/hora}] / 150 \text{ mg/dL}]$$

$$\text{Volumen de etanol / mantenimiento} = 106 \text{ mL de etanol al } 10\% \text{ por hora IV}$$

Si se va a utilizar alcohol etílico con una concentración mayor al 10%, por ejemplo aguardiente (29%), se debe administrar por vía oral (sonda nasogastrica), se pueden utilizar las mismas formulas, solo se reemplazará los datos de alcoholemia deseada y porcentaje de la solución a utilizar.

Ejemplo:

Dosis de carga y mantenimiento para un paciente de 70 kg, se desea alcoholemia de 130mg/ dL, se usará aguardiente (29%). Reemplazamos las formulas:

$$\text{Volumen de etanol/ Dosis de carga} = [130 \text{ mg/dL}] * 0.6 \text{ L/kg} * 70\text{kg}] / [\text{etanol al } 29\% * 0.79 \text{ gr/mL}]$$

Volumen de etanol/ Dosis de carga = 238 mL VO de carga

Volumen de etanol / mantenimiento = [238 ml (dosis de carga) \* 20 mg/dL/hora] / 130 mg/dL]

Volumen de etanol / mantenimiento = 37 mL de etanol al 29% por hora VO

La terapia con etanol debe continuarse hasta que la concentración de metanol sea menor a 20mg/dL, el paciente esté asintomático y el pH arterial normal<sup>6</sup>.

### **Tabla N° 67. Etiloterapia para intoxicación con metanol**

---

Vía intravenosa: DAD 5% 450 cc + etanol al 96% 50 cc. Pasar bolo de 8 ml/kg y continuar a 1 ml/kg/hora. Mantener concentración sérica de etanol entre 100 y 120 mg/dL.

---

Por vía oral (por sonda nasogástrica): iniciar con un bolo de 3 ml/kg de etanol al 30% (“aguardiente”), continuando con 0.3 ml/kg/hora.

---

Fuente: tabla de antídotos.

## **2. Terapia de eliminación extracorpórea**

Considerando las características farmacocinéticas del metanol, una opción terapéutica es la hemodiálisis, esta elimina el metanol y el formato y ayuda a corregir la acidosis metabólica<sup>28</sup>.

La modalidad de hemodiálisis intermitente es la de escogencia en este caso, las terapias continuas están aceptadas sino se cuenta con la intermitente. Se recomienda uso de hemodiálisis cuando clínicamente la intoxicación es severa (coma, convulsiones, nuevos déficit visuales), acidosis metabólica con pH menor de 7.15 y que sea persistente a pesar de las medidas de soporte y antídotos; anión gap mayor a 24 mO1.

Cuando se dispone de metanol cuantitativo se considera realizar hemodiálisis si la concentración de éste es mayor a 50mg/dL en ausencia de tratamiento con inhibidor de alcohol deshidrogenasa, o concentraciones mayores a 60mg/dL de metanol cuando se está usando etanol como antídoto o de 70mg/dL si el antídoto es fomepizol.

Los inhibidores de la enzima alcohol deshidrogenasa deben continuarse durante la terapia extracorpórea, aumentando la dosis. La terapia extracorpórea se suspende cuando las concentraciones de metanol son menores a 20mg/dL y haya mejoría clínica<sup>15</sup>.

### 3. Terapias coadyuvantes:

Los folatos tienen utilidad en la intoxicación por metanol, al estimular la oxidación del formato a  $\text{CO}_2$ , la cual está mediada por folato; el uso de ácido fólico o su forma reducida el ácido folínico incrementa las reservas de tetrahidrofolato y la tasa de metabolismo de formato, la dosis de ácido fólico vía oral que se recomienda es de 1 mg/kg/dosis, máximo 50mg VO cada 4 horas por 24 horas<sup>27,29,30</sup>, en el tratamiento de la intoxicación por metanol se prefiere usar ácido folínico al no requerir reducción metabólica, si hay disponibilidad del mismo se usa IV, diluido en DAD 5%, con una velocidad de infusión para pasar en 30 minutos a una dosis de 1 mg/kg/dosis IV cada 4 horas por 24 horas.

El formato es la forma disociada del ácido fórmico, la cual es menos tóxica que la forma no disociada, ya que esta última tiene mayor afinidad por la citocromo oxidasa en la mitocondria, y tiene mayor facilidad de difundir en los tejidos, el uso de bicarbonato de sodio favorece la presencia de la forma ionizada y aumenta la excreción de formato al formar una trampa iónica de tal forma que se recomienda el uso de bicarbonato como coadyuvante en el terapia de la intoxicación metálica<sup>11</sup> (ver capítulo de antídotos).

La gravedad de este tipo de intoxicación amerita siempre valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de todas las medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

#### Criterios de remisión

1. Paciente con criterios de UCI
2. Imposibilidad para manejo adecuado de vía aérea y monitorización continua del paciente
3. No disponibilidad de laboratorio (e.g.: gases arteriales, medición de niveles de metanol y etanol, etc.).
4. Compromiso neurológico del paciente con requerimiento de TAC de cráneo
5. Alta sospecha de intoxicación y no disponibilidad de ninguna de las modalidades de tratamiento.

#### Criterios de UCI<sup>(31)</sup>

1. Paciente con inestabilidad hemodinámica
2. Realización de hemodiálisis
3. Acidosis metabólica severa
4. Convulsiones o coma

## Referencias

1. Stegink LD, Brummel MC, McMartin K, Martin-Amat G, Filer LJ, Jr, Baker GL, et al. Blood methanol concentrations in normal adult subjects administered abuse doses of aspartame. *J Toxicol Environ Health*. 1981 Feb;7(2):281-90. PubMed PMID: 7230276. Epub 1981/02/01. eng.
2. Roe O. Species differences in methanol poisoning. *Crit Rev Toxicol*. 1982 Oct;10(4):275-86. PubMed PMID: 6756793. Epub 1982/10/01. eng.
3. Jacobsen D, Hovda KE. Methanol, Ethylene Glycol, and Other Toxic Alcohols. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editors. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. Methanol. 4TH ed: Saunders, Elsevier; 2007.
4. Wallace EA, Green AS. Methanol toxicity secondary to inhalant abuse in adult men. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(3):239-42. eng.
5. Graw M, Haffner HT, Althaus L, Besserer K, Voges S. Invasion and distribution of methanol. *Arch Toxicol*. 2000 Aug;74(6):313-21. PubMed PMID: 11005677. Epub 2000/09/27. eng.
6. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(4):415-46. PubMed PMID: 12216995. Epub 2002/09/10. eng.
7. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):424-9. PubMed PMID: 11172179. Epub 2001/02/15. eng.
8. Nicholls P. The effect of formate on cytochrome aa3 and on electron transport in the intact respiratory chain. *Biochim Biophys Acta*. 430. Netherlands1976. p. 13-29.
9. Kruse JA. Methanol and ethylene glycol intoxication. *Crit Care Clin*. 2012 Oct;28(4):661-711. PubMed PMID: 22998995. Epub 2012/09/25. eng.
10. Barnard E, Baladurai S, Badh T, Nicol E. Challenges of managing toxic alcohol poisoning in a resource-limited setting. *J R Army Med Corps*. 160. England: Published by the BMJ Publishing Group Limited. For permission to use (where not already granted under a licence) please go to <http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>.; 2014. p. 245-50.
11. Wiener SW. Toxic Alcohols. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Tenth ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2014.
12. Taheri MS, Moghaddam HH, Moharamzad Y, Dadgari S, Nahvi V. The value of brain CT findings in acute methanol toxicity. *Eur J Radiol*. 73. Ireland: 2008 Elsevier Ireland Ltd; 2010. p. 211-4.
13. Desai T, Sudhalkar A, Vyas U, Khamar B. Methanol poisoning: predictors of visual outcomes. *JAMA Ophthalmol*. 131. United States2013. p. 358-64.



14. Sanaei-Zadeh H, Zamani N, Shadnia S. Outcomes of visual disturbances after methanol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Feb;49(2):102-7. PubMed PMID: 21370946. Epub 2011/03/05. eng.
15. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, Maclaren R, Gosselin S, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med*. 2015 Feb;43(2):461-72. PubMed PMID: 25493973. Epub 2014/12/11. eng.
16. Zakharov S, Pelclova D, Urban P, Navratil T, Diblik P, Kuthan P, et al. Czech mass methanol outbreak 2012: epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Dec;52(10):1013-24. PubMed PMID: 25345388. Epub 2014/10/28. eng.
17. Zakharov S, Kurcova I, Navratil T, Salek T, Komarc M, Pelclova D. Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 May;116(5):445-51. PubMed PMID: 25308806. Epub 2014/10/14. eng.
18. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 3. United States2008. p. 208-25.
19. Krasowski MD, Wilcoxon RM, Miron J. A retrospective analysis of glycol and toxic alcohol ingestion: utility of anion and osmolal gaps. *BMC Clin Pathol*. 12. England2012. p. 1.
20. Garrard A, Sollee DR, Butterfield RC, Johannsen L, Wood A, Bertholf RL. Validation of a pre-existing formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolar gap. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Aug;50(7):562-6. PubMed PMID: 22765358. Epub 2012/07/07. eng.
21. Lynd LD, Richardson KJ, Purssell RA, Abu-Laban RB, Brubacher JR, Lepik KJ, et al. An evaluation of the osmole gap as a screening test for toxic alcohol poisoning. *BMC Emerg Med*. 8. England2008. p. 5.
22. Sanaei-Zadeh H, Emamhadi M, Farajidana H, Zamani N, Amirfarhangi A. Electrocardiographic manifestations in acute methanol poisoning cannot predict mortality. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2013 Jun;64(2):79-85. PubMed PMID: 23819935. Epub 2013/07/04. eng.
23. Sanaei-Zadeh H, Esfeh SK, Zamani N, Jamshidi F, Shadnia S. Hyperglycemia is a strong prognostic factor of lethality in methanol poisoning. *J Med Toxicol*. 2011 Sep;7(3):189-94. PubMed PMID: 21336799. PMID: PMC3550199. Epub 2011/02/22. eng.
24. Suit PF, Estes ML. Methanol intoxication: clinical features and differential diagnosis. *Cleve Clin J Med*. 1990 Jul-Aug;57(5):464-71. PubMed PMID: 2115409. Epub 1990/07/01. eng.
25. Judge BS. Differentiating the causes of metabolic acidosis in the poisoned patient. *Clin Lab Med*. 26. United States2006. p. 31-48, vii.
26. Judge BS. Metabolic acidosis: differentiating the causes in the poisoned patient. *Med Clin North Am*. 89. United States2005. p. 1107-24.

27. Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? *Neth J Med.* 2014 Feb;72(2):73-9. PubMed PMID: 24659589. Epub 2014/03/25. eng.
28. Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, Belacek J, Kurcova I, Komzak O, et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int.* 86. United States 2014. p. 199-207.
29. Becker C. Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning--a REAL challenge! *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(2):147-8. PubMed PMID: 9120882. Epub 1997/01/01. eng.
30. Ghannoum M, Hoffman RS, Mowry JB, Lavergne V. Trends in toxic alcohol exposures in the United States from 2000 to 2013: a focus on the use of antidotes and extracorporeal treatments. *Semin Dial.* 2014 Jul-Aug;27(4):395-401. PubMed PMID: 24712848. Epub 2014/04/10. eng.
31. Jacobsen D, McMartin K. Methanol and formaldehyde poisoning. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW, editors. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient.* 1 ed. Philadelphia, EUA: Elsevier-Mosby, Inc.; 2005. p. 895-901.

## 7.3 Formaldehído

**Álvaro Cruz Quintero**

*MD Universidad de Cartagena*

*Especialista en Medicina de Emergencias, Universidad de Costa Rica*

*Especialista en Auditoría de la Calidad, Universidad de Cartagena*

*Magíster en Toxicología, Universidad Nacional de Colombia*

*Docente Universidad de Cartagena*

*Director de Centro Regulador de Urgencias Emergencias y Desastres de Cartagena*

*Coordinador del Centro de Información y Atención de Toxicología de Cartagena*

**Silvia V. Blanco R**

*Estudiante de posgrado Medicina Interna, Universidad de Cartagena.*

**Mario A. Lora A**

*Estudiante de posgrado Medicina Interna, Universidad de Cartagena.*

### Generalidades

El formaldehído (FA) es un compuesto orgánico formado por carbono, hidrogeno y oxígeno. Su estructura química es simple y se representa con la siguiente nomenclatura química:  $\text{CH}_2\text{O}$ . Fue identificado por primera vez en el año 1859 por el químico Alexander Mikhailovich Butlerov cuando intentaba elaborar metilenglicol. Sin embargo sólo fue identificado plenamente hacia el año 1868 por el profesor de química August Wilhelm von Hofmann. El método que el doctor Hofmann utilizó para identificar el formaldehído sentó las bases para el proceso de fabricación moderna<sup>1</sup>.

Posteriormente, hacia la década de 1880 comenzó su comercialización en Alemania extendiéndose rápidamente a países como Bélgica, Francia y los Estados Unidos. En sus inicios se utilizaba como agente de embalsamiento o conservante médico. Debido a su popularidad fue introduciéndose vertiginosamente en el campo industrial y en la fabricación de resinas que son usadas como adhesivos para la fabricación de elementos de madera.

El formaldehído, a temperatura ambiente, es un gas incoloro de olor sofocante incluso a concentraciones muy bajas (por debajo de 1 ppm). Su vapor es inflamable y explosivo. Debido a su alta capacidad de polimerización, se usa y se almacena comúnmente en solución. También se conoce como: formalina, aldehído fórmico, metanal, metil aldehído, oxido de metileno, oxometano y paraformol<sup>2,3</sup>.

La formalina o formol, es la solución acuosa de formaldehído, con una concentración que oscila entre el 30% al 50%. Dentro del resto de sus componentes químicos puede encontrarse hasta un 15% de metanol como estabilizador.

El formaldehído se emplea para la creación de resinas que se utilizan para la fabricación de productos orgánicos, espejos de vidrios, explosivos, seda artificial,

y colorantes. En el ámbito médico, se utiliza como agente para desinfección, esterilización de equipos médicos y conservación de tejidos. En el campo agropecuario, se utiliza como fungicida y germicida para las plantas. También se utiliza en la producción de azúcar, caucho, alimentos, petróleo, productos farmacéuticos y en las industrias textiles<sup>1,3</sup>.

## Toxicocinética

La principal vía de absorción del formaldehído es la inhalatoria, aunque también puede penetrar por vía digestiva y por contacto dérmico (en menor proporción)<sup>4</sup>.

El formaldehído se metaboliza, en el sitio de contacto inicial, en formiato a través de la formaldehído deshidrogenasa (FALDH) dependiente de glutatión. Casi todos los tejidos del organismo son capaces de oxidar el formaldehído transformándolo en ácido fórmico, un metabolito capaz de producir acidosis metabólica<sup>1,5</sup>. Adicionalmente, durante el metabolismo celular se pueden provocar mutaciones en el ADN por lo que se ha catalogado como un agente carcinógeno para humanos.

La vida media del formaldehído es muy corta (1,5 minutos), mientras que la del ácido fórmico oscila entre 1.9 a 9.3 horas. La acidemia puede prolongar mucho más la vida media de este último.

Según la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH) y el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) el valor límite ambiental techo (VLA-EC) para el formaldehído es de 0.3 ppm (0.37 mg/m<sup>3</sup>). Por encima de estos niveles comienzan a aparecer los primeros síntomas (irritación ocular). El nivel IPVS ("Concentración inmediatamente peligrosa para la vida o la salud") es de 20 ppm.

Dosis letal ingerida: 500-5000 mg/kg. Aunque se han reportado casos fatales con cantidades de 30 ml de formalina al 37%.<sup>5</sup>.

**Tabla N° 68. Efectos del formaldehído según concentración ambiental**

Efectos reportados	Concentración de formaldehído (ppm)
Efectos neurofisiológicos	0.05–1.05
Umbral de olor	0.05–1.0
Irritación ocular	0.05–2.0
Irritación de vías respiratorias superiores	0.1–25
Efectos sobre vías respiratorias bajas	5.0–30
Edema pulmonar, inflamación, neumonía	50–100
Muerte	≥ 100

Fuente: autores

## Mecanismo de acción

El vapor de formaldehído tiene efecto corrosivo inmediato en las membranas mucosas, incluyendo los ojos, la nariz y el tracto respiratorio superior. La ingestión de formalina provoca lesiones graves en el tracto gastrointestinal, por un mecanismo de toxicidad no muy claro, de éste se sabe que puede interactuar con las moléculas de las membranas celulares, tejidos y fluidos corporales para alterar su función. Las altas concentraciones causan la precipitación de las proteínas, lo que resulta en la muerte celular, causando necrosis coagulativa<sup>5</sup>. En el 2004, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (IARC) clasificó el formaldehído como cancerígeno en humanos (Grupo 1), asociándolo con carcinoma rinofaríngeo<sup>1, 6</sup>.

## Manifestaciones clínicas

### Inhalación

La intoxicación aguda puede generarse durante las primeras 48 horas post-exposición. Se han reportado debilidad generalizada, somnolencia, cefalea, convulsiones, náuseas, vómitos, tos, disnea, sibilancias. En casos más graves se han reportado edema agudo de pulmón, laringoespasma y coma.

### Ingestión

Generalmente produce irritación en la orofaringe con producción de quemaduras en dichas áreas; incluso estas pueden comprometer el esófago y estómago. Adicionalmente, también se ha asociado a dolor torácico, abdominal, diarrea y hemorragia gastrointestinal. Se han descrito casos inusuales de ictericia, proteinuria, hematuria e insuficiencia renal aguda<sup>4,6</sup>.

### Exposición de piel y mucosas

Se han descrito efectos corrosivos sobre piel y mucosas. De especial atención son las afecciones oculares las cuales pueden generar alteraciones permanentes en la visión<sup>4,7</sup>.

## Diagnóstico, ayudas diagnósticas relevantes

Se realiza por medio de la historia clínica detallada. Principalmente estableciendo el nexo con formaldehído. Los niveles séricos no son útiles para el diagnóstico debido a su vida media corta. En caso de ingesta del tóxico es importante descartar intoxicación simultánea con metanol.

Se recomienda realizar los siguientes estudios:

### **Tabla No. 69. Exámenes**

---

Cuadro hemático, niveles séricos de glucosa, perfil hepático, función renal, ionograma.  
Análisis de orina (valoración del sedimento urinario).  
Niveles séricos de metanol (en caso de formalina).  
Gases arteriales y las mediciones de anión Gap (para control y seguimiento de la acidosis metabólica).  
Radiografía de tórax y oximetría de pulso pueden ser útiles en casos de exposición por inhalación  
Niveles de ácido fórmico sérico pueden aportar datos sobre gravedad (> 200 mg/dl).

---

Fuente: autores.

### **Diagnóstico diferencial**

Se debe hacer principalmente con otros agentes disolventes industriales como: hidrocarburos, kerosenos, gasolina, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno, tolueno, metanol, etilenglicol, toluidinina, nitrobenzenos, entre otros.

### **Tratamiento**

#### **Tabla No. 70. Medidas generales**

- 
- Iniciar con ABCD de la reanimación
  - Lave las áreas expuestas con abundante agua y jabón. Tener en cuenta la hipotermia al descubrir el paciente. Usar calentadores o mantas térmicas cuando sea apropiado.
  - Si hubo exposición ocular irrigue el ojo con abundante agua o solución salina hasta que el paciente no refiera ninguna molestia ocular. Remita siempre al especialista (oftalmólogo).
- 

Fuente: autores.

#### **Tabla No. 71. En caso de ingestión**

- 
- Suspender la vía oral. No induzca el vómito.
  - Considerar el paso de sonda nasogástrica delgada únicamente en caso que ingrese al Servicio de Urgencias en los primeros 30 minutos de la ingestión y ésta haya sido masiva y amenace la vida del paciente agudamente, para lograr aspiración gástrica de la mayor parte del producto y restos que puedan quedar, sin instilar líquido.
  - No realizar lavado gástrico, ni administrar carbón activado.
  - Realizar endoscopia de vía digestiva alta durante las primeras 24 horas.
- 

Fuente: autores.

**Tabla No. 72. En caso de inhalación**

- 
- Asegurar la vía aérea a través de la intubación orotraqueal en caso de insuficiencia respiratoria y/o Glasgow < 8.
- 
- Manejar el broncoespasmo con broncodilatadores de acción corta. En caso de laringoespasmo considerar nebulizaciones con epinefrina o adrenalina racémica [dosis en menores de 20 kilos: 0.25 ml (0.1 %). Entre 20 y 40 kilos de peso: 0.5 ml y 0.75 ml si es mayor de 40 kilos] /o budesonida inhalada [esteroide nebulizado, glucocorticoide sintético con gran efecto antiinflamatorio tópico y baja actividad sistémica, en dosis de 2 mg]
- 
- Uso de cristaloides (SSN o LR) en caso de alteración hemodinámica (PAS < 90 mmHg, TAM < 65 mmHg). Infundir líquidos endovenosos tratando de mantener diuresis por encima de 0.5 cc/kg/hora.
  - En caso de persistir con hipotensión a pesar de bolos de cristaloides o cuando la TAD < 40 mmHg se deben iniciar vasopresores: Noradrenalina: 0.02 µg/kg/min – 3 µg/kg/min ó dopamina 5 a 20 µg/kg/min.
- 
- Manejo del dolor con opioides. Se indica el uso de antieméticos concomitante.
  - Para promover la excreción del ácido fórmico se debe usar ácido fólico 1 a 2 mg/kg vía oral o ácido folínico IV, se administra infusión de 30 minutos a dosis 1 mg/kg hasta un máximo de 50 mg por dosis administrada cada 4 - 6 horas durante 24 horas.
  - Se recomienda administrar en 15-30 minutos y no más rápida de 160 mg/min dado que el medicamento tiene alto contenido de calcio. [Ver capítulo de antídotos]
- 
- En el caso de presentar acidosis severa (pH: <7,1) tratar con bicarbonato de sodio por vía intravenosa en dosis convencional (50-100 mEq) en dos horas. Realizar controles periódicos de gases arteriales y potasio sérico.
  - En caso de anuria, acidosis metabólica severa y edema pulmonar refractarios a manejo médico convencional considerar hemodiálisis.
- 

Fuente: autores.

## **Tratamiento específico en caso de intoxicación simultánea con metanol**

No existe un antídoto específico para el formaldehído.

**Si hay sospecha la intoxicación simultánea con metanol** (>20 mg/dl), se debe confirmar con laboratorio de toxicología y toma de gases arteriales que compruebe acidosis metabólica e iniciar la infusión de etanol de la siguiente forma:

**Tabla N° 73. Etiloterapia para intoxicación con metanol**

---

Vía intravenosa: DAD 5% 450 cc + etanol al 96% 50 cc. Pasar bolo de 8 ml/kg y continuar a 1 ml/kg/hora. Mantener concentración sérica de etanol entre 100 y 120 mg/dL.

---

Por vía oral (por sonda nasogástrica): iniciar con un bolo de 3 ml/kg de etanol al 30% (“aguardiente”), continuando con 0.3 ml/kg/hora.<sup>2,8</sup>

---

Fuente: Tabla de Antídotos.

[Ver guías de Metanol y Antídotos para ampliar información]

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### **Criterios de hospitalización**

Los pacientes asintomáticos se deben observar por lo menos durante 6 horas. Si no presentan ninguna alteración durante este tiempo dar alta con recomendaciones a familiares o acudientes de signos de alarma. Consultar de inmediato en caso de aparición de disnea, dolor torácico, hemoptisis, hematemesis, melenas, somnolencia, fiebre, tos, expectoración purulenta.

Si hay sospecha de toxicidad sistémica se debe hospitalizar o remitir a Centro hospitalario de mayor nivel de complejidad.

Personas con dolor torácico, tos, expectoración post-exposición inhalatoria monitorizar estrechamente para detección temprana de broncoespasmo, edema pulmonar e infección pulmonar (este último durante las primeras 48-72 horas).

En caso de lesión de mucosas (respiratorias y/o gastrointestinales) vigilar periódicamente en busca complicaciones (ulceración y/o fibrosis). Las lesiones corneales deben ser evaluadas nuevamente durante las primeras 24 horas y siempre remitir al Oftalmólogo lo más pronto posible.

### **Criterios de remisión**

En caso de carecer de los elementos antes expuestos y/o atención especializada competente remita al paciente.

### **Criterios de UCI**

Pacientes que ingresen con cualquier alteración el estado de consciencia, oliguria, anuria, requieran apoyo ventilatorio, soporte vasopresor, soporte dialítico deben ser admitidos en la UCI<sup>3,8</sup>.

### **Referencias**

1. Aránzazu Ros Liarte. Control Ambiental de la Exposición a Contaminantes Químicos: Exposición a Formaldehído [Proyecto de master]. Cartagena,



- España: Universidad politécnica de Cartagena. Especialidad Higiene industrial. 2013.
2. Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, et al. Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005.
  3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Medical Management Guidelines for Formaldehyde. [en línea]. Fecha de publicación desconocida, actualizado mayo de 2003 [citado enero 12 de 2016]. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg111.pdf>
  4. Health protection agency. Fomaldehde: toxicological overview. [en línea]. Fecha de publicación: 2008. [citado enero 12 de 2016]. Disponible en: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/341379/hpa\\_formaldehyde\\_toxicological\\_overview\\_v1.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/341379/hpa_formaldehyde_toxicological_overview_v1.pdf)
  5. Olson, Ken. Poisoning and Drug Overdose. 6th edition. Mc Graw Hill. San Francisco, California. 2011.
  6. CK Pandey, A Agarwal, A Baronia and N Singh. Toxicity of ingested formalin and its management. Human & Experimental Toxicology (2000) 19, 360-366.
  7. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Toxicology Program Research. Final background document for formaldehyde. [en línea]. Fecha de publicación: enero 22, 2010 [citado enero 14 de 2016]. Disponible en: [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/2009/november/formaldehyde\\_bd\\_final\\_508.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/2009/november/formaldehyde_bd_final_508.pdf)
  8. Peña, L. M., & Marín, J. A. Protocolos del paciente intoxicado. 1ª edición. Medellín, 2012.
  9. Balharry D, Sexton K, Bérubé KA. An in vitro approach to assess the toxicity of inhaled tobacco smoke componenets: nicotine, cadmiun, formaldehyde and urethane. Toxicology. 2008; 244:66-76.
  10. Tang X, Bai Y, Duong A, Smith MT, Li L, Zhang L. Formaldehyde in China: Production, consumption, exposure levels, and health effects. Environment International. 2009; 35: 1210-24.
  11. Aydin S, Ogeturk M, Kuloglu T, Kavakli A, Aydin S. Effect of carnosine supplementation on apoptosis and irisin, total oxidant and antioxidants levels in the serum, liver and lung tiusses in rats exposed to formaldehyde inhalation. Peptides. 2015; (64):14-23.
  12. Golden R, Valentini M. Formaldehyde and methylene glycol equivalence: Critical assessment of chemical and toxicological aspects. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2014; (69): 178-186.
  13. Guimaraes JR, Turato Farah CR, Guedes Maniero M, Fadini PS. Degradation of formaldehyde by advanced oxidation processes. Journal of Environmental Management. 2012; (107): 96-101.

14. Liang W, Yang X. Indoor formaldehyde in real buildings: Emission source identification, overall emission rate estimation, concentration increase and decay patterns. *Building and Environment*. 2013; (69): 114-120.
15. Pontel LB, Rosado I, Burgos-Barragan G, Swenberg JA, Crossan GP, Patel KJ. Endogenous formaldehyde is a hematopoietic stem cell genotoxin and metabolic carcinogen. *Molecular Cell*. 2015; (60): 177-88.
16. Damgard Nielsen G, Wolkoff P. Cancer effects of formaldehyde: a proposal for an indoor air guideline value. *Arch Toxicol*. 2010; (84): 423-46.
17. Damgard Nielsen G, Thor Larsen S, Wolkoff P. Recent trend in risk assessment of formaldehyde exposures from indoor air. *Arch Toxicol*. 2013; (87): 73-98.
18. Abdollahi M, Hosseini A. Formaldehyde. *Encyclopedia of Toxicology*. 2014; (2): 653-56.
19. Slathammer T, Mentese S, Marutzky R. Formaldehyde in the indoor environment. *Chem. Rev*. 2010; (110): 253

## 7.4 Etilenglicol y otros alcoholes

### **Jorge Alonso Marín Cárdenas**

*Médico especialista en Toxicología Clínica Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Toxicólogo clínico Laboratorio de Toxicología Secretaria de Movilidad de Medellín  
Docente de Farmacología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín  
Docente de Farmacología y toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Presidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC.*

### **Vania Cristina Chica Londoño**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica, Universidad de Antioquia  
Médica del Instituto Psicoeducativo de Colombia –Ipsicol-, Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–  
Miembro del comité académico de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana –ATCC–.*

### **Fabio de Jesús Alzate García**

*Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia  
Especialista en Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia  
Toxicólogo Clínico Hospital Marco Fidel Suárez E.S.E, Bello-Antioquia  
Docente de Farmacología y Toxicología Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín  
Docente de Toxicología Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Toxicólogo clínico Laboratorio de Toxicología Secretaria de Movilidad de Medellín  
Miembro de la Junta directiva de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana-ATCC-*

## Generalidades

El etilenglicol es un alcohol incoloro e inodoro, con un sabor dulce, contiene dos grupos hidroxilo, su fórmula es  $C_2H_4(OH)_2$ . Es sintetizado a partir del etileno, del cual se puede obtener óxido de etileno que reacciona con agua para producir etilenglicol. El etilenglicol es relativamente no volátil y completamente soluble en agua; se puede encontrar en múltiples productos caseros de limpieza como detergentes líquidos, tinta de impresoras, repelentes, anticongelantes, líquido para lavado de autos y betunes, lacas, secantes o en otros productos como líquido para revelación de fotografía, líquido para embalsamar, pesticidas, líquido de extinguidores, preservantes de madera y pinturas. La exposición es casi siempre oral, secundaria a un intento suicida o a una ingestión accidental. El etilenglicol es tóxico tanto para humanos como para animales domésticos como perros y gatos<sup>1,2,3</sup>.

## Toxicocinética

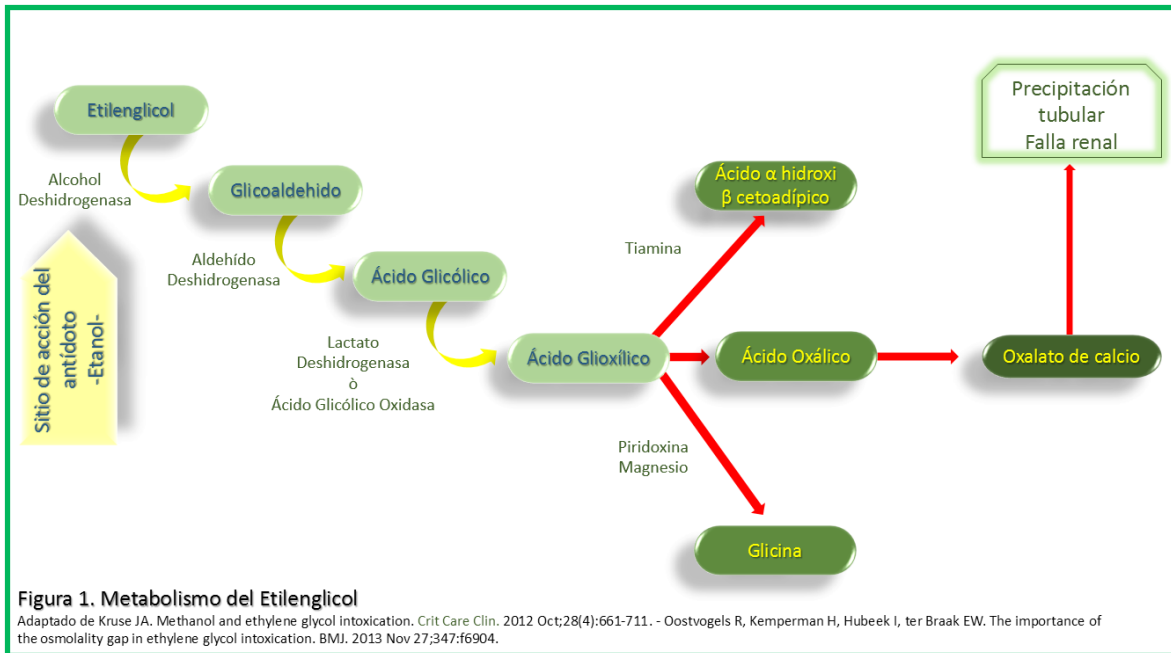
La exposición por vía oral al etilenglicol se asocia a una absorción normalmente rápida y casi total, alcanzando su pico de concentración plasmática entre los 30 y 60 minutos posteriores al contacto. Tiene un tiempo de vida media de 3 a 4 horas, el cual puede extenderse hasta 16 horas en caso de que se use terapia antidotal con etanol, si las concentraciones séricas de etanol se encuentran entre 100–200 mg/dl<sup>2</sup>. Tiene volumen de distribución de 0.54 a 0.8 L/kg, similar al volumen de distribución del agua corporal total. Es filtrado a través de los glomérulos renales y reabsorbido en pequeñas cantidades. El 20% del

etilenglicol puede ser eliminado vía renal de forma lenta, alrededor de entre 18 y 20 horas. El 80% restante es metabolizado principalmente en el hígado, donde se generan metabolitos altamente tóxicos. La exposición dérmica es común pero la absorción a través de la piel intacta es rara; la exposición vía inhalatoria es baja, ya que etilenglicol es muy poco volátil<sup>2</sup>.

### Mecanismo de acción

El etilenglicol es mínimamente tóxico por sí mismo, la toxicidad está principalmente relacionada con la producción de sus metabolitos. El 80% del etilenglicol que se absorbe es metabolizado en el hígado, mediante la enzima alcohol deshidrogenasa a glicolaldehído, y posteriormente por la enzima aldehído deshidrogenasa a ácido glioxílico, este es finalmente metabolizado por varias vías. La toxicidad es atribuible principalmente a cuatro metabolitos; glicolaldehído, ácido glicólico, ácido glioxílico y ácido oxálico.

**Figura N° 9. Metabolismo del etilenglicol**



La acumulación de grandes cantidades de ácidos y entre ellos de ácido glioxílico, lleva a la aparición de acidosis láctica y acidosis metabólica con anión gap elevado. La producción de ácido oxálico lleva a la formación de cristales de oxalato de calcio cuando se conjuga con este ion, los cuales se precipitan en los túbulos renales, resultando en hematuria, proteinuria, cristaluria, elevación de la creatinina, hipocalcemia y falla renal<sup>4,5</sup> (Figura N° 9).

## Manifestaciones clínicas

La acidosis metabólica, el compromiso renal y el compromiso del sistema nervioso central son las manifestaciones principales y más graves que aparecen con la intoxicación. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por metanol se pueden diferenciar en tres estadios dependiendo del tiempo de evolución.

En el primer estadio después de la exposición y hasta las 12 horas, aparecen signos de ebriedad, similares a la de una intoxicación etílica. Sin embargo dependiendo de la cantidad ingerida, pasadas cinco horas aparecen náuseas, emesis y dolor abdominal, incluso las manifestaciones neurológicas pueden ir desde nistagmus, ataxia, y agitación o estupor hasta, hiperreflexia, convulsiones, tetania, o hipotonía, hiporreflexia, cuadriplejía, déficit de pares craneales coma y muerte cerebral. En este estadio es detectable la acidosis metabólica.

Entre las 12 y las 24 horas aparece taquicardia o bradicardia, leve hipertensión o hipotensión, acidosis metabólica y falla multiorgánica con síndrome de dificultad respiratoria, falla cardíaca, ausencia de reflejos del tallo cerebral y muerte.

Finalmente, después de las 24 horas en el tercer estadio se manifiesta francamente la falla renal secundaria a necrosis tubular aguda y depósito de cristales, evidenciándose oligoanuria, hematuria, proteinuria y cristaluria. Este compromiso renal normalmente se resuelve y sólo en pocos casos es permanente.

Como secuelas se ha descrito la aparición de neuropatías retardadas caracterizándose por déficit de pares craneales, dismetría, clonus, presencia de reflejo plantar extensor y neuropatía motora sensitiva ascendente. También se ha descrito la aparición de desmyleinización, infarto de miocardio y parálisis del nervio facial unilateral<sup>1,3,6,7,8,9</sup>.

## Diagnóstico y ayudas diagnósticas

El diagnóstico del paciente intoxicado con etilenglicol se basa en una exhaustiva entrevista al paciente o a los familiares y allegados en caso de que este no pueda responder, en las manifestaciones clínicas y como muchas veces la historia clínica no es clara, y las manifestaciones no son específicas, toman importancia los exámenes de laboratorio, en este caso primordialmente la medición de la osmolaridad, ph y gases arteriales, y de la brecha aniónica y osmolar.

**Gases arteriales:** se evidencia acidosis metabólica y también puede encontrarse disminución en la PCO<sub>2</sub>, como respuesta compensatoria a la acidosis metabólica<sup>2,11</sup>.

Osmolaridad y brecha osmolar: previo a su metabolismo el etilenglicol se comporta como una sustancia osmóticamente activa, teóricamente no debe existir diferencias entre la osmolaridad medida y la osmolaridad calculada (en la que intervienen la glucosa, la urea, el sodio y el potasio), sin embargo, en la intoxicación por etilenglicol la osmolaridad medida puede exceder el valor de la osmolaridad calculada mediante la fórmula clásica. Un aumento de la osmolaridad y de la brecha osmolar aún en ausencia de acidosis metabólica o aumento de la brecha aniónica, debe llevar a pensar en intoxicación por etilenglicol en estadios iniciales, ya que aún no se ha metabolizado a los subsecuentes ácidos que contribuyen a la acidosis<sup>10,11</sup>.

**Brecha aniónica o anión Gap:** es considerado un factor muy importante para el diagnóstico. La acumulación de metabolitos tóxicos especialmente los ácidos, alteran tanto el pH como la brecha aniónica, con disminución del bicarbonato, generando así una grave acidosis metabólica. En un paciente que consulta de forma temprana antes que se inicie el proceso metabólico del etilenglicol, la brecha aniónica podría presentarse sin alteración, generándose falso negativo<sup>3,11</sup>.

**Uroanálisis:** la presencia de cristales de oxalato en la orina pueden ayudar a soportar el diagnóstico de intoxicación por etilenglicol, aunque se ha descrito la presencia de los mismos en otras enfermedades, así mismo la ausencia de estos no descarta la intoxicación<sup>2</sup>.

**Detección del etilenglicol o sus metabolitos:** tanto el etilenglicol como sus metabolitos pueden ser detectados por métodos enzimáticos o por cromatografía, sin embargo, pertenecen a laboratorios especializados y no disponibles en nuestro medio<sup>4</sup>.

**Bioquímica sanguínea:** es esperable la presencia de alteraciones electrolíticas, dentro de ellas la hipocalcemia es muy frecuente. Se debe evaluar la función renal para determinar el compromiso de este órgano blanco<sup>2,11</sup>.

**Lactato:** si bien durante el metabolismo del etilenglicol se genera NADH, cofactor que favorece el paso de piruvato a lactato, los hallazgos de hiperlactatemia en esta intoxicación no son siempre consistentes<sup>3</sup>.

**Imaginología:** se han evidenciado en imágenes de tomografía y resonancia magnética cerebral, edema cerebral difuso, hemorragia e hipodensidades de los ganglios basales, tálamo, tallo cerebral y materia gris especialmente en los lóbulos frontales; incluso con total recuperación neurológica y desaparición de los hallazgos imagenológico después del tratamiento<sup>12,13</sup>.

## Diagnósticos diferenciales

En el diagnóstico diferencial es muy importante tener en cuenta las diferentes entidades clínicas donde se presenta alteración en el estado de alerta, asociado a acidosis metabólica y elevación en la brecha aniónica. Existe una sigla en el idioma inglés que permite englobar las principales causas tóxicas de acidosis metabólica con brecha aniónica elevada, esta es CATMUDPILES: C: cianuro, A: alcohol, T: tolueno, M: metanol, metformina, U: uremia, D: cetoacidosis diabética, P: fenformina (en inglés phenformin), I: hierro (en inglés iron), isoniazida, L: lactato, E: etilenglicol, S: salicilatos<sup>14</sup>.

## Tratamiento

**ABC:** es fundamental la evaluación de la vía aérea y el estado hemodinámico del paciente previo a los tratamientos específicos, para iniciar medidas de soporte y fluido terapia con un adecuado aporte de líquidos e incluso reanimación con estos.

**Descontaminación:** no se recomienda el lavado gástrico dada la rápida absorción del tóxico, ni la utilización de carbón activado<sup>1</sup>.

**Antídoto:** el **alcohol etílico** es usado como antídoto en la intoxicación por etilenglicol, ya que es 67 veces más afín por la enzima alcohol deshidrogenasa que el etilenglicol, impidiendo así la formación de los metabolitos tóxicos. La dosis de alcohol etílico tiene como objetivo mantener una alcoholemia de 100 a 110 mg/dl, para lo cual se utiliza una dosis de carga con 0,6 a 0,8 g/kg, y dosis de mantenimiento de 110 mg/kg/h<sup>1,3,15</sup>. Los criterios para el uso del etanol se encuentran en la tabla 1. En nuestro medio existe la posibilidad de realizar un cálculo rápido de la dosis dependiendo si se cuenta con alcohol absoluto para uso endovenoso o alcohol etílico para uso oral, y es de la siguiente manera:

- 1. Manejo endovenoso:** alcohol etílico al 96% o 99% (etanol absoluto), ampollas de 5, 10 ml y Frasco de 50 mililitros. Se requiere una concentración al 10% por lo cual se debe diluir un frasco de 50 ml de etanol en 450 mililitros de dextrosa en agua destilada al 5%.

De forma práctica se plantea el uso del siguiente esquema terapéutico:

**Dosis de carga (alcohol al 10%):** bolo intravenoso de 8 ml/kg,

**Dosis de mantenimiento:** infusión de 0,8 ml/kg/h, por 24 horas de esta dilución.

Se debe siempre diluir ya que no se debe administrar el etanol absoluto de forma directa por vía endovenosa porque produce flebitis severa<sup>1,15,23,24</sup>.

La dosis de alcohol etílico de uso endovenoso también se puede calcular

mediante la ecuación donde el volumen de alcohol es igual a la alcoholemia deseada multiplicada por el volumen de distribución del etanol, multiplicado por el peso del paciente y todo esto dividido por el porcentaje de la solución de etanol multiplicado por la gravedad específica del etanol, lo que nos daría el volumen de etanol para el bolo inicial y a continuación teniendo en cuenta que el etanol tiene eliminación de orden cero, logrando eliminar entre 10-15 mg/dl cada hora de la alcoholemia deseada, la cual debe estar entre 100 - 150 mg/dl, se debe realizar el cálculo de la cantidad de etanol requerido cada hora para sustentar esta pérdida y mantener la alcoholemia en el nivel esperado<sup>1,15,23,24</sup> (Figura N° 10).

- Manejo oral:** se utiliza alcohol etílico por vía oral según las presentaciones comerciales disponibles; en caso de usar alcohol etílico al 29% ("aguardiente"), se recomienda de forma práctica el uso del siguiente esquema terapéutico:

**Dosis carga oral:** 3 ml/kg,

**Dosis de mantenimiento:** 0,3 ml/kg/h por 24 horas;

Esto se hace administrando la dosis cada hora, o continuamente mediante una sonda nasogástrica adaptada a una bomba de infusión, es de aclarar que no se realiza dilución alguna de esta presentación de etanol (aguardiente) y NO debe ser utilizado por vía endovenosa.

La dosis de alcohol etílico de uso oral también se puede calcular mediante la ecuación ya descrita en el uso endovenoso, realizando los ajustes según la presentación de etanol a usar <sup>1,15,23,24</sup> (Figura N° 10).

**Figura N° 10. Ecuación de etiloterapia**

$$\text{Volumen de alcohol (bolo)} = \left( \frac{\text{alcoholemia deseada} \left( \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) \times \text{Volumen de distribución} \left( \frac{\text{L}}{\text{kg}} \right) \times \text{Peso (kg)}}{\% \text{ solución de alcohol} \times \text{Gravedad específica}} \right)$$

$$\text{Volumen de alcohol (hora)} = \left( \frac{\text{volumen de alcohol (bolo)} \times \text{Eliminación de etanol}}{\text{Alcoholemia deseada}} \right)$$

*Vd: volumen de distribución = 0.53 L/Kg*

*Gravedad específica: 0.8*

*Alcoholemia deseada: 120 mg/dL*

*Eliminación del Etanol: 15 mg/dL/h*



**Tabla N° 74. Criterios para el inicio de alcohol etílico en intoxicación por etilenglicol**

- 1- Concentración plasmática mayor de 200 mg/L
- 2- Historia de ingestión de etilenglicol y brecha osmolar mayor de 10 mOsm/L
- 3- Sospecha de intoxicación por etilenglicol y al menos tres de los siguientes:
  - PH arterial menor de 7,3
  - Bicarbonato sérico menor de 20 mmol/l
  - Brecha osmolar mayor de 10 mmol/l
  - Cristales de oxalato en orina

*\*Debido a que en los primeros niveles de atención de nuestra geografía no se dispone de este tipo de paraclínicos, siempre que exista historia o sospecha de intoxicación, se debe iniciar la terapia antidotal.*

Adaptado de: Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? Neth J Med. 2014 Feb;72(2):73-9.

El **Fomepizol** es un antídoto que al igual que el etanol se une a la enzima alcohol deshidrogenasa, pero con mayor afinidad, además genera menores efectos adversos e incluso puede impedir la utilización de hemodiálisis, sin embargo es mucho más costoso y no se tiene disponibilidad en algunos países<sup>16</sup>. El Fomepizol se encuentra en viales de 1.5 ml (1g/ml) y se administra diluido en 100 ml de Solución Salina al 0.9% (SNN 0.9%), o dextrosa en agua destilada al 5% (DAD 5%) y se debe pasar IV lentamente, siempre en un tiempo no menor a 30 minutos<sup>23,25</sup>.

La dosis del Fomepizol es de 15 mg/kg endovenoso en bolo, seguido por una dosis a las 12 horas de 10 mg/kg y esta dosis se continúa administrando cada 12 horas durante 4 dosis. Posteriormente si se requiere más tiempo de tratamiento se puede aumentar la dosis a 15 mg/kg cada 12 horas (por autoinducción del metabolismo) por el tiempo necesario hasta que las concentraciones de etilenglicol sean indetectables y el paciente se encuentre asintomático con un pH sanguíneo normal<sup>23, 25</sup>.

En el paciente que cumple criterios para ser llevado a diálisis, en el cual ha transcurrido más de 6 horas desde la última administración del medicamento es necesario una nueva dosis<sup>23, 25</sup>.

**Corrección de la hipocalcemia:** no es mandatorio la corrección del calcio, a no ser que existan manifestaciones clínicas, debido a que esta es secundaria a la precipitación. La reposición se puede realizar utilizando gluconato de calcio 10 a 20 mL (niños 0,2- 0,3 mL/Kg) por vía endovenosa, de forma lenta, si persiste la alteración se puede utilizar una nueva dosis a los 10 minutos<sup>1,2,23</sup>.

**Suplementos vitamínicos y cofactores:** el ácido glioxílico es transformado enzimáticamente a metabolitos no tóxicos en presencia de tiamina, piridoxina y magnesio, y aunque se desconoce el efecto real en el contexto de esta intoxicación debido a las grandes cantidades presentes de ácido glioxílico, estos suplementos realmente no representan riesgo agregado, por lo que es razonable su utilización. La tiamina se puede utilizar a una dosis de 100 mg (niños 50 mg) endovenoso en 5 minutos o intramuscular cada 8 horas, la Piridoxina se administran a 50 mg Intravenosos o intramuscular cada 6 horas hasta la desaparición del cuadro toxico<sup>3,23</sup>.

**Eliminación extracorpórea:** el etilenglicol es un alcohol que es potencialmente eliminado mediante hemodiálisis, así como sus metabolitos tóxicos, los criterios para su utilización se encuentran en la **Tabla N° 75**.

**Tabla N° 75. Criterios para hemodiálisis en intoxicación por etilenglicol.**

- 
1. Concentración plasmática de etilenglicol igual o mayor a 50 mg/dl
  2. Acidosis metabólica grave
  3. Falla renal
  4. Alteración de electrolitos que no responda a las medidas convencionales
  5. Deterioro de los signos vitales a pesar del soporte
- 

Adaptado de Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? *Neth J Med.* 2014 Feb;72(2):73-9. Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient. *Hemodial Int.* 2010 Apr;14(2):158-67.

## Seguimiento

Normalmente el tiempo de eliminación del etilenglicol es alrededor de 1 a 2 días, o de 4 a 5 días en caso de utilizar el alcohol etílico como tratamiento; el paciente siempre debe ser vigilado este tiempo o más, dependiendo del estado clínico, logrando como objetivo la ausencia de signos y síntomas así como la normalidad de los paraclínicos. Se debe tener en cuenta que pueden presentarse secuelas después del cuadro agudo como falla renal y complicaciones neurológicas dentro de las que se han descrito neuropatía sensitiva motora y déficit de pares craneales<sup>18,19</sup>.

## Criterios de hospitalización en UCI

Todo paciente con manifestaciones graves de la intoxicación deben ser tratado en unidad de cuidados intensivos; estos son pacientes con alteración de los signos vitales, alteración del estado de conciencia, falla renal, alteraciones cardiovasculares (bradicardia, hipotensión, infarto de miocardio), síndrome de dificultad respiratoria, estatus epiléptico, acidosis metabólica y alteración hidroelectrolítica graves.

## Criterios de remisión

- Debido a que es primordial la toma de paraclínicos para determinar el estado ácido base e hidroelectrolítico, además de que se debe tener disponibilidad de hemodiálisis para hacer uso de esta en los casos necesarios y la posibilidad de valoración por el médico especialista en Toxicología Clínica, el paciente debe ser trasladado un nivel de atención de alta complejidad, después de iniciar las medidas disponibles en los menores niveles de complejidad, y la administración de la terapia antidotal de contar con esta. Todo paciente intoxicado por etilenglicol en el contexto de un intento de suicidio siempre deberá ser evaluado por médico especialista en Psiquiatría.

## Dietilenglicol

Este alcohol tóxico se encuentra en líquidos para frenos, productos cosméticos, lubricantes, papel, tintas, textiles, adhesivos y disolventes, es altamente tóxico aunque se desconoce su mecanismo de acción y se ha asociado a la producción de metabolitos tóxicos, que generan acidosis metabólica y elevación de la brecha osmolar, junto con daño de órgano múltiple. Se debe prestar soporte al paciente, y **no se ha comprobado la efectividad del uso del etanol, fomepizol u otras sustancias como antídotos**<sup>20</sup>.

## Propilenglicol

El propilenglicol es un alcohol utilizado crecientemente en licores a base de canela, y como diluyente de diversos medicamentos, está permitida una concentración hasta del 5% por las agencias regulatorias. Eventualmente se puede generar una intoxicación por propilenglicol, produciendo acidosis metabólica y elevación de la osmolaridad, ya que es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa a ácido láctico, de ahí que sea de utilidad la utilización del alcohol como antídoto<sup>21</sup>.

## Isopropilalcohol

Es un alcohol que hace parte de diversos diluyentes industriales, tras la ingestión genera síntomas gastrointestinales como dolor, vómito, hematemesis; las manifestaciones del sistema nervioso central pueden ir desde mareo y cefalea hasta convulsiones y alteración del estado de conciencia. También se puede presentar rhabdomiólisis, mioglobulinuria y falla renal. Se recomienda tratamiento de soporte, y hemodiálisis en caso de concentraciones en plasma mayores de 200 mg/dl (no disponible la medición en nuestro medio)<sup>22</sup>.

## Referencias

- 1 McMahon DM, Winstead S, Weant KA. Toxic alcohol ingestions: focus on ethylene glycol and methanol. *Adv Emerg Nurs J.* 2009 Jul-Sep;31(3):206-13.
- 2 Patocka J, Hon Z. Ethylene glycol, hazardous substance in the household. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2010;53(1):19-23.
- 3 KruseJA. Methanol and ethylene glycol intoxication. *Crit Care Clin.* 2012 Oct;28(4):661-711.
- 4 Viinamäki J, Sajantila A, Ojanperä I. Ethylene Glycol and Metabolite Concentrations in Fatal Ethylene Glycol Poisonings. *J Anal Toxicol.* 2015 Jul-Aug;39(6):481-5.
- 5 Monet C, Richard E, Missonnier S, Rebouissoux L, Llanas B, Harambat J. Secondary hyperoxaluria and nephrocalcinosis due to ethylene glycol poisoning. *Arch Pediatr.* 2013 Aug;20(8):863-6.
- 6 Reddy NJ, Sudini M, Lewis LD. Delayed neurological sequelae from ethylene glycol, diethylene glycol and methanol poisonings. *Clin Toxicol (Phila).* 2010 Dec;48(10):967-73.
- 7 Nagesh IV, Koley KC, Sen S, Mohan S, Sahu S. Ethylene glycol poisoning. *Med J Armed Forces India.* 2015 Jul;71(Suppl 1):S36-8.
- 8 Eroglu E, Kocyigit I, Bahcebasi S, Unal A, Sipahioglu MH, Kocyigit M, Tokgoz B, OymakO. Unusual clinical presentation of ethylene glycol poisoning: unilateral facial nerve paralysis. *Case Rep Med.* 2013;2013:460250.
- 9 Ahmed A, Tschetter PA, Krasowski MD, Engelman A. Massive ethylene glycol poisoning triggers osmotic demyelination syndrome. *J Emerg Med.* 2014 Mar;46(3):e69-74.
- 10 Oostvogels R, Kemperman H, Hubeek I, ter Braak EW. The importance of the osmolality gap in ethylene glycol intoxication. *BMJ.* 2013 Nov 27;347: f6904.
- 11 Kraut JA. Diagnosis of toxic alcohols: limitations of present methods. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53(7):589-95.
- 12 Boukobza M, Baud FJ, Gurlain H, Champion S, Malissin I, Mégarbane B. Neuroimaging findings and followup in two cases of severe ethylene glycol intoxication with full reco-very. *J Neurol Sci.* 2015 Dec 15;359(1-2):343-6.
- 13 Maekawa N, Hoshiyama E, Suzuki K, Ono K. Brain magnetic resonance image changes following acute ethylene glycol poisoning. *Neurol India.* 2015 Nov-Dec;63(6):998-1000.
- 14 Wiener SW. Toxicologic acid-base disorders. *Emerg Med Clin North Am.* 2014 Feb;32(1):149-65.
- 15 Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? *Neth J Med.* 2014 Feb;72(2):73-9.

- 16 McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Mar;81(3):505-15.
- 17 Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient. *Hemodial Int*. 2010 Apr;14(2):158-67.
- 18 Tanasescu A, Macovei RA, Tudosie MS. Outcome of patients in acute poisoning with ethylene glycol factors which may have influence on evolution. *J Med Life*. 2014;7 Spec No. 3:81-6.
- 19 Conklin L, Sejvar JJ, Kieszak S, Sabogal R, Sanchez C, Flanders D, Tulloch F, Victoria G, Rodriguez G, Sosa N, McGeehin MA, Schier JG. Long-term renal and neurologic outcomes among survivors of diethylene glycol poisoning. *JAMA Intern Med*. 2014 Jun;174(6):912-7.
- 20 Devoti E, Marta E, Belotti E, Bregoli L, Liut F, Maiorca P, Mazzucotelli V, Cancarini G. Diethylene glycol poisoning from transcutaneous absorption. *Am J Kidney Dis*. 2015 Apr;65(4):603-6.
- 21 Cunningham CA, Ku K, Sue GR. Propylene Glycol Poisoning from Excess Whiskey Ingestion: A Case of High Osmolal Gap Metabolic Acidosis. *Investig Med High Impact Case Rep*. 2015 Sep 3;3(3):2324709615603722
- 22 Jammalamadaka D, Raissi S. Ethylene glycol, methanol and isopropyl alcohol intoxication. *Am J Med Sci*. 2010 Mar;339(3):276-81.
- 23 Wiener S W. Toxic Alcohols. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. Ninth edition. New York: McGraw Hill; 2011. P 1400 - 1410.
- 24 Howland MA. Antidotes in depth. Ethanol. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. Ninth edition. New York: McGraw Hill; 2011. P 1419 - 1422.
- 25 Howland MA. Fomepizol. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. Ninth edition. New York: McGraw Hill; 2011. P 1414 - 1418.

## 7.5 Solventes

**Paula Fonnegra Uribe**

Médica Cirujano Universidad El Bosque  
Especialista Toxicología Clínica Universidad Del Rosario  
Toxicóloga Clínica CLINICOS IPS  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –

**Marielena Baquero Salamanca**

Médica Cirujano Universidad El Bosque  
Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –

**Jair Antonio Ruiz G.**

Médico Cirujano Universidad del Rosario  
Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – atcc –

### Generalidades

Son productos elaborados a partir de la mezcla de varios compuestos orgánicos. Dentro de estos, se encuentran los hidrocarburos (sustancias volátiles, útiles en procesos industriales para la producción de pinturas, pegantes, plaguicidas, cuero y disolventes, entre otros)<sup>1</sup>.

Históricamente, en 1897 se reportó la primera muerte pediátrica por aspiración no intencional de hidrocarburos, pero fue sólo en los años cincuenta y sesenta que se empezó a reconocer la toxicidad en humanos a través de la inhalación de estos productos. En la actualidad, se describe toxicidad en el sistema nervioso central y periférico, así como potencial mutagénico y carcinogénico<sup>2</sup>.

Tres tipo de poblaciones están en mayor riesgo de intoxicación por solventes: los niños por ingesta no intencional; el personal en el ámbito laboral por vía dérmica o por inhalación; y los adolescentes quienes intencionalmente abusan de éstas por inhalación<sup>3</sup>.

**Tabla Nº 76. Clasificación de los hidrocarburos**

Compuesto	Estructura química	Uso común
<b>Alifáticos</b>	Tienen una cadena lineal de átomos de carbono <sup>2,4</sup> .	Gasolina
	4 carbonos: Gaseoso	Nafta
	5 – 19 carbonos: Líquido	Queroseno
	Cadenas más largas:	Trementina
	Sólido o alquitranes <sup>3</sup>	Aceite mineral
		Gasolina blanca
		Combustible de vehículos a motor.
		Líquidos para encender carbón.
		Combustible para calefacción.
		Diluyente de pinturas.
		Cera para muebles.
		Diluyente de pintura o barniz.

Compuesto	Estructura química	Uso común	
<b>Aromáticos</b>	Presentan una estructura cíclica (incluyen cicloparafinas).	Benceno	Disolvente, aditivo de gasolina, reactivo en producción de caucho, lubricantes, detergentes, pesticidas.
		Tolueno	Disolvente, disolvente de pintura en spray, aditivo de gasolina, adhesivos, limpiadores.
		Xileno	Disolvente, diluyente de pintura, reactivo.
<b>Halogenados</b>	Contienen elementos halogenados como cloruro o fluoruro (se encuentran benceno, naftaleno, antraceno).	Cloruro de metileno	Disolvente, quita pintura, propulsor.
		Tetracloruro de Carbono	Disolvente, propulsor, refrigerante.
		Tricloroetileno	Desengrasante, quitamanchas.
		Tetracloroetileno	Disolvente de limpieza en seco.

Adaptado de: Lewis S. Nelson, Neal A. Lewin, Mary Ann Howland, Robert S. Hoffman, Lewis R. Goldfrank, Neal E. Flomenbaum. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Chapter 106. 9th ed. 2011. P 1386-99.

## Toxicocinética

Aunque presentan absorción por vía oral, dérmica o inhalada, la vía usual de exposición es la inhalada, por consiguiente, la dosis absorbida dependerá de la concentración en el aire, la duración de la exposición, la frecuencia respiratoria y el coeficiente de partición aire-sangre. Los hidrocarburos aromáticos en general son bien absorbidos por inhalación, mientras que la absorción de los hidrocarburos alifáticos dependerá de su peso molecular. No se describen dosis tóxicas<sup>3</sup>.

**Tabla N° 77. Toxicodinamia, manifestaciones clínicas y diagnósticos diferenciales**

Órgano/ Sistema	Toxicodinamia	Manifestaciones Clínicas	Diagnósticos diferenciales
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibición de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) de manera reversible, lo que conduce a un aumento de la expresión de los mismos con la exposición crónica<sup>4,5</sup>.</li> <li>- Incremento en la función GABA, el cual disminuye con la exposición crónica (Tolerancia)<sup>4,6,7</sup>.</li> <li>- Alteración en otros sistemas de neurotransmisores como serotonina (5HT3), acetilcolina y canales iónicos voltaje dependientes<sup>4,8</sup>.</li> </ul>	<p>Fases:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Euforia, excitabilidad, desinhibición, comportamiento impulsivo, cefalea, mareo, disestesias en lengua, entumecimiento de las piernas, debilidad muscular, tinnitus y visión borrosa.</li> <li>2. Depresión del sistema nervioso central, disartria, confusión, alucinaciones, diplopía, temblor y marcha atáxica.</li> <li>3. Somnolencia progresiva hasta la obnubilación, coma, convulsiones y muerte. Exposición crónica causa secuelas neuropsicológicas dado por alteración en la memoria, atención y aprendizaje, así como encefalopatía y desordenes psiquiátricos. Se describe neuropatía periférica y neuralgia del trigémino tras la exposición a tricloroetileno<sup>2</sup>.</li> </ol>	<p>Trastorno depresivo, trastorno de ansiedad, uso excesivo de medicamentos que alteran el sistema nervioso central, abuso de sustancias psicoactivas, otras encefalopatías de origen tóxico (Alcohol, mercurio, etc.), trauma craneoencefálico, alteraciones neurovasculares, causas metabólicas<sup>2,9</sup>.</p>
Pulmonar	<p>Alteran el surfactante pulmonar y desencadenan inflamación mediada principalmente por macrófagos, edema y necrosis del epitelio alveolar. La exposición gastrointestinal por sí sola no desencadenara neumonitis a menos que se acompañe de exposición respiratoria<sup>2,10,11</sup>.</p>	<p>Ocurren al ingerir y aspirar los solventes, manifestándose con tos, crépitos, roncus, sibilancias, taquipnea, hipoxemia, hemoptisis o distress respiratorio. Pueden desarrollar neumonitis química<sup>3</sup>.</p>	<p>Neumonía, asma, exposición a irritantes pulmonares, granuloma o carcinoma<sup>2</sup>.</p>



Órgano/ Sistema	Toxicodinamia	Manifestaciones Clínicas	Diagnósticos diferenciales
Cardiaco	Incremento en la sensibilidad del miocardio a la epinefrina, retraso de la repolarización y desaceleración de la conducción, aumentando el riesgo de desarrollo de arritmias <sup>12,13</sup> .	Arritmias tipo fibrilación auricular, taquicardia ventricular, ritmo de la unión o fibrilación ventricular, las cuales pueden causar paro cardíaco si tras la exposición al solvente se presenta una descarga adrenérgica <sup>3</sup> .	
Renal	La exposición crónica a tolueno se asocia con el desarrollo de acidosis tubular, que causa disfunción tubular distal <sup>14,15</sup> .	El abuso del tolueno causa debilidad muscular debido a hipokalemia secundaria, que puede manifestarse desde leve disminución de la fuerza muscular hasta parálisis flácida <sup>2</sup> .	Hipercalciuria idiopática, hiperparatiroidismo primario, toxicidad por litio, toxicidad por anfotericina B, abuso de analgésicos, hipervitaminosis D, enfermedades autoinmunes <sup>16,17</sup> .
Otros	<p>Gastrointestinal: Causa irritación de la mucosa y quemadura química lo que ocasiona dolor abdominal, diarrea, náuseas y emesis, este último aumentando el riesgo de aspiración y con ello de toxicidad pulmonar. Los hidrocarburos halogenados son hepatotóxicos y nefrotóxicos<sup>3</sup>.</p> <p>Piel: Causan irritación, resequedad, soluciones de continuidad y dermatitis. La inyección sobre tejidos blandos lleva a necrosis, con formación secundaria de celulitis, abscesos o fascitis<sup>3</sup>.</p>		

Fuente: autores.

## Diagnóstico

Una historia clínica cuidadosa y detallada es la herramienta más importante para realizar un diagnóstico adecuado; siempre se debe considerar el tiempo, la ruta de exposición y la presencia de síntomas<sup>2</sup>. Así mismo, se recomienda realizar un examen físico cuidadoso en busca de olor característico o lesiones en piel relacionadas<sup>2,18</sup>. El rol más importante de los paraclínicos en la exposición aguda a hidrocarburos es determinar el efecto de estos en los diferentes órganos.

En caso de intoxicación con thinner, se debe descartar intoxicación concomitante con alcohol metílico (metanol), debido a que este último puede ser usado como adulterante en la elaboración del thinner. La presencia de acidosis metabólica con brecha aniónica elevada y visión "nublada" sugieren fuertemente el diagnóstico de intoxicación metílica y debe tratarse como tal.

## Tratamiento

- El personal que atiende al paciente debe protegerse con guantes y tapaboca.
- Realizar valoración inicial de acuerdo al algoritmo ABCDE (Apertura de la vía aérea, Buena respiración, Circulación, Déficit neurológico, Exposición).
- En caso de exposición dérmica, lave con abundante agua y jabón, retire toda prenda contaminada y dépositela en bolsa roja para desecharla.
- Monitoree al paciente en sala de reanimación, valorando permanentemente frecuencia cardíaca, tensión arterial y pulsoximetría.
- En caso de ingestión, NO induzca el vómito, NO realice lavado gástrico, NO administre carbón activado, todo lo anterior aumenta el riesgo de toxicidad pulmonar por aspiración.
- En caso de agitación o convulsiones administrar benzodiacepinas según disponibilidad:
  - Midazolam: bolo de 0.2 mg/kg/dosis vía endovenosa seguido de una infusión (en bomba de infusión) de 0.05 - 2 mg/kg/ hora, o
  - Diazepam: 5 - 10 mg dosis vía endovenosa, cada 10 a 15 minutos en adultos (Máxima total dosis 30 mg) y en niños de 0.1 - 0.3 mg/kg/ dosis (Máxima dosis 10 mg) cada 5 - 10 minutos hasta revertir los síntomas.
- En caso de arritmias cardíacas utilice lidocaína y beta bloqueador, NO administre adrenalina, noradrenalina, dopamina ni dobutamina.
  - Lidocaína: dosis inicial de 1 - 1.5 mg/kg vía endovenosa, si persiste taquicardia ventricular/fibrilación ventricular se puede administrar dosis adicionales de 0.5 - 0.75 mg/kg vía endovenosa cada 5 - 10 minutos (dosis total máxima de 3 mg/kg). Luego continúe infusión de mantenimiento de 1 - 4 mg/minuto.
  - Metoprolol: 5 mg vía endovenosa cada 5 minutos hasta un total de 15 mg, luego puede continuar tratamiento oral entre 25 - 100 mg/día dosificándolo hasta lograr el efecto deseado.
- No administre corticoide ni antibiótico profiláctico (sólo la documentación en radiografía de tórax de neumonitis es indicación para inicio de antibiótico, idealmente orientado de acuerdo a cultivo de esputo).
- Solicite: gases arteriales, sodio, potasio, calcio, cloro, magnesio, creatinina, nitrógeno ureico, TGO, TGP, radiografía de tórax y electrocardiograma.
- Monitoree estado de conciencia y patrón respiratorio en caso de deterioro realice soporte de la vía aérea con intubación orotraqueal.
- NO EXISTE ANTÍDOTO, el manejo es fundamentalmente de soporte.
- Si tras observación por 6 horas el paciente está asintomático y los laboratorios e imágenes son normales puede ser dado de alta, dando recomendaciones a familiares y/o cuidadores sobre vigilancia estrecha del estado de conciencia y del patrón respiración por 24 horas luego del egreso.

- Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.
- En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

**Tabla N° 78. Criterios de remisión y de UCI**

<b>Criterios para traslado a UCI</b>	<b>Criterios de remisión</b>
Paro cardiaco o estado post reanimación.	Presencia de neumonitis química.
Arritmias complejas que requieren monitoreo e intervención.	Bronco aspiración.
Falla respiratoria aguda que requiera soporte ventilatorio.	Presencia de acidosis tubular renal.
Depresión del estado de conciencia que ponga en riesgo la vía aérea.	No se disponga de radiografía de tórax ni de laboratorios clínicos.
Status epiléptico.	
Quemadura química extensa.	

Fuente: autores.

## Referencias

1. Universidad del Rosario. Biblioteca Antonio Rocha Alvira (Bogotá C= U of the RARAL (Bogotá, C, Jiménez Ramos F, Ocupacional E en S, Intoxicación crónica ocupacional por solventes orgánicos : reporte de un caso clínico. Facultad de Medicina; 2012.
2. Tormoehlen LM, Tekulve KJ, Nañagas KA. Hydrocarbon toxicity: A review. Clin Toxicol (Phila). 2014 Jun;52(5):479–89.
3. Lewis S. Nelson, Neal A. Lewin, Mary Ann Howland, Robert S. Hoffman, Lewis R. Goldfrank NEF. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Chapter 106. 9th ed. 2011. p. 1386–99.
4. Bowen SE, Batis JC, Paez-Martinez N, Cruz SL. The last decade of solvent research in animal models of abuse: mechanistic and behavioral studies. Neurotoxicol Teratol. Jan;28(6):636–47.
5. Bale AS, Tu Y, Carpenter-Hyland EP, Chandler LJ, Woodward JJ. Alterations in glutamatergic and gabaergic ion channel activity in hippocampal neurons following exposure to the abused inhalant toluene. Neuroscience. 2005 Jan;130(1):197–206.
6. MacIver MB. Abused inhalants enhance GABA-mediated synaptic inhibition. Neuropsychopharmacology. 2009 Sep;34(10):2296–304.

7. Beckstead MJ, Weiner JL, Eger EI, Gong DH, Mihic SJ. Glycine and gamma-aminobutyric acid(A) receptor function is enhanced by inhaled drugs of abuse. *Mol Pharmacol*. 2000 Jun;57(6):1199–205.
8. Lopreato GF, Phelan R, Borghese CM, Beckstead MJ, Mihic SJ. Inhaled drugs of abuse enhance serotonin-3 receptor function. *Drug Alcohol Depend*. 2003 May 1;70(1):11–5.
9. Van Valen E, van Thriel C, Akila R, Nilson LN, Bast-Pettersen R, Sainio M, et al. Chronic solvent-induced encephalopathy: European consensus of neuropsychological characteristics, assessment, and guidelines for diagnostics. *Neurotoxicology*. 2012 Aug;33(4):710–26.
10. Schneider S, Schürch D, Geiser M. Aspiration toxicology of hydrocarbons and lamp oils studied by in vitro technology. *Toxicol In Vitro*. 2013 Apr;27(3):1089–101.
11. Sen V, Kelekci S, Selimoglu Sen H, Yolbas I, Günes A, Abakay O, et al. An evaluation of cases of pneumonia that occurred secondary to hydrocarbon exposure in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Feb;17 Suppl 1:9–12.
12. Brock WJ, Rusch GM, Trochimowicz HJ. Cardiac sensitization: methodology and interpretation in risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2003 Aug;38(1):78–90.
13. Himmel HM. Mechanisms involved in cardiac sensitization by volatile anesthetics: general applicability to halogenated hydrocarbons? *Crit Rev Toxicol*. 2008 Jan;38(9):773–803.
14. Olgar S, Oktem F, Dindar A, Kilbas A, Turkoglu UD, Cetin H, et al. Volatile solvent abuse caused glomerulopathy and tubulopathy in street children. *Hum Exp Toxicol*. 2008 Jun;27(6):477–83.
15. Al-Ghamdi SS, Raftery MJ, Yaqoob MM. Acute solvent exposure induced activation of cytochrome P4502E1 causes proximal tubular cell necrosis by oxidative stress. *Toxicol Vitro*. 2003 Jun;17(3):335–41.
16. Carr F, Prasad B. An unusual case of renal tubular acidosis. *BMJ Case Rep*. 2011 Jan;2011.
17. Reddy P. Clinical approach to renal tubular acidosis in adult patients. *Int J Clin Pract*. 2011 Mar;65(3):350–60.
18. Kurtzman TL, Otsuka KN, Wahl RA. Inhalant abuse by adolescents<sup>11</sup>The full text of this article is available via JAH Online at <http://www.elsevier.com/locate/jahonline>. *J Adolesc Heal*. 2001 Mar;28(3):170–80.

## 7.6 Cáusticos

### **Diana Uribe López**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica  
Toxicóloga Clínica Hospital mental de Antioquia E.S.E  
Toxicóloga Clínica en Clínica las Américas Medellín  
Toxicóloga Clínica Neumomed, Medellín*

### **Lineth Alarcón Franco**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica  
Toxicóloga en la Línea CIEMTO Universidad de Antioquia  
Docente Universidad Cooperativa de Colombia*

### **Jenny Alexandra Rojo Mira**

*Médica Residente de 1er año Toxicología Clínica Universidad de Antioquia, Medellín.*

## Generalidades

Una sustancia cáustica, es aquella que causa la destrucción o el daño de los tejidos vivos al entrar en contacto<sup>1</sup>. Esta definición, cubre una amplia gama de productos químicos, que están disponibles para la limpieza, en la mayoría de los hogares y en el área industrial, generalmente a más altas concentraciones; de manera práctica se agrupan en ácidos (donadores de protones, causan lesión a  $\text{pH} < 2$ ) y álcalis (aceptores de protones, causan daño a  $\text{pH} > 11$ )<sup>2</sup>. La morbilidad y mortalidad asociadas a estas sustancias se considera un problema mundial.

Desde 1927, se han tomado medidas preventivas para ésta intoxicación en Estados Unidos. En 1973 establecen que las sustancias con concentración mayor al 2%, deben tener envase a prueba de niños. Estas medidas permitieron una reducción importante de las intoxicaciones accidentales en éste país<sup>1</sup>. La gravedad de la lesión depende del volumen, pH, concentración, duración del contacto y de la capacidad de penetrar en los tejidos<sup>2</sup>.

Entre los ácidos, tenemos a nivel doméstico, el ácido clorhídrico utilizado como limpiador de inodoros y en el tratamiento de piscinas. A nivel industrial, tenemos el ácido sulfúrico (baterías), el ácido fosfórico (limpiadores de metales) y el ácido fluorhídrico (se utiliza en removedores de óxido y en el grabado de microprocesadores y vidrio, industria de la cerámica, grafito<sup>3-5</sup>).

Entre los álcalis, están disponibles comercialmente, el hidróxido de sodio (soda cáustica), comúnmente usado como un limpiador de cañerías o tuberías, es muy peligroso, especialmente en forma líquida; en forma sólida es menos perjudicial ya que los cristales tienden a aferrarse a los labios y la boca.

El hipoclorito de sodio al 3% a 6% (blanqueador casero), rara vez causa la muerte o la estenosis esofágica, pero una mayor concentración en el "cloro" para el tratamiento de piscinas que es (hipoclorito de sodio al 70%), puede

ser más destructivo. Los detergentes lavavajillas contienen carbonato de sodio se consideran álcalis fuertes (pH 10.5-13) pero rara vez causan daños graves; los limpiadores caseros de amoníaco pueden ser cáusticos pues poseen un pH mayor o igual a 12,5 y pueden causar necrosis gástrica o esofágica con la ingesta de aproximadamente 100 ml<sup>3,4</sup>.

Dentro de las sustancias cáusticas más importantes como causa de consulta en los servicios de urgencias están:

Bases fuertes:

- Soda cáustica.
- Amoníaco.
- Cal ( $\text{CaOH}_2$ ).
- Hidróxido de sodio.
- Hidróxido de potasio.

Ácidos fuertes:

- Ácido clorhídrico o muriático.
- Ácido cianhídrico.
- Ácido sulfúrico
- Ácido fosfórico.
- Ácido nítrico.
- Ácido fluorhídrico

Ácidos débiles:

- Ácido acético.
- Ácido ascórbico.

Oxidantes:

- Permanganato de potasio.
- Agua oxigenada.

Otros:

- Formol.
- Creolina y cresoles.
- Sales de mercurio.
- Hipoclorito de sodio.
- Paraquat.
- Tabletas reactivas Clinitest®.

## Toxicocinética y mecanismo de acción

La exposición a un agente cáustico puede ocurrir por varias vías, entre ellas la dérmica, ocular, respiratoria, contacto con piel y gastrointestinal; siendo la más significativa por medio de la ingestión<sup>1</sup>. Los ácidos fuertes, producen necrosis de coagulación y la penetración al tejido disminuye por el coágulo que se forma, sin embargo, puede producirse una lesión penetrante severa si se ingiere un volumen suficiente de ácido concentrado.

El ácido fluorhídrico es una excepción, ya que produce necrosis por licuefacción y también pueden ocurrir rápidamente alteraciones del metabolismo del calcio como resultado de la absorción de fluoruro, ya que es un agente quelante de calcio muy potente, produciendo hipocalcemia grave, además el flúor es un cardiotoxico directo, que puede conducir a la muerte sin tener que ser ingerido ya que una quemadura en piel de un 1% de superficie corporal total puede producir hipocalcemia significativa<sup>6</sup>.

Los álcalis como el hidróxido de sodio producen necrosis de licuefacción.

Debido a que la ingestión de álcali es inicialmente menos dolorosa que la ingestión de ácidos, las lesiones graves ocurren con frecuencia pues los síntomas y la consulta a los servicios de salud se hace tardíamente. La inflamación en el sitio de la lesión se caracteriza por la disminución en la perfusión del tejido y mayor deterioro de las membranas celulares por la peroxidación lipídica e hidrólisis. Se cree que las especies reactivas del oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) tienen un papel importante en daño del tejido post-isquémico, causando lesión celular y necrosis posterior<sup>3</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Después de la ingestión de cáusticos, los pacientes pueden presentar una combinación de muchos síntomas o ninguno en absoluto dependiendo de la naturaleza del agente, los detalles de la ingestión (cantidad, intención, tiempo y el compromiso de los tejidos afectados). **La presencia o ausencia de quemaduras en los labios, la boca y orofaringe, no se correlaciona con la presencia de lesiones en el esófago o el estómago**<sup>7</sup>. Los pacientes con edema laríngeo o en epiglotis, pueden presentarse con estridor, afonía, ronquera o disnea. Además, pueden presentarse síntomas más inespecíficos como náuseas, vómito recurrente, hematemesis, disfagia, odinofagia y sialorrea. La presencia de dolor abdominal o rigidez; así como dolor subesternal, en el pecho o la espalda, pueden ser signos de quemadura o perforación grave. En forma típica, el daño causado por los cáusticos se evidencia en 4 estadios:

1. Necrosis e invasión bacteriana, que lleva a infiltración de polimorfonucleares. En las primeras 24 horas.
2. Trombosis vascular, lo que aumenta la extensión del daño tisular. En las primeras 48 horas.
3. Los siguientes 2 a 5 días, las capas superficiales del tejido afectado, comienzan a denudarse. La fuerza tensil normal puede tardar hasta 3 semanas en recuperarse y es en este período donde se corre mayor riesgo de perforación tardía. Comienza a presentarse formación de tejido de granulación, depósito de colágeno y reepitelización, requiere de 1 semana hasta varios meses para completarse.
4. Fase de cicatrización, puede llevar a una fase constrictiva esofágica durante un lapso de semanas hasta años después de la exposición. La cicatrización de la capa muscular más profunda se produce aproximadamente a las 6 semanas. En estenosis esofágica de larga data, se ha visto aparición de carcinoma de células escamosas del esófago o del estómago<sup>8</sup>.

## Diagnóstico

Si el paciente se encuentra en condición estable, con vía aérea preservada, o en caso de que presente dificultad respiratoria, debe asegurarse la vía aérea, y luego realizar un examen físico completo y una historia clínica, haciendo énfasis en el antecedente de exposición, con especial atención al tiempo de la ingesta, la identidad del agente y la cantidad ingerida y si es posible solicitar en envase o empaque de la sustancia para corroborar información.

Las radiografías de tórax y abdominales son útiles para detectar aire libre en el mediastino (neumomediastino, derrame pleural, neumoperitoneo, etc) o por debajo del diafragma (perforación gástrica), así como punto de referencia por si se desarrolla una neumonía por aspiración<sup>1-9</sup>. Se recomienda solicitar: hemograma completo, donde puede encontrarse leucocitosis, y en casos de perforación o ulceración aguda, disminución de la hemoglobina, se solicitan gases arteriales, pH menores de 7,22 están relacionados con lesión grave por cáusticos, función renal, tiempos de coagulación generalmente se observan elevados, electrolitos con calcio y magnesio, puede evidenciarse acidosis metabólica hiperclorémica<sup>1</sup>. Los resultados de laboratorio y signos vitales deben ser evaluados en busca de signos de acidosis, choque e hipocalcemia que se relaciona con el contacto con ácido fluorhídrico y amenazan agudamente la vida<sup>7</sup>. Se recomienda realizar endoscopia después de 6 horas y antes de 24 horas de la intoxicación. No se recomienda realizar endoscopia temprana en pacientes en quienes desde el ingreso se sospeche perforación, en estos casos se debe realizar laparotomía exploratoria inmediata. No se recomienda realización de la endoscopia pasadas 24 horas y hasta dos o tres semanas posteriores, pues aumenta el riesgo de perforación iatrogénica<sup>10</sup>.



**Tabla N° 79. Clasificación endoscópica de Zargar<sup>10</sup>**

<b>Lesiones mucosas producidas por ingesta de sustancias cáusticas</b>	
<b>Daño</b>	<b>Hallazgos</b>
Grado 0	Mucosa normal
Grado 1	Edema e hiperemia de la mucosa, sin pérdida de tejido
Grado 2a (Transmucosa)	Ulceraciones superficiales localizadas, friabilidad, formación de ampollas
Grado 2b	Hallazgos Grado 2A más ulceraciones circunferenciales
Grado 3a (Transmural)	Áreas pequeñas intermitentes de ulceración o áreas de necrosis
Grado 3b	Necrosis extensa

### **Diagnóstico diferencial**

En la ingestión de Paraquat accidental o suicida se pueden observar úlceras muy dolorosas, sialorrea y disfonía que incrementan con el tiempo, y perforación esofágica, pero es típica la presencia de membranas faríngeas o (pseudodifteria)<sup>9</sup>. En la intoxicación por Hierro en la Fase V se pueden encontrar lesiones con costra, ulceraciones, y obstrucciones a lo largo de la mucosa intestinal pero éste es un evento tardío<sup>11</sup>. Estas dos intoxicaciones requieren además del tratamiento de cáusticos, su tratamiento específico (ver capítulos correspondientes).

### **Tratamiento**

En primer lugar, debe prestarse atención al mantenimiento de la vía aérea, con objeto de mantener su permeabilidad<sup>1-12</sup>. En ocasiones puede ser necesario realizar intubación endotraqueal con visualización directa; en caso de no poder intubar se recurre a la cricotiroidectomía o traqueostomía dado el riesgo vital por edema faríngeo o traqueal<sup>3</sup>.

La vía oral del paciente debe suspenderse, sin embargo, debe recibir hidratación intensiva. La inducción del vómito debe ser evitada para prevenir una lesión mayor<sup>1</sup>. No se debe realizar neutralización del material cáustico, debido al potencial de causar una lesión exotérmica, que puede empeorar una ya existente<sup>12</sup>. La sonda nasogástrica bajo guía endoscópica se ha sugerido para las lesiones grado 2b y 3 para servir como stent de la vía lesionada y proporcionar nutrición de soporte. El control del dolor es esencial. No se recomiendan esteroides, ni antibióticos profilácticos<sup>1</sup>. El uso de carbón activado, está contraindicado, pues, interfiere con la valoración endoscópica y la mayoría de cáusticos no se adsorben con el carbón activado. No se recomienda lavado gástrico bajo ninguna circunstancia, algunos autores refieren que se podría realizar aspiración por sonda orogástrica en paciente que ingrese en los primeros 30 minutos de la ingestión y ésta haya sido masiva y amenace la vida agudamente como es el caso de ácido fluorhídrico<sup>1-5,6</sup>.

Se debe adicionar un inhibidor de la bomba de protones o antagonista de receptores H<sub>2</sub><sup>4</sup>. Los pacientes deben ser evaluados por Cirugía General para definir si requieren manejo quirúrgico y el momento que se reiniciará vía oral.

Si hay exposición ocular, realizar irrigación por mínimo 15 minutos con cloruro de sodio al 0.9% o lactato de Ringer, ocluir con ungüento antibiótico y **siempre** remitir al oftalmólogo para evaluación<sup>1-9</sup>.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría en conjunto con el manejo clínico de los demás especialistas requeridos.

### Criterios de UCI

- - Paciente que requiera soporte ventilatorio
- - Paciente que presente perforación gastrointestinal
- - Paciente en choque de cualquier origen
- - Paciente séptico
- - Se han relacionado las quemaduras 3b con 10 veces mayor requerimiento de ingresos a UCI<sup>10</sup>.

### Criterios de remisión

Todo paciente con ingestión de cáustico debe ser remitido a un nivel donde puedan realizar exámenes de laboratorio como hemograma, gases arteriales, y función renal, tengan disponibilidad de radiografía de tórax y abdomen y puedan realizar una Endoscopia de vías digestivas altas y/o un procedimiento quirúrgico de alta complejidad.

### Referencias

1. Fulton JA, Caustics. En: Nelson LS, Lewin NA, Goldfrank LR.et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies.9ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2011:1364-1371.
2. Kay M, Wyllie R: Caustic ingestions in children. Current opinion in pediatrics 2009, 21(5):651-654.
3. Hugh TB, Kelly MD. Corrosive ingestion and the surgeon. J Am Coll Surg. 1999;189(5):508-22.
4. Bertinelli A, Hamill J, Mahadevan M, Miles F. Serious injuries from dishwasher powder ingestions in small children. J Paediatr Child Health. 2006;42(3):129-33.

5. Carpenter BB, Wolfort FG, Tubridy SP, Miller JH. Hydrofluoric acid burns of the lower extremity. *J Foot Ankle Surg* [Internet]. American College of Foot and Ankle Surgeons; 1999;38(5):366–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1067-2516\(99\)80010-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1067-2516(99)80010-6)
6. Portilla GF, Navarro JF. Quemadura Por Ácido Fluorhídrico. *Rev CI EMed UCR*.2014;4(1):1-7.
7. Lupa M, Magne J, Guarisco JL, Amedee R. Update on the diagnosis and treatment of caustic ingestion. *Ochsner J*. 2009;9(2):54–9.
8. Janoušek P, Kabelka Z, Rygl M, Lesný P, Grabec P, Fajstavr J, et al. Corrosive injury of the oesophagus in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(6):1103-7.
9. Salcedo A. Intoxicación aguda por cáusticos. En: Peña LE, et al. *Toxicología Clínica*. 1ed. Medellín. CIB (Corporación para Investigaciones Biológicas). 2010: 611-622.
10. Cheng HT, Cheng C-L, Lin C-H, Tang J-H, Chu Y-Y, Liu N-J, et al. Caustic ingestion in adults: the role of endoscopic classification in predicting outcome. *BMC Gastroenterol*. 2008; 8:31.
11. Banner W, Tong TG. Iron poisoning. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(2):393–409.
12. Menc E. Intoxicación por cáusticos. Poisoning by caustic substances. *An Sis San Navarra*. 2003; 26: 191-207.

## 7.7 Monóxido de carbono

**Jairo Alfonso Téllez Mosquera**

*Médico Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Especialista en Salud Ocupacional Universidad de Antioquia  
DEA Doctorado en Neurotoxicología Universidad de Almería, España  
Coordinador Consejo Nacional de Acreditación Colombia*

### Generalidades

El monóxido de carbono (CO) es considerado uno de los mayores contaminantes de la atmósfera terrestre, y uno de los mayores problemas ambientales de América Latina<sup>1,2</sup>. Ciudad de México, Sao Paulo y Santiago de Chile, son las ciudades Latinoamericanas con más altos índices de contaminación ambiental por este gas. Las mayores fuentes de contaminación ambiental son los vehículos automotores y los procesos industriales, responsables de cerca del 80 % de las emisiones al ambiente. Este tóxico considerado el “asesino silencioso”, es un gas inodoro, incoloro y no irritante para las vías respiratorias, que se forma por la combustión incompleta de materia orgánica en presencia deficitaria de oxígeno en el ambiente<sup>2,3</sup>. La industria siderúrgica y los procesos de fundición de metales, son otras fuentes importantes de emisiones de monóxido de carbono en el ambiente general y ocupacional<sup>4</sup>.

Además de ser un contaminante ambiental, el uso creciente de gasodomésticos como calentadores, estufas, duchas, etc., sin el adecuado mantenimiento al interior de los hogares, se ha convertido en una fuente común de producción de monóxido de carbono, siendo causa frecuente de intoxicación aguda e incluso de muerte<sup>5</sup>.

En países con estaciones, el monóxido de carbono es una causa frecuente de intoxicación aguda en la época de invierno, por emisiones procedentes de la combustión incompleta de gases en estufas, calentadores, calderas, braseros y chimeneas entre otros al interior de los hogares<sup>6</sup>.

En Colombia principalmente en áreas rurales, existen otras fuentes de emisión de monóxido de carbono al ambiente, como las estufas para cocinar alimentos que utilizan como combustible leña o carbón vegetal (foto 1), la quema de residuos agrícolas y algunos procesos laborales artesanales como la elaboración de cal (foto 2) y la quema de residuos agrícolas a cielo abierto<sup>7,8</sup>.

El monóxido de carbono puede potencialmente producir intoxicaciones agudas, intoxicaciones crónicas e incluso la muerte<sup>9,10</sup>.

**Foto 1. Chimenea desfogue de estufa. Casa zona rural Boyacá, Colombia.**



Autor: Jairo Téllez M.

**Foto 2. Hornos de procesamiento de cal. Vereda Las Caleras, Nobsa, Boyacá**



Autor: Jairo Téllez M.

## Epidemiología

En general tanto las intoxicaciones agudas como las crónicas y los casos de muerte ocasionados por exposición a monóxido de carbono son prevenibles. Las intoxicaciones agudas por monóxido de carbono están relacionadas principalmente con emisiones en el hogar por malfuncionamiento y escaso mantenimiento de los gasodomésticos, en segundo lugar por casos de incendios forestales o urbanos; además, las intoxicaciones crónicas por este gas son debidas principalmente a contaminación ambiental que tiene como fuente mayoritaria las emisiones por vehículos automotores, especialmente en las grandes ciudades con gran concentración de parque automotor y deficiente mantenimiento de los vehículos.

En los EE.UU. durante el periodo de 1968 – 1998 cerca de 15.200 individuos eran atendidos anualmente en servicios de urgencias por casos relacionados con intoxicación con monóxido de carbono; para el 2010 se estima que son atendidos en los servicios de urgencias cerca de 25.000 personas y se producen 2.200 muertes (500 por causa accidental y 1.700 suicidas). Se cree que la mortalidad por esta intoxicación ha venido decreciendo por las campañas de prevención, un mejor mantenimiento de gasodomésticos y vehículos automotores y medidas de tratamiento efectivas y tempranas<sup>10,11</sup>.

De acuerdo con la revisión de la información contenida en 28 artículos de revistas relacionados con casos de intoxicación y desastres por CO publicados en los EE.UU. durante el periodo 1991-2009. Se encontró que fueron identificados 1888 casos de intoxicación, 362 incidentes con CO y 75 muertes. Las muertes ocurrieron en el 88% en mayores de 18 años, 79% en hombres y de acuerdo a su origen racial 20% en asiáticos y 14% en hispanos. El 94% de las muertes ocurrieron por accidentes en el hogar<sup>12</sup>.

En el estado de la Florida, en el periodo 1999-2007, 493 personas fueron hospitalizadas y 230 murieron por intoxicación por monóxido de carbono por causas no relacionadas con incendios. En el periodo 2005-2007, 781 personas fueron atendidas en emergencias por intoxicación por monóxido de carbono; las intoxicaciones por monóxido de carbono fueron ocasionadas por exposiciones a vehículos a motor, exposición a generadores y por exposiciones ocurridas en el hogar<sup>13</sup>.

En España, algunos hospitales registran 75 intoxicaciones anuales por monóxido de carbono; los datos aportados por el sistema de toxicovigilancia de la Asociación Española de Toxicología en el que participan 15 hospitales de diversas comunidades autónomas, ha registrado en los últimos 5 años (2004-2008) una media de 175 intoxicaciones por monóxido de carbono, con un promedio de 3 muertos anuales<sup>8</sup>.

Durante un periodo de 5 meses (noviembre 2011 – abril 2012), se realizó una revisión de los sistemas de alarma para detección de niveles riesgosos de monóxido de carbono en los hogares de Londres, encontrando que se reportaron 106 incidentes (21/mes), de los cuales el 35% fueron debidos a un malfuncionamiento de los sistemas de gases al interior de la vivienda<sup>14</sup>. En Suiza y Francia ocurren 23 y 20 muertes atribuidas a esta intoxicación respectivamente<sup>8</sup>.

## **Toxicocinética y mecanismo de acción**

En 1865 el médico francés Claude Bernard describió por primera vez la fisiología de la intoxicación por monóxido de carbono y la formación de la molécula carboxihemoglobina, mecanismo de toxicidad responsable de los efectos clínicos producidos en la intoxicación por esta sustancia<sup>15</sup>.

**Toxicocinética:** por sus características gaseosas, su absorción es exclusivamente inhalatoria; se une en un 80% - 85% a la hemoglobina y un 15% - 20% a la mioglobina y otras proteínas como la citocromo oxidasa y el citocromo P450. La hemoglobina tiene una afinidad mayor entre 200 a 250 veces por el monóxido de carbono que por el oxígeno, mientras que la afinidad de la mioglobina es de 40 veces<sup>16,17</sup>. La vida media en el organismo es de aproximadamente 5 horas; se metaboliza en hígado aproximadamente el 1%, donde se biotransforma a dióxido de carbono. La eliminación se realiza por vía respiratoria<sup>18</sup>.

**Mecanismo de acción:** el monóxido de carbono (CO) una vez ingresa en el organismo, utiliza múltiples mecanismos de toxicidad que explican sus potenciales efectos adversos en la salud humana, entre los que se encuentran los siguientes:

Compite con el oxígeno y altera la curva de disociación de la hemoglobina. Una vez penetra al organismo, el CO se une a las enzimas del grupo hem de la hemoglobina, desplazando al oxígeno. Así se forma en la sangre un complejo denominado carboxihemoglobina (COHb), que dificulta el transporte de oxígeno a las células y tejidos, produciendo hipoxia celular generalizada. La molécula de hemoglobina dispone de cuatro sitios de unión con el oxígeno, cuando uno de estos sitios es ocupado por el monóxido de carbono, la hemoglobina se altera de tal forma que impide que los otros sitios se unan al oxígeno, produciendo así una desviación de la curva de disociación oxígeno-hemoglobina hacia la izquierda; esta alteración empeora la hipoxia tisular<sup>17,18,19</sup>.

Interfiere la utilización del oxígeno por los tejidos. Esta alteración en la actividad oxidativa de la cadena respiratoria permite unirse a los átomos de hierro de los citocromos, especialmente a los que intervienen en la cadena respiratoria mitocondrial, lo que impide una adecuada utilización del oxígeno por las mitocondrias, persiste hasta 14 días después de la exposición aguda a CO<sup>20,21</sup>.

Inhibe la síntesis aeróbica de adenosina trifosfato. La alteración en el transporte de electrones en la mitocondria produce estrés oxidativo, que se manifiesta por un aumento en la fracción de radicales libres hidroxilo e interfieren con el metabolismo cerebral y contribuyen al daño neuronal durante la fase de reoxigenación después de intoxicaciones severas por monóxido de carbono<sup>3,21</sup>.

Induce peroxidación lipídica cerebral. El CO reacciona con la enzima xantina deshidrogenasa convirtiéndola en xantina oxidasa, la cual a su vez reacciona con la hipoxantina, produciendo superóxidos; los cuales reaccionan con el óxido nítrico producido por el endotelio, formando peroxinitrito, ácido peroxinitroso y/o peroxinitratos, que interactúan con los ácidos grasos insaturados, produciendo peroxidación lipídica y desmielinización progresiva de las neuronas del sistema nervioso central<sup>22,23</sup>.

Facilita la formación de grupos sulfatidos en el cerebro. La actividad de la enzima arilsulfatasa A es esencial en el metabolismo de la mielina, ya que participa en su degradación normal e impide la acumulación de grupos sulfatidos que son neurotóxicos. Cuando la actividad de la enzima arilsulfatasa A es inferior al 10 %, se produce acumulación de los grupos sulfatidos, generando leucoencefalopatía. Individuos que presenten una disminución previa de la actividad de esta enzima en porcentajes entre 10 % y 30 % que no se ha expresado clínicamente, al exponerse a CO, desarrollan un cuadro clínico de encefalopatía retardada. Esta susceptibilidad que se presenta con niveles disminuidos de la enzima arilsulfatasa A, se considera como un biomarcador de susceptibilidad para exposición a CO<sup>3,7</sup>.

## Manifestaciones clínicas

La exposición a monóxido de carbono ya sea en forma aguda a altas concentraciones, o en forma continuada a bajas concentraciones, origina en el individuo sintomatología de tipo agudo o crónico.

Los efectos agudos afectan especialmente órganos de alto consumo de oxígeno como el cerebro y el corazón. El cuadro agudo de esta intoxicación se agrava cuando previamente ha existido exposición crónica<sup>1,8, 24</sup>.

Los síntomas iniciales de la intoxicación aguda se presentan muy rápidamente y se caracterizan por cefalea progresiva, mareo, náuseas y sensación de pulsación de las arterias temporales; posteriormente la sintomatología progresa hacia el deterioro y se presenta dificultad respiratoria progresiva, opresión y dolor torácico, visión borrosa, taquicardia, hipotensión, pérdida de conciencia, convulsiones y la muerte puede sobrevenir por paro cardiorrespiratorio con niveles de carboxihemoglobina por encima de 50%<sup>25,26,27</sup>.

Los cambios electrocardiográficos que se han descrito en forma más frecuente son: arritmias supraventriculares y ventriculares, Supradesnivel o infradesnivel del segmento ST, prolongación del intervalo Q-T e inversión de la onda T. Estas alteraciones se han descrito incluso en individuos con niveles de carboxihemoglobina en sangre inferiores a 20% y con signos de daño cardíaco isquémico<sup>19,28</sup>. Los efectos proarrítmicos del monóxido de carbono parecen estar relacionados con la activación de la sintetasa del óxido nítrico que ocasiona nitrosilación del canal de sodio en la célula cardíaca<sup>29</sup>.

La encefalopatía retardada por monóxido de carbono (ERCO) es un cuadro clínico caracterizado por deterioro cognitivo, alteraciones de la marcha, incontinencia de esfínteres, mutismo, hiponimia, hipertonia y retropulsión. Su patogénesis se ha relacionado con disminución de la actividad de la enzima arilsulfatasa A, por debajo del 10%, lo que permite la acumulación de grupos sulfatidos, que son considerados neurotóxicos al generar un cuadro de leucoencefalopatía. Los



niveles elevados de lactato en sangre durante una ICO se consideran un factor predictivo de esta patología<sup>22,30</sup>.

Diversos autores han relacionado la presencia y la severidad de los efectos clínicos de la ICO, con los niveles sanguíneos de carboxihemoglobina y otras alteraciones en laboratorio.

Los niveles de carboxihemoglobina por encima de 5% están relacionados en forma directamente proporcional con la severidad de la intoxicación<sup>26,27</sup>.

Recientemente el incremento en los niveles de lactato se ha relacionado en forma directa con los niveles altos de COHb y la severidad del cuadro clínico<sup>25,31,32</sup>. También se han relacionado con presencia de encefalopatía retardada por CO (ERCO) y el síndrome neurológico tardío<sup>22,33</sup>.

Los valores elevados de enzimas cardíacas, mioglobina, troponinas, creatina quinasa y creatinfosfoquinasa en sangre indican lesión cardíaca necrótica y alteraciones electrocardiográficas isquémicas secundarias a intoxicación severa por CO<sup>25</sup>.

**Tabla N° .80. Correlación niveles de COHb, efectos clínicos y alteraciones de laboratorio**

<b>Niveles de COHb (%)</b>	<b>Gravedad de la intoxicación</b>	<b>Efecto clínico</b>	<b>Alteraciones de laboratorio</b>
5 - 9		Asintomático o cefalea leve.	Generalmente no se presentan.
10 - 19	ICO leve Grado I	Cefalea pulsátil, vasodilatación cutánea, sabor amargo en mucosas bucales, náuseas, dolor abdominal y bradipsiquia.	Puede presentarse leucocitosis. Puede haber aumento leve de niveles de lactato en sangre.
20 - 29		Cefalea moderada -severa, irritabilidad, fatiga, disnea, visión borrosa, vómito y dolor torácico.	Pueden presentarse niveles elevados de enzimas cardíacas.
30 - 39	ICO moderada, Grado II	Cefalea severa, taquicardia, hipotensión, letargia, obnubilación y estupor y pueden presentarse arritmia cardíaca y/o IAM. Puede presentar rabdomiolisis Score bajo en la escala de Glasgow.	Pueden presentarse signos de isquemia cardíaca en el EKG. Niveles elevados de lactato en sangre.

Niveles de COHb (%)	Gravedad de la intoxicación	Efecto clínico	Alteraciones de laboratorio
40 - 49	ICO severa, Grado III	Confusión mental, colapso cardiorespiratorio, respiración de Cheyne-Stokes.	Signos de infarto en el EKG.
50 - 69		Pérdida de conciencia, coma, convulsiones, falla respiratoria y cardíaca.	Niveles elevados de enzimas cardíacas Acidosis láctica.
> 70	ICO muy severa, Grado IV	Muerte.	

Fuente: adaptada por el autor.

## Diagnóstico, ayudas diagnósticas relevantes

Teniendo en cuenta que el cuadro clínico de una intoxicación inicial con CO puede ser inespecífico, el diagnóstico de sospecha se basa en dos pilares:

- La clínica aguda y la presencia de una posible fuente de intoxicación.
- La afectación colectiva en casos de incendio o de exposiciones múltiples.
- La mejoría de los síntomas al apartar la víctima del lugar del accidente y la respuesta positiva a la administración de oxígeno.
- La confirmación diagnóstica analítica: determinación sanguínea de COHb.

Dentro de los exámenes de laboratorio de utilidad en el diagnóstico de intoxicación por CO y su severidad se encuentran los siguientes:

Concentración de carboxihemoglobina en sangre: refleja la dosis interna de monóxido de carbono en sangre. En general se considera que valores inferiores a 5% no presentan sintomatología. Para exposición ocupacional y ambiental se fija el valor biológico tolerable en 3,5 %<sup>34,35</sup>.

Niveles de lactato en sangre: el ácido láctico o lactato se produce en las células musculares y en los glóbulos rojos y se forma cuando el cuerpo descompone carbohidratos para utilizarlos como energía cuando hay niveles bajos de oxígeno; sus valores normales son de 4.5 a 19.8 mg/dl. En la intoxicación por CO generalmente se presenta un aumento leve debido a interferencia del CO con la respiración celular. El aumento de sus niveles en sangre es un factor predictivo de severidad de ésta<sup>8,31,32</sup>.

Niveles sanguíneos de enzimas cardíacas: las enzimas cardíacas, mioglobina, troponina, creatina kinasa y creatina fosfoquinasa, se incrementan severas por CO. La mioglobina en sangre, se eleva en las 2 primeras horas después de IAM

y alcanza su pico máximo entre 6 y 9 horas; su valor normal esta entre 0 – 85 ng/ml. Las troponinas I y T, se elevan en las 2 primeras horas después de un infarto y alcanzan su máximo después de 10 horas, tendiendo a la normalidad 1 o 2 semanas después; se consideran valores anormales por encima de 0.1 ng/ml (troponina T) y 0.4 ng/ml en sangre cuando se produce una lesión cardiaca con necrosis; esta es una lesión frecuente en intoxicaciones (troponina I). La creatina kinasa se eleva 4 horas después del daño cardiaco y se normaliza 3-4 días después; su valor normal se encuentra entre 40 – 170 UI/L; la fracción CK-MB es indicativa de daño renal cuando representa más del 6% de la CK<sup>24,25</sup>.

Actividad de la enzima arilsulfatasa A: esta enzima es esencial en el metabolismo de la mielina, participa en su degradación e impide la acumulación de grupos sulfatidos. Cuando la actividad de la enzima es inferior al 10%, se produce acumulación de los grupos sulfatidos y al exponerse a monóxido de carbono, se desarrolla un cuadro clínico de encefalopatía retardada<sup>30</sup>.

Electrocardiograma: los cambios más frecuente son signos de isquemia como supradesnivel o infradesnivel del segmento S-T, prolongación del intervalo Q-T e inversión de la onda T; también se pueden observar arritmias supraventriculares y ventriculares<sup>19,28</sup>.

## Diagnóstico diferencial

Cuando existe indicio de exposición a CO, es necesario sospechar intoxicación en aquellos pacientes con cuadros inespecíficos parecidos a síndromes gripales sin fiebre (astenia, mialgias, cefalea).

También puede simular una intoxicación alimentaria (sabor amargo en mucosas bucales, náuseas, vómitos, diarreas). Se debe hacer el diagnóstico diferencial con entidades que cursan con cuadros clínicos similares en cualquiera de las esferas afectadas por la intoxicación con CO:

- Accidentes vasculares cerebrales transitorios.
- Epilepsia.
- Dolor torácico, precordialgia de otras etiologías.
- Descartar otras intoxicaciones que pueden cursar inicialmente con sintomatología similar: sedantes, antidepresivos, neurolépticos y cianuro en caso de incendio en locales cerrados con presencia de material plástico.

## Tratamiento: medidas de soporte, tratamiento específico

1. Medidas iniciales del paciente en sitio de incidente:
  - Retirar paciente de fuente de emisión de CO
  - Colocar el paciente en sitio ventilado

- Administrar oxígeno si esto es posible
  - Si no hay recuperación con estas medidas o presenta signos vitales alterados, remitir a centro de atención médica.
2. Evaluación del paciente en el Servicio de Urgencias:
- Administración de oxígeno normobárico
  - Manejo de complicaciones si las hay (convulsiones, pérdida de conciencia, etc.).
  - Examen neurológico y cardiorespiratorio. Determinar nivel de conciencia, función respiratoria y ritmo cardíaco.
  - Descartar arritmias o signos de isquemia mediante EKG.
  - Solicitar laboratorio (niveles de COHb, oximetría, enzimas cardíacas, troponina, CKP, niveles de lactato).
  - Observación y monitoreo neurológico y cardiorespiratorio.
  - Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.
  - En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.
3. Se requiere remisión para tratamiento con cámara hiperbárica o en UCI según el caso [ver tabla N° 82].

#### Indicaciones de tratamiento con cámara hiperbárica

- Niveles de COHb > 25%.
- Paciente mayor de 36 años, con exposición a CO igual o mayor a 24 horas (aún con exposición intermitente) independiente de los niveles de COHb.
- Niños o pacientes mayores de 60 años sintomáticos independientes del valor de COHb.
- Niveles de COHb > 10% en mujeres embarazadas asintomáticas y toda mujer embarazada sintomática independiente del valor de COHb.
- Signos de isquemia cardíaca o arritmias o cualquier trastorno cardiovascular.
- Cuadro convulsivo o cualquier trastorno neurológico.
- Puntuación de escala de Glasgow menor de 15.
- Acidosis grave.

#### Criterios de remisión

Se debe considerar la remisión a un centro adecuado para tratamiento especializado en los siguientes casos, de acuerdo con los criterios de gravedad:

**Tabla N° 81. Criterios de gravedad y de remisión en intoxicación por CO**

<b>Criterios</b>	<b>Hallazgos</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Criterios de laboratorio</b>	COHb superior al 20 %. Independiente de la clínica presentada, niveles elevados indican exposición masiva.	Remisión a Centro especializado.
	COHb superior al 40 %.	Remisión a UCI.
	COHb superior o igual al 10 % en niños y embarazadas por mayor susceptibilidad clínica del sistema nervioso central inmaduro.	Remisión a Centro especializado y tratamiento con oxígeno hiperbárico.
	Acidosis metabólica severa.	Remisión a UCI.
	Enzimas cardíacas elevadas y EKG con signos de isquemia.	Remisión a centro especializado y posible derivación a UCI.
<b>Criterios clínicos</b>	Ansiedad, ligera ataxia, atonía muscular.	Observación y remisión dependiendo de exámenes de laboratorio.
	Dolor torácico, taquicardia, arritmias.	Remisión a centro especializado y posible derivación a UCI.
	Score bajo en escala de Glasgow.	Remisión a centro especializado.
	Convulsiones o pérdida de conciencia.	Remisión a UCI.

Fuente: Adaptada por el autor de la referencia 8.

**Tabla N° 82. Servicios disponibles de cámara hiperbárica.**

<b>Institución</b>	<b>Contacto</b>
Hospital Militar Central Bogotá	(1)3486868
Hospital Naval de Cartagena	(5) 6778021/6652701
Clinica Spring Bogotá (asistencia por médico hiperbarista)	(1) 7460086
HOMEOTECK Bogotá (Portafolio para intoxicaciones por CO, Cianuro, H <sub>2</sub> S, Tetracloruro de Carbono)	3138017840/ (1)7450090
Clinica Juan N Corpas Bogotá	(1) 6865000

Fuente: Línea Nacional de Toxicología. Ministerio de Salud y Protección Social.

## Referencias

1. Reboul C, Thireau J, Meyer G, André L, Obert P, Cazorla O, Richard S. Carbon monoxide exposure in the urban environment: An insidious foe for the heart? *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2012; 184: 204– 212.
2. Universidade Federal de Santa Catarina [Internet]. Caderno digital de informação sobre energia, ambiente e desenvolvimento. Disponible en: <http://www.guiafloripa.com.br>.
3. Téllez J. Toxicidad por exposición a monóxido de carbono. En: *Patología Forense un enfoque centrado en Derechos Humanos Tomo II*. Bogotá: Editorial Universidad Nacional de Colombia; 2014. P 288-300.
4. Koskela RS, Mutanen P, Sorsa JA, Klockars M. Factor predictive of ischemic heart disease mortality in foundry workers exposed to carbon monoxide. *American Journal of Epidemiology* 2000; 152(7): 628-632.
5. (CDC), National Center for Environmental Health. "Carbon Monoxide Poisoning: Questions and Answers," January 2006. Disponible en: <http://www.cdc.gov/co/faqs.htm>
6. Dueñas-Laita A, Ruiz-Mambrilla M, Gandía F, Cerdá R, Martín-Escudero JC, Pérez-Castrillón JL, Díaz G. Epidemiology of acute carbon monoxide poisoning in a Spanish region. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001; 39(1):53-7.
7. Téllez J, Rodríguez A, Fajardo A. "Contaminación por Monóxido de Carbono: un Problema de Salud Ambiental". *Rev. salud pública*. 8 (1): 108-117, 2006
8. Oliu G, Nogué S, Miró O. Intoxicación por monóxido de carbono: claves fisiopatológicas para un buen tratamiento. *Emergencias* 2010; 22: 451-459
9. Gómez J, Valcarce F. Tóxicos detectados en muertes relacionadas con fuegos e intoxicaciones por monóxido de carbono. *Rev. Toxicol*. 2003; 20:38-42.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Carbon monoxide-related deaths- United States, 1999-2004. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:1309-12 Centers for Disease Control and Prevention. Carbon monoxide-related deaths- United States, 1999-2004. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:1309-1312
11. Graber Judith, Smith Andrew. Results from a State-Based Surveillance System for Carbon Monoxide Poisoning. *Public Health Rep*. 2007 Mar-Apr; 122(2): 145–154.
12. Iqbal S, Clower JH, Hernandez SA, Damon SA, Yip FY. A review of disaster-related carbon monoxide poisoning: surveillance, epidemiology, and opportunities for prevention. *Am J Public Health*. 2012 Oct;102(10):1957-63. Epub 2012 Aug 16.
13. Harduar-Morano L, Watkins S. Review of unintentional non-fire-related carbon monoxide poisoning morbidity and mortality in Florida, 1999-2007. *Public Health Rep*. 2011 Mar-Apr;126(2):240-50.

14. McCann LJ, Close R, Staines L, Weaver M, Cutter G, and Leonardi GS. Indoor Carbon Monoxide: A Case Study in England for Detection and Interventions to Reduce Population Exposure. *Environ Public Health*. 2013; 2013: 735952.
15. Restrepo A, Cuesta J. "Intoxicación por monóxido de carbono". En: *Fundamentos de Medicina: Toxicología Clínica*. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas; 2010. p 579-591.
16. Raud JA, Mathieu-Wolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning a public health perspective. *Toxicology* 2000; 145(1):1-14.
17. Piantadosi CA. Carbon monoxide poisoning. *New England Journal Medicine* 2002; 347(14):1054-1055.
18. Fajardo AL, Rodríguez AI, Téllez J, Prieto E, Mora G. "Estudio comparativo del comportamiento clínico cardiovascular y electrocardiográfico en dos poblaciones expuestas a monóxido de carbono". *Rev. Fac. Med.* 2012, vol 60, (4): 303-310.
19. Gandini C, Castoldi A, Candura S, Priori S, Locatelli C, Butera R, Ballet C, Manzo L. Cardiac damage in pediatric carbon monoxide poisoning. *Clinical Toxicology* 2001; 39(1): 45-51.
20. Miró Cardellach F, Alonso JR, Casademont J. Fisiopatología de la intoxicación aguda por monóxido de carbono. *Med Clin O, (Barc)*. 2000; 114:678.
21. Alonso JR, Cardellach F, Lopez S, Casademont J, Miró O. Carbon monoxide specifically inhibits cytochrome C oxidase of human mitochondrial respiratory chain. *Pharmacol Toxicol*. 2003; 93:142-146.
22. Vázquez-Lima MJ, Álvarez-Rodríguez C, Cruz-Landeira A, López-Rivadulla M. Síndrome neurológico tardío tras intoxicación por monóxido de carbón. *Rev Neurol* 2015; 61 (4): 153-158.
23. Sohn Y, Jeong Y, Kim H, Kim JS. The brain lesion responsible for parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Arch Neurol*. 2000; 57: 1214-1218.
24. Kaya H, Coşkun A, Beton O, Zorlu A, Kurt R, Yucel H, Gunes H, Yilmaz MB. Carboxyhemoglobin levels predict the long-term development of acute myocardial infarction in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*. 2016; pii: S0357-6757(16)00077-2. Artículo en prensa.
25. Cervellin G, Comelli I, Rastelli G, Picanza A, Lippi G. Initial blood lactate correlates with carboxyhemoglobin and clinical severity in carbon monoxide poisoned patients. *Clin Biochem*. 2014 Dec;47(18):298-301.
26. Crespo JM, Sesar A, Misa MJ, Requena I, Arias M. Pseudomigraña como manifestación de intoxicación por monóxido de carbono. *Rev Neurol*. 2001; 32 (11): 1047.
27. Ares B, Casais JL, Dapena D, Lema M, Prieto JM. Cefalea secundaria a intoxicación por monóxido de carbono. *Rev Neurol*. 2001; 32 (4): 339-341.
28. Gandini C, Castoldi A, Candura S, Locatelli C, Butera R, Priori S, Manzo L. Carbon monoxide cardiotoxicity. *Clinical Toxicology* 2001; 39(1): 35-44.

29. Dallas ML, Yang Z, Boyle JP, Boycott H, et al. Carbon Monoxide Induces Cardiac Arrhythmia via Induction of the Late Na<sup>1</sup> Current. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012, vol 186: 648-656
30. Venegas-Franeke P, Miranda M, Delgado C. Encefalopatía retardada por monóxido de carbono. *Rev Neurol.* 2001; 33 (10): 996-997.
31. Kaldirim U, Yolcu U, Arziman I, Eyi YE, Tuncer SK. The relationship between blood lactate, carboxy-hemoglobin and clinical status in CO poisoning. *Rev Med Pharmacol Eur Sci.* 2014 Oct;18(19):2777.
32. Doğan NÖ, Savrun A, Levent S, Günaydın GP, Çelik GK, Akküçük H, Çevik Y. Can initial lactate levels predict the severity of unintentional carbon monoxide poisoning? *Hum Exp Toxicol.* 2015 Mar;34(3):324-329.
33. Kudo K, Otsuka K, Yagi J, Sanjo K, Koizumi N, Koeda A, Umetsu MY, Yoshioka Y, Mizugai A, Mita T, Shiga Y, Koizumi F, Nakamura H, Sakai A. Predictors for delayed encephalopathy following acute carbon monoxide poisoning. *BMC Emerg Med.* 2014 Jan 31; 14-3. doi: 10.1186/1471-227X-14-3
34. American Conference Governmental Industrial Hygienist. TLVs and BEIs. Cincinnati, Ohio; 2009.
35. Téllez J. Aspectos Toxicológicos de la exposición ocupacional y ambiental a monóxido de carbono. Editorial Unibiblos, Universidad Nacional de Colombia. Primera Edición. Bogotá, Colombia. 2008.



7.8 Gases tóxicos

Javier Eduardo Gómez Murcia Medico Asesor Línea Nacional de Toxicología Oficina de Gestión Territorial, Emergencias y Desastres Ministerio de Salud y Protección Social

Generalidades

Al entrar en la era de la industrialización se generó un incremento en el uso de maquinarias las cuales requieren para su funcionamiento una gran cantidad de sustancias combustibles que liberan a la atmosfera toneladas de gases tóxicos los cuales al interactuar con el medio producen un elevado riesgo de generar enfermedades asociadas a la inhalación de estos.

Es así como en la historia reciente de la humanidad se han evidenciado varios casos de emergencias masivas con un alto costo de vidas humanas. En 1984 en la población de San Juan Ixhuatepec – México1, se presentó la liberación de una gran cantidad de gas licuado que al entrar en contacto con vapores del medio ambiente generaron una cascada de explosiones que terminaron en la muerte de más de 500 personas muchos calcinados por la onda térmica y otros intoxicados por gas propano liberado, más de 5.000 heridos y millonarias pérdidas.

Foto N° 3



Foto: cidau/hemeroteca/el universal/mexico

Pero este evento era solo premonitorio a una emergencia anunciada más grande. Solo dos semanas después el mundo conoció la catástrofe de Bophal - India. En la madrugada del 3 de diciembre de 1984 una fábrica de plaguicidas sufrió un escape de más de 40 toneladas de isocianato de metilo, dejando a su paso miles de muertos en un radio de 10 Km y más de 200.000 personas afectadas con secuelas irreversibles.

Como respuesta a estos eventos muchos países industrializados decidieron reunirse y generar conciencia sobre la producción, manejo y uso de sustancias químicas. Un ejemplo de estas reuniones es la **Directiva de Seveso** (Normas de Seguridad Industrial de la Unión Europea – Directiva que inició como 82/501/EEC y es actualizada periódicamente) sobre la adopción de planes de seguridad y emergencia en la industria química.

La clasificación de los gases tóxicos es un reto ya que existen múltiples usos y mecanismos de acción lo que puede hacer que las sustancias potencialmente estén en varios grupos (**ver Tabla N° 83**).

**Tabla N° 83. Clasificación de gases tóxicos**

Grupo	Peligro	Ejemplo
Gases asfixiantes	Toxicidad depende del desplazamiento del oxígeno.	Metano, propano, gas natural.
Gases irritantes	Irritación de vías respiratorias, tos, disfonía, neumonitis química.	Flúor, cloro y clorinados, amoníaco, ozono.
Gases mixtos	Mezcla de irritantes y asfixiantes en altas temperaturas y poco oxígeno.	Humos de incendios, monóxidos de carbono, cianuro.
Gases de uso bélico	Gases de tipo urticante y vesicante.	Armas químicas, fosgeno.
Gases naturales	Toxicidad según intensidad y duración y fenómenos meteorológicos asociados al evento volcánico.	Gases volcánicos.

Fuente: autor

### Mecanismos de acción

La intoxicación por gases tóxicos se puede producir por desplazamiento del oxígeno a nivel pulmonar. Su efecto sobre el tracto respiratorio depende de:

1. Concentración del gas en el aire.
2. Tiempo de exposición.
3. Propiedades fisicoquímicas de los gases (alta volatilidad, liposolubilidad).
4. Grado de toxicidad del gas.

## Gases irritantes

1. Según la solubilidad en el agua: los gases poco solubles tienen poco efecto en vías aéreas superiores llegando hasta los alveolos con facilidad. Los más solubles producen irritación de la mucosa respiratoria superior.
2. Los más frecuentes son: sulfuros, fluorados, clorados, amoniacales.

## Gases asfixiantes

Los mecanismos de toxicidad son de 2 tipos:

1. Los gases que se absorben en sangre provocando hipoxia tisular. Ejemplo de estos es el monóxido de carbono.
2. Gases que desplazan el oxígeno del aire inspirado. Ejemplo metano, dióxido de carbono y nitrógeno.

## Gases de uso bélico

Muestran efectos corrosivos e irritantes en mucosas. Estos al interactuar con fluidos vitales generando diversas reacciones químicas y liberación de radicales libres de oxígeno el cual aumenta la lesión tisular. Ejemplos como el gas mostaza, gas fosgeno, gas nervioso a base de organofosforados, gases lacrimógenos, etc.

La mayoría de los eventos generados por gases tóxicos muestran un reto para el médico ya que los síntomas iniciales pueden ser muy parecidos entre los diferentes tipos de sustancias potencialmente involucradas. El paciente puede ingresar con náuseas, vómitos, cianosis, disnea y en casos más puntuales irritación en mucosas (ocular, nasal, oral). Los síntomas neurológicos se pueden evidenciar de manera tardía y están dados por cefaleas, parestesias, pérdida de fuerza, parálisis, alteración de la conciencia entre otros.

Ya que existen múltiples agentes capaces de producir estos cuadros clínicos se debe enfocar el diagnóstico según los factores personales y ambientales que pueden direccionar al médico tratante hacia un diagnóstico adecuado. Por ello se debe tener en cuenta:

- Sitio donde se presenta el evento (ambiente laboral, espacio público, hogar, etc.).
- Actividad que se estaba desarrollando durante la exposición y el tiempo que estuvo realizando la misma.
- Noción sobre productos involucrados o mezclas realizadas.
- Número de personas afectadas.

## Manifestaciones clínicas

Los pacientes pueden presentar cuadros clínicos dependiendo de la sustancia involucrada que van de manifestaciones locales a sistémicas.

En los gases irritantes y solubles (ejemplo: amonio) se genera lesión inmediata dada por manifestaciones de obstrucción de vías respiratorias, altas con tos, disnea, edema laríngeo, dolor retroesternal y en casos severos edema pulmonar no cardiogénico. A nivel de mucosas se puede observar marcada irritación y eritema ocular, nasal y orofaríngeo.

Los gases irritantes insolubles (ejemplo: cloro) afectan todo el árbol respiratorio llegando hasta epitelio alveolar. Aquí se pueden presentar cuatro fases según el grado de exposición:

1. Hasta 6 horas: presenta tos, disnea leve, sibilancias, hiperemia nasal y faríngea.
2. De 6 horas a 10 días: cursa con síntomas de obstrucción de vías respiratorias altas, estridor respiratorio, retracciones intercostales. Edema faríngeo que llega hasta los bronquios desarrollando bronquitis severa y bronquiectasias y en algunos casos puede presentar hipertensión pulmonar.
3. De 1 a 4 semanas: puede persistir tos y broncoconstricción.
4. Posterior a 4 semanas: recuperación de la función pulmonar, con leves alteraciones ventilatorias.

Los gases poco o no irritantes (óxido nitroso, fosgeno), producen alteraciones en los bronquios terminales siendo estos efectos independientes de la solubilidad pero dependen de la concentración y el tiempo de exposición. Al inhalar altas concentraciones de estos gases se afecta el aporte de oxígeno a la célula conduciendo a la aparición de metahemoglobinemia. El paciente presenta tos, disnea, sibilancias y al cabo de unas horas desencadena edema pulmonar el cual tiende a mejorar al cabo de varios días. La recuperación total puede durar hasta 6 semanas.

Los humos generados en los incendios son los responsables de muchas muertes producidas por estas emergencias. El humo (dependiendo del tipo de incendio), contiene una gran variedad de gases tóxicos. Los mecanismos de lesión están dados por mecanismos térmicos y químicos. El daño térmico está limitado a vías respiratorias superiores por inhalación de gases calientes. El daño químico está determinado por el contenido de sustancias en el humo (nitratos, cianuro, etc.), y finalmente la hipoxia está dada por el desplazamiento del oxígeno por parte del monóxido de carbono.

En la evaluación clínica se observara un paciente con tos, disnea, cianosis, ardor faríngeo, epifora y según el incremento de nivel de carboxihemoglobina presentará

cefalea, dolor torácico, disminución de la agudeza visual, náuseas, vómito, taquicardia, confusión convulsiones y coma, llegando finalmente a la muerte cuando los niveles están por encima del 60% [ver Guía de monóxido de carbono].

Existen además gases que potencialmente pueden producir radicales libres que desencadenan lesiones tisulares al alterar la estructura de las proteínas e interfieren con los procesos metabólicos mitocondriales. Ejemplo de estos son el ozono, cloro o el óxido de nitrógeno

Es de tener en cuenta que posterior a cualquier exposición se puede producir inflamación a cualquier nivel del tracto respiratorio, que se manifiesta con obstrucción de la vía aérea, ruptura de la membrana alveolo capilar e insuficiencia respiratoria secundaria a edema pulmonar. Finalmente, estos cambios pueden degenerar en bronquitis, en hiperreactividad bronquial y en menor proporción en fibrosis pulmonar.

## Tratamiento

Para iniciar la atención primaria es necesario retirar al afectado de la zona donde se presentó el evento. Hay que tener en cuenta que se debe proteger al personal de salud que este suministrando el apoyo ya que se está ante gases que potencialmente podrían afectar a los cuerpos de socorro.

Se inicia el soporte vital en el sitio, evaluando el estado de conciencia y suministrando oxígeno si es necesario. Se debe además realizar un lavado exhaustivo de piel y mucosas expuestas y trasladar a servicio de salud.

Ya en servicio de urgencias es prudente asegurar vía aérea (intubación si es necesario), retirar restos de materiales de boca y nariz y evaluar signos de posibles quemaduras.

El uso de broncodilatadores es de vital importancia ya sea inhalados o intravenosos con el fin de reducir el riesgo de broncoespasmo.

Los corticoides son indispensables para disminuir los procesos inflamatorios producidos por lesiones agudas y para prevenir complicaciones tardías.

Se debe controlar la metahemoglobinemia en los casos en que esta se produzca (inhalación de dióxido de nitrógeno, por ejemplo) la cual se debe tratar con Azul de Metileno a dosis de 1-2 mg/kg intravenoso diluido en solución salina y pasar lento (durante 5 minutos). Se puede repetir la dosis a los 60 minutos y si no responde se debe suspender la infusión ya que a mayores dosis se puede presentar una mayor metahemoglobinemia [ver Guía de antidotos para mayor información].

El paciente debe quedar en observación con medición de pruebas de función hepática, hemograma para evaluar posibles signos de sobreinfección, en cuyo caso se debe iniciar terapia antibiótica y medición de carboxihemoglobina (casos de inhalación de CO), gases arteriales y finalmente toma de placa de rayos X de tórax [ver Capítulo de monóxido de carbono].

El monitoreo debe ser continuo, evaluando saturación de oxígeno, presión arterial y trazado electrocardiográfico. Además se debe tener control neurológico por potencial riesgo de convulsiones o deterioro del estado de conciencia.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

### **Criterios de remisión**

Se debe remitir a nivel de atención superior con el fin de medir niveles de carboxihemoglobina, toma de gases arteriales o toma de imágenes en los siguientes casos:

- Alteración persistente del estado de la conciencia a pesar de manejo con oxígeno al 100 %.
- Evidencia de convulsiones, ataxia o neuropatías.
- Cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia miocárdica o arritmias.
- Quemaduras de vías aéreas superiores por riesgo de edema laríngeo.
- Signos de edema pulmonar.
- Evidencia de falla renal por rabdomiolisis o mioglobulinuria.
- Acidosis metabólica.

Se deben contemplar como casos especiales y se deben priorizar los niños y las mujeres embarazadas ya que estas últimas deben recibir un tratamiento precoz y más largo.

### **Criterios de ingreso a UCI<sup>5,7</sup>**

- Disminución del estado de conciencia con Glasgow menor a 9.
- Niveles de carboxihemoglobina mayores al 40%.
- Electrocardiograma con signos de infarto o arritmias.
- Deterioro neurológico progresivo.
- Signos de hipertensión intracraneal.

## Medidas preventivas

Las medidas de prevención dependen del tipo de sustancia a utilizar y del ambiente en que se aplicará.

Es así como en el ámbito industrial se debe:

1. Tener siempre las hojas de datos de seguridad de todos los productos químicos utilizados.
2. Solo hacer mezclas según las recomendaciones del fabricante.
3. Reducir al mínimo el número de trabajadores y el tiempo de exposición a las sustancias químicas.
4. Rotular de manera adecuada todos los recipientes que contengan sustancias químicas.
5. Seguir las medidas de almacenamiento adecuadas para cada grupo de sustancias.
6. Adecuado uso de ropa de trabajo y elementos de protección personal.
7. Todo trabajo que genere riesgo de emisión de vapores debe hacerse al aire libre o bajo ambientes controlados con adecuada extracción de dichos vapores.

En el hogar

1. No realizar mezclas que puedan generar reacciones que liberen gases o calor.
2. Leer siempre las etiquetas de los productos de uso en el hogar.
3. No realizar mezclas en ambiente cerrados.

## Referencias

1. Aparicio Florido, JA. IAEM-España, ed. La explosión de gases de San Juanico. 2003.
2. Directiva de Seveso. Disponible en: <http://www.seguridadysalud.ibermutuamur.es/Nueva-Directiva-SEVESO-III.html>
3. Moor BB, Sherman M. Chronic reactive airway disease following acute chloride gas exposure in an asymptomatic atopic patient. Chest 100:855, 1991.
4. Agency for toxic substances and disease registry. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov>
5. Mintegui S. Manual de intoxicaciones en pediatría. 3ra edición. Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Intoxicaciones accidentales en urgencias de pediatría. 2012
6. Organización Panamericana de la Salud. Guía de preparativos de salud frente a erupciones volcánicas. Módulo 1: El sector salud frente al riesgo volcánico. Organización Mundial de la Salud, 2005. Fecha de consulta:

- 04 de mayo, 2012. Disponible en: [http://www.paho.org/spanish/dd/ped/gv\\_modulo1-1.pdf](http://www.paho.org/spanish/dd/ped/gv_modulo1-1.pdf)
7. Dries DJ, Endorf FW. Inhalation injury: epidemiology, pathology, treatment strategies. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2013; 21:31.



# 8

## **Metales pesados y metaloides**



## 8.1 Mercurio

**Javier R. Rodríguez Buitrago**

*MD. MSc. Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Profesor de Toxicología, Facultad de Medicina-Universidad Militar Nueva Granada  
Profesor de Toxicología, Facultad de Medicina-Fundación Universitaria Sanitas  
Director Científico, Fundación Antídoto  
Instructor BLS-ACLS, Cruz Roja Seccional Bogotá y Cundinamarca*

### Generalidades

El mercurio puede encontrarse combinado con diversos minerales, en yacimientos y en diferentes estados físicos y químicos, cada uno de ellos tiene aplicaciones distintas en la industria, la agricultura el desarrollo de dispositivos electrónicos y biomédicos entre otros, y efectos variables sobre la salud. En Colombia es de gran importancia su estudio por el uso que se hace del mercurio metálico en odontología, en varias actividades industriales y durante los procesos de “amalgamación” del oro relacionados con la actividad minera de extracción en varias zonas de nuestro país. De esta manera se constituye en un riesgo potencial para los seres humanos y para los ecosistemas terrestres y acuáticos, si no se da un manejo adecuado durante su manipulación.

Según los diferentes estados como se presenta en la naturaleza el mercurio se clasifica en<sup>1</sup>:

**Mercurio metálico o elemental:** utilizado en la extracción de oro y plata, en amalgamas dentales y en una gran variedad de elementos de medición de temperatura y presión en medicina y en la industria.

**Mercurio inorgánico o sales de mercurio:** es utilizado como antiséptico en quemaduras, y se utilizó como plaguicida e incluso como diurético.

**Mercurio orgánico:** Los compuestos organomercuriales han sido utilizados como fungicidas y antisépticos. El más importante desde el punto de vista tóxico es el metilmercurio que puede acumularse en las especies acuáticas debido a accidentes o mal manejo que tiene como consecuencia la contaminación ambiental.

**Tabla N° 84. Absorción y toxicidad del mercurio y sus compuestos**

Forma	Vía de absorción		Tipo de toxicidad	
	Oral	Inhalatoria	Neurológica	Renal
Hg. Metálico (Líquido)	Pobre	-----	Rara	Rara
Hg. Metálico (Vapor)	-----	Buena	Probable	Probable
Sales inorgánicas de mercurio Hg 2+	Buena	No Volátil	Rara	Probable
Organomercuriales RHg+	Buena	Rara pero Posible	Probable	Posible

Fuente: Olson K R, Poisoning and Drug Overdose: Mercury. Lange Clínica Manual. 5th Edition, 2007. p 254-257.

### Mecanismo de acción

El mercurio absorbido es transportado por la sangre en las células rojas hasta un 90% de los compuestos orgánicos y el 50% del mercurio inorgánico es transportado unido a la albúmina. El mercurio elemental y los compuestos orgánicos se distribuyen a todo el organismo, teniendo mayor afinidad por el encéfalo (sustancia gris), hígado y riñones; también se ha detectado en epitelio de tiroides y páncreas, en células medulares de las glándulas adrenales, espermatozoides, epidermis y cristalino<sup>2</sup>.

El mercurio se liga por enlaces covalentes al sulfuro de los grupos sulfhidrilos; reemplaza el ion hidrógeno ubicado en estos grupos, produciendo la disfunción de los complejos enzimáticos, mecanismos de transporte, membranas y proteínas estructurales<sup>1,2</sup>.

Los compuestos orgánicos de mercurio son capaces de inhibir la síntesis de proteínas, esto se debe a alteraciones del ARN de transferencia, lo que puede explicar las aberraciones cromosómicas y anomalías congénitas que han sido descritas en los hijos de madres que han sufrido intoxicación durante la gestación, de la misma forma el mercurio puede afectar el equilibrio del calcio en el sistema nervioso llevando a muerte neuronal<sup>1,2</sup>.

### Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de la intoxicación con mercurio puede presentar algunas variaciones dependiendo de la intensidad de la exposición, la presentación química del metal y la duración del contacto. Otros factores que pueden influir

igualmente son la edad del paciente, la presencia de algunos antecedentes como exposición durante la vida fetal, entre otros.

Las manifestaciones agudas ocurren cuando se presenta exposición súbita a grandes cantidades del metal especialmente en su forma elemental conocido como mercurio metálico.

En el caso del mercurio metálico, la exposición inhalatoria a vapores de mercurio puede llevar al desarrollo de bronquitis y bronquiolitis erosiva con neumonitis intersticial que origina un cuadro de edema pulmonar agudo no cardiogénico; como consecuencia el paciente puede morir por insuficiencia respiratoria.

Sin embargo, la ingestión de mercurio metálico tiene pocos efectos sistémicos debido a su muy baja absorción en el tracto gastrointestinal, aunque localmente puede producir un efecto irritativo menor.

Entre tanto, la ingestión de sales inorgánicas de mercurio puede desencadenar lesiones erosivas de las vías digestivas relacionadas con su efecto corrosivo. Esta circunstancia puede favorecer el desarrollo de hemorragias digestivas que lleven al choque hemorrágico.

La intoxicación crónica se relaciona con el tiempo de exposición y con la concentración de los vapores en el medio laboral dando una sintomatología insidiosa, que hace a veces difícil el diagnóstico. Además de unos pródromos inespecíficos en forma de astenia, dolores generalizados, anorexia y malestar general, pueden diferenciarse tres síndromes clínicos principales:

- 1. Estomatitis mercurial:** su primera manifestación es una sialorrea profusa, formación de ulceraciones en encías y paladar, gingivorragias y sensación de dientes largos, que se vuelven movedizos y pueden caer. Aparece en la mucosa gingival el Ribete de Gilbert, coloración parda negruzca que corresponde a la precipitación de sulfuros de mercurio y en los dientes un color pardo azulado o diente mercurial de Letulle. Además, se presenta faringitis eritematosa (laqueado mercurial). Rara vez se observan depósitos de mercurio metálico en la mucosa bucal en forma de finísimas goticas. La evolución de esta estomatitis es lenta y molesta, dificultando la ingestión de alimentos sólidos y líquidos por dolor dentario e inflamación de mucosas que limita la masticación. Es muy frecuente el deterioro y caída de piezas dentales.
- 2. Eretismo mercurial:** se caracteriza por trastornos psíquicos, como depresión, crisis de llanto inmotivado, pérdida de memoria, insomnio e indiferencia por la vida, delirios, alucinaciones, psicosis maniaco-depresiva. Estos síntomas llevan al paciente a recibir valoraciones psiquiátricas con

diagnóstico de eventos depresivos y hasta esquizofrénicos. Otra forma de manifestarse es la irritabilidad violenta que causa conflictos al paciente en sus relaciones interpersonales familiares y laborales.

- 3. Temblor:** es el síntoma característico de la intoxicación por exposición crónica, puede ser inconstante, con movimientos toscos y sacudidas o intencional y se inicia en los dedos de manos, párpados, labios y lengua, progresa posteriormente a las extremidades, progresivo, aumenta con estados de excitación y al ser observado el sujeto, suele acompañarse de trastornos de la escritura (escritura temblorosa característica) y puede comprometer el lenguaje (pselismo mercurial).

Por otro lado, la intoxicación con compuestos mercuriales orgánicos: tanto en los casos agudos como crónicos pueden producir alteraciones del Sistema Nervioso con compromiso principalmente motor (temblor, ataxia, etc.) y sensorial (parestesias, estrechamiento del campo visual, disminución de agudeza visual y auditiva, etc.).

Con respecto a la intoxicación por mercurio en los niños es necesario tener en cuenta dos momentos de exposición:

- 1. Prenatal:** ocasiona una grave lesión encefálica del feto que se expresa después del nacimiento con trastornos motores y sensitivos, convulsiones, ataxia, disartria, temblores y ceguera. Es importante recordar que en algunos estudios prospectivos de gran escala como los realizados en Nueva Zelanda o Islas Faroe fue posible determinar la presencia de concentraciones de mercurio comparables o mayores en los hijos de mujeres con exposición a mercurio durante la gestación, frente a los niveles encontrados en las madres<sup>3</sup>.
- 2. Postnatal:** se caracteriza por las alteraciones descritas del sistema nervioso central acompañadas por pérdida de peso, desordenes de la personalidad y trastornos del aprendizaje, además dermatitis similares a la urticaria, lesiones escarlatiniformes y descamación continua de manos y pies, hipertensión arterial, deterioro de la función renal entre otros cambios<sup>3</sup>.

## Métodos diagnósticos:

### a) Niveles específicos:

Determinación de niveles por laboratorio analítico toxicológico: la cuantificación de mercurio se hace por Espectrofotometría de Absorción Atómica en laboratorios especializados. Se puede determinar en sangre, orina recolectada de 24 horas

y en cabello para estudios clínicos. Los niveles de mercurio total de referencia recomendados por la Organización Mundial de la Salud son<sup>4,5</sup>:

- Sangre: menor o igual a 10 µg /L (microgramos por litro)
- Orina: menor o igual a 20 µg /L (microgramos por litro)
- Cabello: menor o igual a 2 µg /g (microgramos por gramo)

En la mayoría de la población no expuesta de manera ocupacional presentan niveles en sangre menores a 10 µg/L, mercurio en orina menor a 10 µg/L y en cabello menor a 5µg/g.

Entre tanto, los efectos neurológicos se presentan generalmente con niveles urinarios mayores a 100 µg/L por lo que es muy importante detectar cambios neurológicos y orgánicos en general desde el momento en que se sobrepasan los niveles máximos permisibles en las personas expuestas a este riesgo.

El mercurio orgánico (metilmercurio) presenta excreción biliar y recirculación enterohepática, con excreción en un 90% aproximadamente a través de la materia fecal, debido a esto los niveles urinarios no son útiles. La vida media es de 50 a 70 días; por lo tanto los niveles en cabello son los utilizados para documentar la exposición crónica<sup>5</sup>.

## **b) Otros paraclínicos útiles:**

Electrolitos, glicemia, BUN, creatinina, transaminasas hepáticas, uroanálisis, Rx de tórax gases arteriales si se sospecha neumonitis química.

## **Tratamiento**

El tratamiento médico de las intoxicaciones por mercurio incluye diferentes intervenciones que incluyen la administración de medidas generales, especialmente en los casos de intoxicación aguda, en los cuales el riesgo para el paciente suele estar representado en la presentación de trastornos cardiovasculares o respiratorios y la administración de medicamentos específicos en los casos en que sea requerido<sup>1</sup>. Es importante recordar que independientemente de las medidas que sean implementadas para el control de la intoxicación es indispensable suspender la exposición del paciente<sup>6</sup>.

### **1. Medidas de soporte y emergencia:**

Inhalación de vapores de mercurio metálico: retirar a la víctima del ambiente contaminado, dar suplemento de oxígeno húmedo y observarla por varias horas ante el posible desarrollo de neumonitis o edema pulmonar agudo.

Ingestión de sales de mercurio: anticiparse a una severa gastroenteritis y tratar el shock agresivamente con reemplazo de líquidos endovenosos. Dar tratamiento de soporte para falla renal, la cual es usualmente reversible pero en algunas oportunidades se requiere hemodiálisis durante una a dos semanas.

Ingesta de mercurio orgánico: en estos casos el tratamiento suele estar centrado en el tratamiento sintomático y el seguimiento clínicos del paciente.

## 2. Administración de medicamentos y antídotos específicos:

**Dimercaprol (BAL o British antilewisita):** es un agente quelante ditiol, viene en presentación de 100 mg/ml en vehículo oleoso. Ha sido utilizado en las intoxicaciones por sales inorgánicas de mercurio a dosis de 3mg/kg de peso vía intramuscular profunda cada 4 horas por dos días y continuar 3 mg/kg de peso cada 12 horas durante 7 a 10 si el paciente persiste sintomático o los niveles permanecen altos.

Debido a que el BAL puede generar diferentes efectos adversos como hipertermia, rash, trastornos de la frecuencia cardiaca, dolores osteoarticulares, entre otros, con una frecuencia de hasta el 55%, por su forma de administración y por el riesgo de redistribución del mercurio hacia el cerebro al extraerlo de otros tejidos, su uso se ha venido reduciendo especialmente en los casos de intoxicación por mercurio metálico<sup>6</sup>.

**Succimer (DMSA o meso-2,3-ácido dimercapto- succínico):** agente quelante útil, para compuestos de mercurio inorgánico y mercurio metálico tanto en intoxicaciones agudas como crónicas, a dosis de 10 mg/kg de peso, administrar dosis oral cada 8 horas por 5 días y continuar la misma cada 12 horas por 2 semanas. Presentación en cápsulas por 100 mg en frascos de 100<sup>1</sup>.

**Penicilamina:** es un agente quelante derivado de la penicilina como metabolito que no tiene actividad antimicrobiana pero que es efectivo para atrapar metales por los grupos SH que contiene. El tratamiento para mercurio se utiliza después de la terapia inicial con BAL, o en caso de intoxicaciones crónicas, moderadas o leves por mercurio metálico o inorgánico<sup>1</sup>. Se administra en dosis de 250 mg vía oral cada 6 - 8 horas o 100 mg/kg por día durante 10 días (15-30 mg/k/día divididos en tres dosis). Se recomienda realizar controles de laboratorio para determinar niveles de mercurio en sangre y en orina; si sobrepasa 20 µg/L en sangre o 50µg/L en orina debe darse un segundo ciclo de penicilamina por 10 días con nuevo control hasta obtener niveles normales. Se recomienda adicionar suplemento diario de piridoxina<sup>1</sup>.

Presentación: cápsulas por 250 mg.



Sus contraindicaciones son alergia a la penicilina, insuficiencia renal, alteraciones hematológicas severas o estado de gestación. Como efectos adversos se pueden presentar anorexia, náuseas, vómito, reacciones de hipersensibilidad (rash, prurito, fiebre, hematuria Leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica y agranulocitosis, hepatitis y pancreatitis.

En caso de intoxicación por metilmercurio hay estudios que sugieren que el **succimer** oral puede ser útil en las dosis descritas y la **N-acetil-cisteína** podría ser efectiva para disminuir los niveles en tejidos y aun en el cerebro a dosis de 140 mg/k como dosis de carga por vía oral y continuar 70 mg/k cada 4 horas hasta completar 17 dosis<sup>1</sup>.

### 3. Descontaminación:

**Inhalación:** retirar inmediatamente la víctima del sitio de exposición y suministrar suplemento de oxígeno en caso de exposición aguda con alteración de la oxigenación<sup>7</sup>.

**Ingestión:** debido a su escasa absorción, no es recomendable realizar intervenciones como el lavado gástrico o la administración de carbón activado para limpieza del tracto digestivo, es posible que en estos casos el uso de soluciones de polietilenglicol y electrolitos sea benéfico<sup>7</sup>.

Especialmente en el caso de sales inorgánicas de mercurio está contraindicada la emesis o el lavado gástrico por el riesgo de causar lesiones por corrosión. En este caso es recomendable considerar la endoscopia para valorar los daños al tracto gastrointestinal<sup>1</sup>.

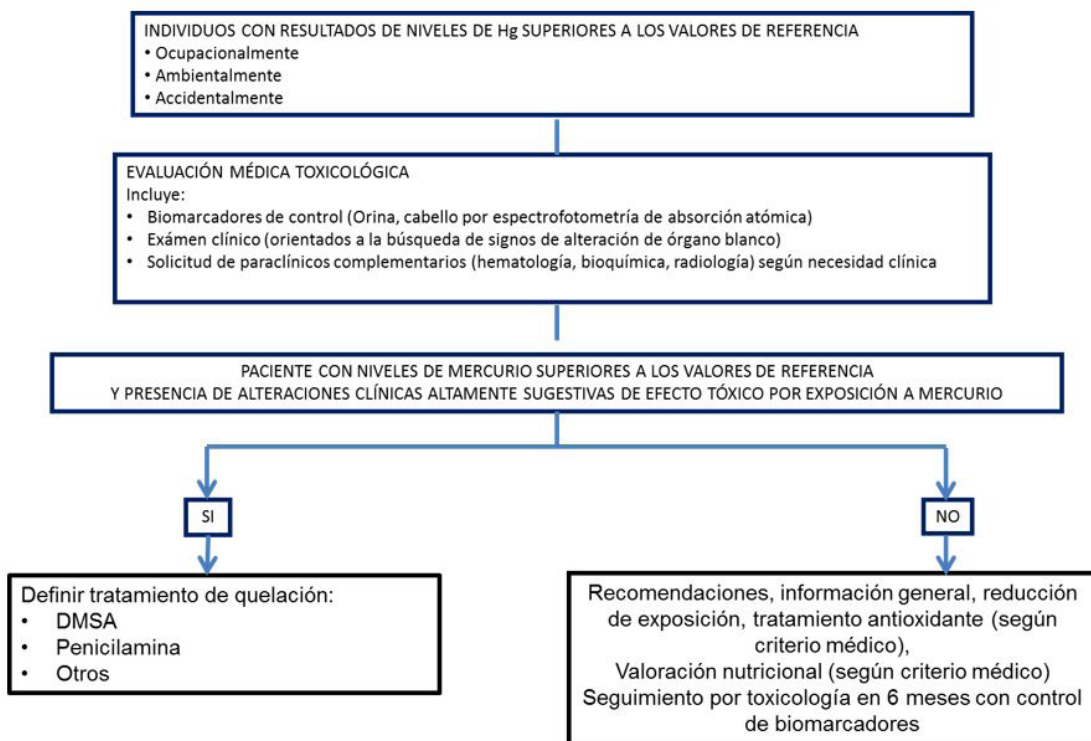
### 4. Otras medidas para favorecer la eliminación:

No existe evidencia que sugiera utilidad de la diálisis, hemoperfusión o dosis repetidas de carbón activado para remover el mercurio. Sin embargo, la diálisis puede ser requerida como soporte en el tratamiento de la falla renal, y puede ayudar a remover los complejos formados entre el mercurio y el quelante en estos pacientes.

### 5. Otras recomendaciones:

Con respecto al abordaje terapéutico del paciente con exposición crónica a mercurio y sospecha de intoxicación es recomendable seguir las indicaciones que se presentan a continuación con el fin de promover el manejo del paciente por parte de la entidad aseguradora facilitar la adquisición de los medicamentos que puedan ser necesarios y garantizar la continuidad del proceso de atención médica toxicológica y seguimiento.

**Figura N°. 11 Recomendaciones generales para abordaje del paciente con sospecha de intoxicación crónica por mercurio**



Fuente: Proceso de Evaluación Médica para el tamizaje de la exposición a mercurio. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá. 2015

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

## Referencias

1. Olson K. Mercury. In Olson K. Poisoning and Drug Overdose. 5th ed. Lange Clínica Manual. 5ª. Edition; 2007. p. 254-257.
2. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica Para el Diagnóstico y Tratamiento de la Intoxicación por Mercurio. Primera Edición ed. Lima: MINSALUD; 2015.
3. Bose-O'Reilly S MKLB. Mercury Exposure and Children's Health. Current problems in pediatric and adolescent health care. 2010; 40(8): 186-215.

4. Ministerio de Salud. Guía clínica: Vigilancia biológica de la población expuesta a mercurio en la comunidad de Arica. 2014.
5. WHO World Health Organization, UNEP United Nations Environment Programme, IOMC Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Geneva; 2008.
6. Molina C SA. Intoxicación por Mercurio. In L P, editor. Toxicología Clínica. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010. p. 539-546.
7. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry. Medical Management Guidelines for Mercury. [Online].; 2014 [cited 2016 Octubre. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/mmg/mmg.asp?id=106&tid=24>.

## 8.2 Plomo

**Pilar Julieta Acosta González**

*Médica Toxicóloga Clínica Hospital Santa Clara ESE  
Docente programa de Postgrado Toxicología Clínica Universidad del Rosario Bogotá  
Vicepresidente de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana.*

### Generalidades

El plomo es un metal grisáceo, blando, con peso atómico de 207.1 daltons y número atómico de 82, se encuentra en la corteza terrestre en bajas concentraciones, no tiene papel fisiológico en los seres humanos, pero es usado ampliamente en la industria, en materiales de construcción, pinturas, baterías y tubería, entre otros<sup>1, 2</sup>.

Las actividades laborales que principalmente se relacionan con la intoxicación por plomo son la fusión del mineral, fabricación y destrucción de baterías de automóvil, fabricación de plásticos, pulido y refinado de metales, fabricación y uso de pinturas, fabricación y/o utilización de barnices y esmaltes para cerámicas.

También puede haber exposiciones no laborales al cocinar o almacenar alimentos o bebidas en recipientes de cerámica vidriada, ingerir vino tratado con arseniato de plomo como antifermatativo, consumir agua que circule por tuberías plomadas, tener dentro del cuerpo proyectiles de armas de fuego, principalmente en regiones articulares y, el fenómeno de "pica" (niños que comen restos de pintura plomada arrancada de las paredes)<sup>3</sup>.

El plomo se puede encontrar como plomo metálico el cual al fundirse emite vapores tóxicos que alcanzan con facilidad los alvéolos. Según el peso pueden quedar suspendidos en el aire o caer en fuentes de agua, favoreciendo la contaminación ambiental.

El plomo inorgánico es poco soluble y con menor toxicidad y el plomo orgánico que tiene varios usos en la industria, entre ellos aditivo para gasolina para incrementar el octanaje y servir como antidetonante<sup>4</sup>.

### Toxicocinética

**Plomo inorgánico y metálico:** la absorción gastrointestinal es menos efectiva que la pulmonar, en adultos la absorción por vía oral es de aproximadamente 10% a 15%, en los niños es mayor, en promedio 40 a 50%; hay factores que la aumentan como el ayuno y dietas deficientes en hierro, calcio y zinc.

La absorción vía inhalatoria es de 30% a 40%, la frecuencia respiratoria y la concentración de plomo en el aire determina la carga de exposición al metal.

La absorción cutánea de plomo inorgánico es baja, en tejidos blandos se asocia con la exposición a proyectiles retenidos y/o cuerpos extraños con plomo en el tracto gastrointestinal; depende del tamaño de la partícula, superficie de área total y localización, por ejemplo múltiples proyectiles pequeños ubicados en un sitio donde estén rodeados por líquido sinovial, serosas o fluido espinal se asocian a mayor concentración sérica de plomo.

El paso vía transplacentaria es crucial para el feto y el neonato, el plomo cruza la barrera fetoplacentaria y la carga de plomo se acumula hasta el nacimiento<sup>1</sup> asociándose con alteraciones en el desarrollo.

El plomo absorbido entra al torrente sanguíneo donde el 99% se une a los eritrocitos, de la sangre se distribuye a tejidos blandos y principalmente a huesos: una pequeña cantidad en hueso trabecular y una mayor cantidad en hueso cortical. En los adultos el 95% de la carga total del plomo es almacenada en hueso, en los niños el 70% se almacena allí; el plomo restante se distribuye principalmente en hígado, riñón, médula ósea y cerebro. En el sistema nervioso central es más afín a la sustancia gris, se encuentran altas concentraciones en hipocampo, cerebelo, corteza cerebral y médula<sup>1</sup>.

**Excreción:** el plomo absorbido que no es retenido en tejidos se elimina en la orina (65%) y bilis (35%), una cantidad pequeña se elimina en cabello, uñas y sudor, también se elimina una mínima proporción en leche materna. La vida media biológica depende de la ubicación, en adultos con exposiciones cortas se puede encontrar en la circulación aproximadamente 25 días mientras que los niños durante 10 meses; en tejidos blandos puede permanecer 40 días en adultos, en hueso trabecular 90 días y en hueso cortical 10 a 20 años<sup>1</sup>.

**Plomo orgánico:** los compuestos alquilo de plomo son liposolubles, el tetraetilo de plomo se absorbe a través de ingestión, inhalación, y piel intacta con la posterior distribución a tejidos lipofílicos incluyendo cerebro, se metaboliza a trietil plomo que es más tóxico<sup>4</sup>.

## Mecanismos de toxicidad

El plomo tiene una toxicidad directa en enzimas dependientes de zinc. Los órganos más sensibles a la toxicidad del plomo son riñón, sistema hematopoyético y sistema nervioso central.

En el riñón interfiere con la enzima hidrolasa que contiene grupo hemo la cual convierte vitamina D 25 a vitamina D 1-25, este efecto es reversible. Tiene

acción en los túbulos renales produciendo tubulopatía. Con niveles de plomo menores a 40mcs/dl, el plomo produce cuerpos de inclusión intranuclear en los túbulos renales; en etapas más avanzadas se asocia con fibrosis intersticial, atrofia tubular con relativa conservación de los glomérulos<sup>5</sup>. El plomo disminuye competitivamente la excreción de ácido úrico en el túbulo distal, produciendo aumento de la concentración de urato en sangre y depósito de cristales de urato en las articulaciones<sup>6</sup>.

El plomo tiene alta afinidad por grupos sulfidrilo, principalmente metaloenzimas, entre estas, enzimas del grupo hem como la delta- ácido aminolevulínico deshidratasa, coproporfirinogeno oxidasa y ferroquelatasa. La interacción con el plomo favorece la acumulación de delta- ácido aminolevulinico que es neurotóxico; la inhibición de la ferroquelatasa, la cual se encarga de incorporar el hierro en el núcleo de porfirina, produce elevados niveles de protoporfirina eritrocitaria<sup>5</sup>. El plomo ocasiona alteración en la función de la eritropoyetina (asociado con el daño renal), produce reducción de la vida de los eritrocitos al incrementar la fragilidad de la membrana llevando a hemólisis, la inhibición de la Na-K-ATPasa y pirimidina 5 nucleotidasa alteran la estabilidad de la membrana del eritrocito reflejándose en la modificación del metabolismo energético, así mismo responsable del punteado basófilo en los eritrocitos<sup>1</sup>.

El plomo afecta la producción de neurotransmisores, inhibe la calmodulina, la piruvato kinasa y otras enzimas esenciales para la función neuronal.

El plomo interfiere con el metabolismo del calcio<sup>5</sup> y con vías metabólicas que utilizan calcio principalmente en la mitocondria y sistemas de segundos mensajeros que regulan el metabolismo energético.

Altera la función reproductiva en hombres y mujeres, se ha asociado con efecto tóxico de los gametos, e hipofunción endocrina testicular<sup>1</sup>.

## **Manifestaciones clínicas**

### **Intoxicaciones en adultos**

Pueden ser agudas o crónicas, la presentación aguda es poco frecuente y se caracteriza por síntomas gastrointestinales, insuficiencia renal aguda, y encefalopatía<sup>4</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación crónica, llamada también plumbismo o saturnismo, presenta un amplio espectro de síntomas, que van desde condiciones que amenazan la vida, como ocurre con la encefalopatía plúmbica, la cual se asocia a exposición a altas dosis de plomo de forma crónica

y niveles séricos mayores a 100 µg/dl, se caracteriza por alteración de las funciones en el sistema nervioso central asociado a alteración del sensorio, ataxia o incoordinación, convulsiones y coma, pueden también encontrarse síntomas previos como cefalea severa, fatiga, alteración del sueño, anorexia, irritabilidad, alteración de la libido. En este cuadro el desenlace fatal se asocia con edema cerebral progresivo e incremento de la presión intracraneal.

Otros síntomas que se presentan en la intoxicación por plomo son: dolor abdominal (llamado cólico saturnino) el cual es intenso y puede ser episódico, se desarrolla generalmente con niveles superiores a 80 µg/dl, constipación. Con niveles entre 80 y 100 µg/dl se puede encontrar polineuropatía de predominio motor que afecta clásicamente los extensores de los dedos y la muñeca (mano caída), en algunas ocasiones también se comprometen las extremidades inferiores, en cuadros avanzados se puede presentar alteración de la sensibilidad.

Puede encontrarse ictericia luego de exposiciones agudas o subagudas relacionado con hemólisis o hiperbilirrubinemia indirecta.

En pacientes con pobre higiene oral, la liberación de sulfuro de hidrógeno junto con la acción de las bacterias en los surcos gingivales permite la formación de una línea gris azulada de pocos milímetros a lo largo de los bordes de las encías (ribete de Burton).

Pacientes con plumbemias entre 40 y 50 µg/dl pueden presentar artralgias y mialgias sin evidencia de sinovitis localizada<sup>7</sup>.

### **Intoxicación en niños**

La encefalopatía aguda por plomo en niños es la presentación más severa en la población pediátrica, aunque no hay buena correlación clínica con los niveles; valores menores a 50 µg/dl se asocia a alteraciones sutiles del comportamiento y de las capacidades cognitivas que no son evidenciables a simple vista; valores de 50 a 70 µg/dl, se asocian a disminución de la actividad, pérdida del interés en actividades propias de su edad, retardo en el desarrollo, dolor abdominal, insomnio y constipación junto con anemia, convulsiones sin llegar a encefalopatía, neuropatía periférica y mialgias. Con valores de plomo mayores a 70 µg/dl puede haber encefalopatía, vómito persistente, cambios de comportamiento, pérdida de habilidades adquiridas, coma, convulsiones, signos compatibles con elevación de la presión intracraneana.

Las secuelas neurológicas como retardo mental, desordenes convulsivos, ceguera o hemiparesia pueden encontrarse entre un 30% de los niños que presentan encefalopatía<sup>4</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el antecedente de exposición, la anamnesis, el examen físico y los hallazgos del laboratorio.

Se puede analizar el efecto del plomo sobre el metabolismo de las protoporfirinas (ALA-d eritrocitaria, zinc protoporfirina (ZPP), ALA-Urinaria), la actividad de ALA-d es inversamente proporcional a las concentraciones de plomo y es significativa cuando la plumbemia es mayor de 25  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , el aumento de la ZPP se relaciona con el aumento del valor de plomo; sin embargo el marcador biológico más utilizado para determinar la concentración por plomo es el nivel sérico, valores que están estandarizados por organismos internacionales, se consideran plumbemias aceptables hasta 40  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en población ocupacionalmente expuesta<sup>3</sup> en los niños por el riesgo de efectos adversos neurocognitivos y neurocomportamentales el máximo valor aceptado son 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$ <sup>7</sup>, sin embargo en 2012 el CDC recomendó que niveles mayores de 5  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en niños sean tenidos en cuenta para inicio de programas de prevención y seguimiento<sup>8</sup>.

## Diagnóstico diferencial

La encefalopatía plúmbica debe considerarse en el diagnóstico diferencial de pacientes con delirium o convulsiones y anemia.

El diagnóstico diferencial de la encefalopatía por plomo incluye infecciones en el SNC, la fiebre es común en patología infecciosa del SNC, pero no en la encefalopatía plúmbica, otras patologías que se deben considerar son síndrome de abstinencia a etanol que se puede presentar con delirium, convulsiones, anemia, aumento de transaminasas y bilirrubinas, sin embargo, la abstinencia no cursa con edema cerebral.

El diagnóstico diferencial del cólico saturnino comprende apendicitis, enfermedad pélvica inflamatoria, cólico biliar, cólico renal, obstrucción intestinal, pancreatitis y ulcera péptica. Las crisis de porfiria intermitente aguda o condiciones más raras como porfiria por deficiencia del ácido delta amonolevulínico deshidratasa pueden ser diagnóstico diferencial por el dolor abdominal intenso<sup>7</sup>.

## Tratamiento

En el caso de la exposición crónica la principal estrategia es el retiro del sitio de la exposición, aunque esta no depende de los clínicos debe considerarse como una política de salud pública. En niños que tengan exposición residual a plomo se debe optimizar las medidas de dieta (aumento de la ingesta de hierro y calcio)<sup>2,4</sup>.



La terapia farmacológica a instaurar son los quelantes, **se sugieren cuando el nivel de plomo es mayor a 45  $\mu\text{g}/\text{dl}$  en adultos y niños<sup>2,8</sup>** estos aumentan la excreción de plomo, reduce las concentraciones séricas y revierte los marcadores hematológicos de toxicidad durante la terapia.

En los pacientes con niveles de plomo elevados causados por proyectiles retenidos, deben retirarse quirúrgicamente.

Las indicaciones para quelación están determinadas por la edad, el nivel sérico de plomo y la sintomatología del paciente<sup>1</sup>.

### Tratamiento en adultos<sup>14</sup>

En adultos con síntomas leves o plumbemia  $>45 \mu\text{g}/\text{dl}$  a  $69 \mu\text{g}/\text{dl}$  se recomienda usar succimer  $700\text{-}1050 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$  ( $350 \text{ mg}/\text{m}^2$  tres veces al día por 5 días y luego dos veces al día por 14 días), si no se cuenta con el medicamento se usa penicilamina por vía oral,  $250 \text{ mgs}$  cada 6 horas por 7 días. El tratamiento se realiza de manera ambulatoria.

En adultos con plumbemia de  $70 \mu\text{g}/\text{dl}$  o mayor sin manifestación de encefalopatía, se considera una emergencia médica, se debe hospitalizar, realizar todos los exámenes e iniciar terapia de quelación oral o parenteral según la severidad de la sintomatología presentada por el paciente.

En adultos con manifestaciones sugestivas de encefalopatía o plumbemia mayor de  $100 \mu\text{g}/\text{dl}$ , se debe hospitalizar y la recomendación es utilizar dos medicamentos: BAL se administra vía intramuscular  $50\text{-}75 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada 4 horas por tres a cinco días; cuatro horas luego de la primera dosis de BAL, se inicia EDTA a dosis de  $1500 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , intravenosa en infusión continua, durante cinco días.

En adultos con encefalopatía por plomo se recomienda usar BAL Intramuscular  $75 \text{ mg}/\text{m}^2$  cada 4 horas por 3 a 5 días y cuatro horas mas tarde de la primera dosis de éste, se inicia el EDTA a dosis de  $1000\text{-}1500 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$  intravenosa en infusión continua, por cinco días.

### Tratamiento en niños<sup>14</sup>

Niños con plumbemia  $>$  de  $10 \mu\text{g}/\text{dl}$  se debe repetir la prueba en 1 – 3 meses y educar respecto a las posibles fuentes de exposición.

Plumbemia  $>$  de  $15 \mu\text{g}/\text{dl}$  se debe repetir la prueba en 2 meses y establecer un nuevo régimen nutricional. Aumento de consumo de hierro, calcio y reducción de

grasas. Evaluar las condiciones ambientales, hábitos, etc. y retiro de la fuente de exposición.

En niños asintomáticos con plumbemias entre 45-69  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , inicio pronto de terapia quelante (menos de 48 horas). Se recomienda utilizar succimer 350  $\text{mg}/\text{m}^2$  tres veces al día por cinco días y luego dos veces al día por 14 días o EDTA 1000  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$  IV durante cinco días; en caso de no tener ninguna de las opciones se puede utilizar penicilamina. Dieta y evaluación de condiciones ambientales.

En niños sintomáticos sin encefalopatía con plumbemia mayor de 70  $\mu\text{g}/\text{dl}$  se debe hospitalizar e iniciar tratamiento quelante. Se recomienda uso de BAL vía intramuscular 50-75  $\text{mg}/\text{m}^2$  cada 4 horas por tres a cinco días y cuatro horas mas tarde se administra EDTA a dosis de 1000 a 1500  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ . Realizar investigación de campo y acondicionamiento dietario.

En niños con encefalopatía por plomo se debe utilizar BAL vía IM a dosis de 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  cada 4 horas por 5 días) y cuatro horas mas tarde de la primera dosis de dimercaprol se inicia el EDTA a 1500 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ . Retiro de la fuente y acondicionamiento dietario.

Se pueden requerir cursos repetidos de tratamiento quelante hasta llegar a concentraciones de no toxicidad<sup>13</sup>.

Realizar evaluación neurocomportamental en alteraciones cognitivas o plumbemia > de 70  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

## Medicamentos quelantes

Los quelantes recomendados son Dimercaprol (BAL), Edetato dicalcico de sodio (EDTA), Succimer y Penicilamina.

### Dimercaprol, BAL o British Anti-Lewisite:

Forma compuestos estables con el plomo, no tóxicos y solubles en agua que se excretan por la orina. Por la pobre estabilidad se administra intramuscular en una solución oleosa. **Se recomienda su uso en la encefalopatía plúmbica asociado al EDTA<sup>4</sup>**. Entre los efectos adversos descritos están reacciones alérgicas, taquicardia, fiebre, elevación de pruebas de función hepática. La dosis recomendada 3 -4  $\text{mg}/\text{kg}$  (50 a 75 $\text{mg}/\text{m}^2$ ) cada 4 horas por cinco días vía intramuscular profunda<sup>2</sup>. El EDTA se inicia 4 horas después de iniciada la primera dosis de BAL. El BAL puede suspenderse cuando los niveles de plomo sean inferiores a 60  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

## EDTA o Edetato de Calcio Disódico:

incrementa la excreción urinaria del plomo por formación de compuestos hidrosolubles, no es útil si la concentración de plomo es menor a 35 µg/dl, puede aumentar las concentraciones de plomo en SNC por lo que se asocia con BAL. El tratamiento es parenteral y debe haber un estricto monitoreo de la función renal por riesgo de lesión de túbulo proximal<sup>4, 9</sup>, otros efectos adversos son arritmias, tetania, hipocalcemia, depresión de medula ósea, tiempo de sangrado prolongados, convulsiones<sup>10</sup> la dosis recomendada 1000 a 1500 mg/m<sup>2</sup>/día (1-2 gramos/24 horas en un adulto de 70 kgs) en infusión continua por cinco días<sup>2</sup> o 250 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas (intravenoso en 30 minutos) Está contraindicado en el embarazo, enfermedad renal o anuria, hepatitis<sup>10</sup>.

## Succimer (2,3-meso-ácido dimercaptosuccinico o DMSA)

Es un quelante que se administra por vía oral es efectivo en niños y adultos, la dosis recomendada 10 mg/kg cada 8 horas por cinco días y continuar la misma dosis cada 12 horas por 14 días. Este quelante no redistribuye el plomo a cerebro. Entre los efectos adversos presentados se describen náuseas, elevación de transaminasas, reacciones dermatológicas (rash, prurito, erupciones mucocutáneas)<sup>11</sup>.

## Penicilamina:

Se usa por vía oral en el manejo de la intoxicación por plomo leve a moderada. Se utiliza en el tratamiento de pacientes adultos, la OMS aconsejó la no administración en niños por los efectos adversos<sup>4, 12</sup>, entre estos se describen desórdenes hematológicos (leucopenia y trombocitopenia), efectos renales (nefritis intersticial) y dermatológicos, desde la entrada al mercado del Succimer se ha disminuido su uso, la dosis recomendada es 10 – 15 mg/kg/día por 7 días con posibilidad de prolongar el tratamiento 2 a 3 semanas. Adultos 250 mg cada 4 horas. Está contraindicado en pacientes con alergia a la penicilina y en casos de insuficiencia renal<sup>7</sup>.

Actualmente se están explorando nuevos tratamientos coadyuvantes para la intoxicación con plomo, considerando, que se ha encontrado que la deficiencia de metales esenciales como zinc, calcio o hierro pueden aumentar la absorción del plomo, se sugiere que el suplemento de estos metales esenciales puede tener efecto protector en la intoxicación por plomo. El selenio también tiene un efecto similar por su papel como antioxidante<sup>4, 9</sup>.

Se han estudiado también el uso de vitaminas C, B1, B6 sin resultados conclusivos.

Por otro lado, los extractos de ajo en estudios animales ha mostrado aliviar la toxicidad hematológica, renal, hepática y neuronal, esto se debe a sus propiedades antioxidantes y por ser proveedor de compuestos sulfurados que promueven la excreción de plomo<sup>9</sup> se recomienda su uso en poblaciones ocupacionalmente expuestas para prevenir la intoxicación por plomo<sup>2, 12</sup>.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave. La terapia de quelación en lo posible debe ser llevada a cabo por un médico toxicólogo y ante la sospecha o el diagnóstico ya confirmado de intoxicación por plomo debe remitirse para manejo por esta especialidad.

### Criterios de ingreso a UCI<sup>7</sup>

1. Encefalopatía plúmbica en adultos y niños.
2. Por el riesgo de encefalopatía plúmbica pacientes adultos con niveles de plomo mayores a 150 µg/dl.

### Referencias

1. Calello DP, Henretig FM. Lead. En Hoffman RS, Nelson LS, Lewin NA, Goldfrank LR et al, editores. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10<sup>a</sup> ed. New York:McGraw Hill; 2014. p.1219-1234
2. Kim HC, Jang TW, Chae HJ, Chae HJ, Ha MN, Ye BJ, et al. Evaluation and management of lead exposure. Annals of Occupational and Environmental Medicine. 2015; 27:30.
3. Sanz-Gallén P, Nogué S. Intoxicación por metales. En Morán I, Martínez JB, Marruecos-Sant L, Nogué S, editores. Toxicología Clínica 1<sup>a</sup> ed. Madrid: Grupo difusión; 2011. p. 389 – 393.
4. Suárez AM, Molina CF. Intoxicación por plomo. En: Peña LM, Arroyave CL, Aristizabal JJ, Gómez UE. Toxicología Clínica. 1<sup>a</sup> ed. Medellín: CIB; 2010. p. 547-558.
5. Shannon M. Lead. En Shannon M, Borron SW, Burns M. Haddad and Winchester's Clinical Management of poisoning and drug overdose. 4<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 1129 -1146.
6. Dalvi SR, Pillinger MH. Saturnine Gout, Redux: A Review. The American Journal of Medicine. 2013; 126: 450.e1-450.e8
7. Kosnett MJ. Lead. En Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, et al, editores. Critical care toxicology. Diagnosis and management of the critically poisoned patient. 1<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 821-836
8. Dapull H, Laraque D. Lead poisoning in children. Advances in pediatrics. 2014; 61:313-333
9. Zhai Q, Narbad A, Chen W. Dietary Strategies for the Treatment of Cadmium and Lead Toxicity. Nutrients. 2015; 7: 552-571.

10. Swaran JS, Vidhu P. Chelation in Metal Intoxication. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2010; 7: 2745-2788
11. Bradberry S, Vale A. Dimercaptosuccinic acid (succimer; DMSA) in inorganic lead poisoning. *Clinical Toxicology*. 2009; 47: 617-631.
12. Kianoush S, Balali-Mood M, Moradi V, Sadeghi M, et al. Comparison of Therapeutic Effects of Garlic and D-Penicillamine in Patients with Chronic Occupational Lead Poisoning. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2012; 110: 476-481
13. Arroyave CL. Intoxicación por plomo. En Peña LM, Zuluaga AF. *Protocolos de manejo del paciente intoxicado*. 1ª edición. Medellín: Dirección seccional de salud de Antioquia-Universidad de Antioquia; 2012. p. 286-287
14. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Dirección de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública. Subdirección de Prevención Vigilancia y Control en Salud Pública. Grupo Factores de Riesgo Ambiental. *Algoritmos de Intoxicación por Sustancias Químicas*. Año 2017.

## 8.3 Arsénico

**Karla Mabel Cárdenas Lizarazo**

*Médica Magíster en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Profesional Especializado del Grupo de Evaluación de  
Riesgos en Inocuidad de Alimentos –ERIA- y Plaguicidas  
Instituto Nacional de Salud, Bogotá*

### Generalidades

El arsénico (As) es un metaloide, ubicuo en la naturaleza, cuyo nombre “arsenicum” significa “colorante mineral”, frágil, volátil de color pardo y olor aliáceo (a ajo o cebolla), que puede llevar al examinador a confusión con organofosforados, fósforo metálico y aún con medidas caseras que utilizan ajo o cebolla.

Se utiliza en la fabricación de vidrio y cerámica, de semiconductores, en la industria metalúrgica y en algunos herbicidas y defoliantes, pero ya está siendo reemplazado por sustancias más seguras de manipulación y uso. Se usó como rodenticida, como constituyente de cosméticos, como pigmento de pinturas y aún tiene un reconocido uso en la medicina humana, en el tratamiento de algunas formas de leucemia y en medicina tradicional y medicina veterinaria.

Naturalmente se puede encontrar en cantidades mínimas en el agua, en el suelo, en algunos vegetales, animales y organismos marinos. También se encuentra en emanaciones volcánicas en altas cantidades. La prevalencia del arsénico en el agua de consumo, en concentraciones que superan los 10 µg/L, en países como Argentina, Australia, Bangladesh, Chile, China, India, México, Nepal, Pakistán, Perú y Estados Unidos se constituye en un problema de especial interés en Salud Pública. Se le ha considerado históricamente el veneno clásico y con frecuencia se refería a éste como “el rey de los venenos” y el “veneno de los reyes”. La acción de los ácidos sobre los metales en presencia del arsénico forma el gas arsina.

### Dosis tóxica

La toxicidad varía según su valencia, composición química y la solubilidad.

Compuestos inorgánicos: el arsénico trivalente ( $As^{+3}$ ) causa 2–10 veces más toxicidad aguda que el arsénico pentavalente ( $As^{+5}$ ), pero una exposición a altas cantidades de cualquiera de los dos productos produce cuadro clínico similar y su manejo clínico es el mismo. La ingestión oral aguda de 100 – 300 mg de compuestos trivalentes puede ser fatal.

Una ingesta repetida de 0.04 mg/kg/día de arsenicales puede originar importantes alteraciones gastrointestinales y hematológicas a las semanas o

meses, neuropatías periféricas a los 6 meses o años y trabajadores expuestos crónicamente con 0.01 mg/kg/día pueden presentar arsenismo crónico que consiste en cambios en la piel con pigmentación cutánea en forma de melanosis en región temporal, párpados y cuello además de coloración bronceada en tórax y abdomen e hiperqueratosis en palmas de manos y plantas de pies. La inhalación crónica incrementa el riesgo de cáncer pulmonar.

Compuestos orgánicos: son compuestos metilados presentes en organismos marinos, menos tóxicos y fácilmente excretados a nivel renal de los cuales no se reportan efectos tóxicos.

La exposición a arsénico ocurre por inhalación, absorción a través de la piel y principalmente por ingestión. Los compuestos orgánicos e inorgánicos pueden entrar en la cadena trófica a través de productos de la agricultura o de suelos irrigados con agua contaminada con arsénico.

### **Mecanismo de toxicidad**

Inactiva cerca de 200 enzimas, principalmente aquellas involucradas en la fosforilación oxidativa mitocondrial y la replicación y reparación del ADN; sustituye el fosfato de alta energía en compuestos tales como el ATP. También ejerce su toxicidad por generación de especies reactivas de oxígeno durante su ciclo redox y por procesos de activación metabólica que causan peroxidación lipídica y daño del ADN. El arsénico trivalente se liga a los grupos tiol o sulfidriolo en proteínas tisulares del hígado, pulmones, riñón, bazo, mucosa gastrointestinal y tejidos ricos en queratina (piel, cabello y uñas).

A pesar de que el arsénico ha sido clasificado como carcinógeno humano (grupo 1) por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC por sus siglas en inglés), debido a que existe suficiente evidencia de carcinogenicidad para humanos, no se ha logrado dilucidar el modo exacto en modelos animales. Dentro de los mecanismos carcinogénicos de la exposición a arsénico propuestos se encuentran la biotransformación del arsénico como mecanismo de activación de su toxicidad, inducción de estrés oxidativo, cambios epigenéticos (metilación del ADN, modificación de histonas y micro RNA).

### **Manifestaciones clínicas**

Después de minutos u horas se presentan:

- Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómito en “proyectil”, dolor abdominal, diarrea severa con olor aliáceo y apariencia en “agua de arroz sanguinolenta” e incluso gastroenteritis hemorrágica por daño difuso capilar en el tracto digestivo que lleva a colapso hipovolémico. Estos

síntomas mejoran en las siguientes 24 a 48 horas y son seguidos de una fase de compromiso cardiovascular.

- A nivel cardiovascular se presenta hipotensión, taquicardia, shock y muerte. Se puede producir acidosis metabólica y aún rhabdomiólisis. Al final de la primera semana se puede establecer una segunda fase de miocardiopatía congestiva, edema pulmonar y arritmias cardíacas.
- A nivel renal se puede producir daño en las arteriolas que permite presencia de proteinuria y hematuria y en casos graves puede aparecer anuria; entre 4 a 8 horas posterior a la exposición severa a arsénico se presenta falla renal.
- Alteraciones neurológicas como letargia, agitación o delirio se presentan de dos a seis días posteriores al inicio de la intoxicación aguda y generalmente resuelven espontáneamente en una semana. Manifestaciones de neuritis periférica desde una semana posterior a la ingesta con dolor distal de predominio en pies, disestesias, parestesias que pueden hacerse ascendentes llegar a cuadruplejía y falla respiratoria neuromuscular de manera similar al Síndrome de Guillain-Barré, requiriendo ventilación mecánica; también puede presentarse encefalopatía. Las convulsiones generalizadas y el coma son los signos terminales.
- Desde el punto de vista hematológico se puede presentar pancitopenia y anemia lo cual se va desarrollando progresivamente a partir de la segunda semana de ingestión con recuperación completa de todas las líneas celulares en las siguientes semanas.
- Los efectos dermatológicos se puede apreciar a partir de las segunda a sexta semanas postingesta rash maculopapular difuso, descamación de piel, edema periorbital y aún presentarse herpes zoster o herpes simple. Estrías transversales blancas pueden aparecer en uñas, meses después de la intoxicación aguda (líneas de Aldrich-Mees).

La toxicidad a largo plazo del arsénico lleva a enfermedad multisistémica y la consecuencia más seria es la malignidad. Sus características clínicas varían entre individuos, grupos poblacionales y áreas geográficas. El inicio es insidioso con síntomas inespecíficos como dolor abdominal, diarrea y dolor de garganta. Los cambios dermatológicos más comunes son hiperpigmentación y queratosis palmar y solar; además se ha observado un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad respiratoria, diabetes mellitus y neutropenia.

## Laboratorio

A partir del segundo o tercer día de iniciados los síntomas agudos se recoge orina de 24 horas para determinar presencia de arsénico. El límite de tolerancia biológica para población normal es de 20µg/L de orina. Valores superiores sugieren exposición.



Niveles entre 0.1 a 0.5 mg/kg en una muestra de cabello indican intoxicación crónica, mientras que 1 a 3 mg/kg indican intoxicación aguda.

## Tratamiento

1. La medida más urgente es la reposición de líquidos y el manejo hidroelectrolítico para evitar una hipotensión severa, administrando agentes vasopresores si se considera necesario. Se continúa tratamiento sintomático.
2. Lavado gástrico si ha sido reciente la ingestión, aunque se debe advertir que el carbón activado no tiene poder de adsorber bien el arsénico; por lo tanto, se debe hacer lavado con abundante agua.
3. Antídotos específicos:
  - d. Primera elección Dimaval (DMPS, ácido 2,3 dimercaptopropanesulfónico) 3 – 5 mg/kg intravenosos en infusión lenta, cada 4 horas. La quelación oral se recomienda cuando el paciente no tiene signos de efectos adversos gastrointestinales, en adultos se administra dosis de DMPS de 100 a 200 mg cada 2 horas.
  - a. Segunda elección: Dimercaprol (BAL, British-Anti-Lewisita, 2-3 dimercaptopropanol): 3–5 mg/kg intramuscular (IM) cada 4 horas por 48 horas y luego 2 veces al día por 7-10 días. No puede ser aplicado por vía endovenosa ya que este medicamento contiene aceite de maní en su composición y está contraindicado en personas alérgicas al maní.
  - b. Succimer (DMSA, ácido 2-3 dimercaptosuccinico). Su eficacia ha sido probada en el tratamiento de intoxicación por arsénico; sin embargo, el uso de este agente quelante ha sido aprobado por la FDA para quelación en intoxicación por plomo en niños. Está indicado en pacientes que toleren la vía oral y se encuentren hemodinámicamente estables. Dar 10 mg/kg oral cada 8 horas durante 5 días y posteriormente reducir la dosis a 10 mg/ kg cada 12 horas durante 14 días.
  - c. Ácido fólico (Leucovorin calcium): mejora la eliminación del arsénico. Se administra a dosis de 1 mg/kg hasta un máximo de 50 mg por dosis administrada cada 4-6 horas durante 24 horas. Se recomienda administrar en 15-30 minutos y no más rápida de 160 mg/min dado que el medicamento tiene alto contenido de calcio.

\*[Ver capítulo de antídotos para ampliar la información].

La D-penicilamina no ha mostrado efectividad en intoxicación experimental con arsénico y su uso en intoxicación por arsénico en humanos no es recomendado.

La duración de la terapia quelante no ha sido bien establecida. Una vez que se ha logrado la estabilización hemodinámica y la resolución de los síntomas gastrointestinales se puede pasar de la quelación parenteral a la quelación oral (después de dos a tres días), la cual se recomienda seguir

- hasta que la excreción urinaria de arsénico esté por debajo de 500 µg/24 horas o 400 µg/L.
4. La hemodiálisis puede ser beneficiosa en pacientes que presenten falla renal aguda. La diuresis, la hemoperfusión y el carbón activado parecen no ser útiles en este tipo de intoxicación.
  5. Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.
  6. En caso de intento de suicidio siempre se debe realizar evaluación y manejo por los especialistas de Psiquiatría.

## Referencias

1. Argos M.; Ahsan H.; Graziano J. H. Arsenic and human health: epidemiologic progress and public health implications. Rev Environ Health. 2012; 27(4): 191-195.
2. Brent J.; Wallace K.L; Burkhar K. K.; Phillips S.D.; Donovan J.W. Critical Care Toxicology. Editorial Elsevier Mosby. 1<sup>st</sup> Ed. USA. 2005.
3. Klaassen C. Casarett and Doull's. Toxicology: The Basic Science of Poison: Toxic effects of Metals. Editorial McGraw- Hill. 6th Edition. USA. 2001.
4. Córdoba D. Toxicología 5a. Manual Moderno. Colombia. 2006.
5. Goldfrank's F. Toxicologic Emergences. Editorial McGraw- Hill. 7th Edition. USA. 1994.
6. Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic Exposure and Toxicology: A Historical Perspective. Toxicological Sciences. 2011; 123(2): 305-332.
7. Lousis JL, Clark RF, Erickson TB, Trestal JH. Toxicology Secrets. Ed. Hanley & Belfus, Inc. USA. 2001
8. Martinez VD, Vucic EA, Becker-Santos DD, Gil L, Lam WL. Arsenic Exposure and the Induction of Human Cancers. J Toxicol. 2011; 2011: 431287. doi: 10.1155/2011/431287
9. Olson KR. Poisoning and Drug Overdose. Lange Clínica Manual; 5ª Edition. 2007. USA.
10. Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. Postgrad Med J. 2003; 79:391-396
11. Swaran JS, Vidhu P. Chelation in Metal Intoxication. Int. J. Environ. Res. Public Health 2010; 7: 2745-2788

## 8.4 Fósforo blanco

### **Paula Fonnegra Uribe**

*Médico Cirujano Universidad del Bosque  
Especialista Toxicología Clínica Universidad del Rosario  
Toxicóloga Clínica Clínicos IPS  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

### **Camilo Rojas**

*Médico Cirujano Universidad Nacional  
Especialista Toxicología Clínica Universidad del Rosario  
Toxicólogo Clínico Clínicos IPS  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC –*

### **Luis Carlos Rojas**

*Médico Cirujano Universidad del Rosario  
Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

### **Jair A. Ruiz G.**

*Médico Cirujano Universidad del Rosario  
Residente Toxicología Clínica Universidad del Rosario  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana – ATCC–*

## Generalidades

El fósforo es un elemento ubicado en la tabla periódica con el número atómico 15 y peso molecular de 30.97 daltons; comparte propiedades químicas con el nitrógeno y el arsénico. Puede encontrarse en dos formas, polimorfismos o alótropos conocidos como el fósforo rojo, con toxicidad limitada en seres humanos, y el blanco. Éste último se ha usado en la producción de fuegos artificiales (“diablitos, diablillos, martinicas, totes”), rodenticidas y municiones usadas en la primera guerra mundial para las minas antipersona<sup>1,2,3</sup>. Actualmente no hay rodenticidas en Colombia con éste elemento.

El fósforo blanco tiene la capacidad de reaccionar espontáneamente con el aire formando pentóxido fosfórico ( $P_4O_{10}$ ) y este a su vez entra en contacto con el agua formando el ácido fosfórico conocido por las quemaduras que produce debido a sus características corrosivas<sup>4</sup>.

## Toxicocinética

El fósforo blanco es liposoluble y tiene buena absorción en el tracto gastrointestinal, la cual se incrementa con la coingesta de etanol y de alimentos ricos en grasa. La absorción también puede ocurrir por vía inhalatoria y dérmica, asociado a la generación de quemaduras extensas<sup>1,5</sup>.

Una vez se absorbe, aproximadamente hacia las 3 horas, se distribuye en el hígado y en el riñón. Se estima en reportes de casos que dosis de 1 mg ya puede generar efectos nocivos severos en el adulto<sup>4</sup>.

## Fisiopatología

Existen tres mecanismos asociados a la fisiopatología de la intoxicación por fósforo blanco<sup>4</sup>:

1. Reacción exotérmica: dada por la reacción del pentóxido fosfórico con el agua al formar ácido fosfórico. Es considerado el mecanismo más lesivo para los tejidos que finalmente permite la entrada del ácido hacia el torrente sanguíneo.
2. Producción de ácido: el ácido fosfórico tiene propiedades corrosivas que promueven lesión del retículo endoplásmico rugoso y la mitocondria.
3. Deshidratación: el ácido fosfórico tiene la capacidad de generar en las moléculas orgánicas reacciones de deshidratación que favorecen la unión de estas al pentóxido fosfórico perpetuando la lesión tisular.

Finalmente estas sustancias generan una alta tasa producción de radicales libres y bloqueo en la producción de ATP, además de su daño celular directo que lleva a apoptosis y necrosis<sup>4,6,7</sup>.

## Manifestaciones clínicas

En la intoxicación por fósforo blanco se comprometen múltiples sistemas como el tegumentario, cardiovascular, hepático, renal, gastrointestinal y sistema nervioso central (**Tabla N° 85**). Se presenta en tres fases según la evolución posterior a la exposición (**Tabla N° 86**), sin embargo si en las primeras seis horas se encuentra en el paciente alteración del estado de conciencia, cianosis, acidosis metabólica, hipotensión, hipoglicemia y tiempos de protrombina prolongados se consideran como indicadores de mal pronóstico<sup>2,8</sup>.

**Tabla N° 85. Manifestaciones clínicas ante la intoxicación por fósforo blanco**

Sistema afectado	Efectos tóxicos
Gastrointestinal	Nauseas, vómito, dolor abdominal, ocasionalmente alteraciones en el tránsito intestinal, hematemesis. Las hemorragias masivas se presentan en falla hepática y coagulopatía <sup>9</sup> .
Renal	Lesión renal aguda secundaria a necrosis tubular aguda secundaria a la hipotensión, pérdida de agua y electrolitos, con hiper o hipocalcemia, hiperpotasemia, hiponatremia e hiperfosfatemia.

Cardiovascular	Degeneración del tejido miocárdico con arritmias que se asocian a los trastornos hidroelectrolíticos. Degeneración del tejido miocárdico, arritmias, alteraciones del segmento ST, prolongación del intervalo QTc <sup>9</sup> .
Hepático	El incremento en los tiempos de coagulación, hiperbilirrubinemia, incremento de las transaminasas, hipoglicemia se deben evaluar durante los 3 primeros días y son de mal pronóstico para los pacientes <sup>2</sup> with an average of 18.27 years. With respect to genre, women were the most affected (68%).
Sistema nervioso central (SNC)	Cefalea, alteración del estado de conciencia, coma y rara vez convulsiones casi siempre secundarias al estado de choque y la encefalopatía hepática <sup>5</sup> .
Piel y mucosas	Causa extensas quemaduras que emiten un olor similar al “ajo”. La necrosis de los tejidos es común cuando no se realiza una descontaminación completa asociado a quemaduras de segundo y tercer grado <sup>2</sup> La ropa debe ser retirada ya que puede exacerbar las quemaduras. Cuando se expone por vía inhalatoria produce irritación de la vía aérea superior <sup>1</sup> .

Fuente: autores

**Tabla N° 86. Estadios clínicos de la intoxicación por fósforo blanco<sup>5</sup>**

<b>Fases</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>
Primer estadio (24 horas)	Quemaduras (ubicadas dependiendo del mecanismo al que se exponga el paciente), dolor abdominal, vómito, hematemesis, hipotensión, manifestaciones neurológicas como convulsiones y alteración del estado de conciencia. Alto riesgo de mortalidad.
Segundo estadio	Resolución transitoria de la sintomatología.
Tercer estadio	Desarrollo de falla hepática severa, trastornos metabólicos ya descritos, lesión renal aguda, arritmias, compromiso del sistema nervioso central.

Fuente: autores

## Diagnóstico

El diagnóstico es básicamente clínico teniendo en cuenta el antecedente exposicional ya que los niveles séricos no reflejan la concentración de fósforo elemental. Sin embargo es importante realizar seguimiento de electrolitos, glicemia, gases arteriales, función renal, tiempos de coagulación y hemograma, descartándose otras patologías previamente si no se cuenta con más información detallada<sup>5,6,10</sup>.

## Tratamiento

### Medidas generales

Antes de manipular el paciente es importante tener en cuenta la seguridad de los trabajadores de la salud ya que cualquier material que haya tenido contacto incluyendo los fluidos corporales productos de la emesis y las deposiciones diarreicas deben ser consideradas peligrosos. El personal debe manipular al paciente bajo todas las normas de bioseguridad incluyendo mascarilla facial por el riesgo de inhalar el material volátil<sup>9,4,11,12</sup>.

Una vez se cumple con estas reglas, se debe proceder a estabilizar la persona afectada, teniendo en cuenta los signos vitales con una estricta vigilancia clínica de cualquier trastorno metabólico que sugiera lesión hepática; a su vez debe solicitar paraclínicos como hemograma, creatinina, nitrógeno ureico, ionograma (incluyendo sodio, potasio, cloro, fósforo, calcio y magnesio). El paciente debe ser manejado en un centro de atención de tercer nivel de complejidad donde se cuente con un equipo interdisciplinario liderado por un toxicólogo clínico, que pueda realizar el adecuado seguimiento del enfermo.

Se recomienda mantener adecuadas concentraciones séricas de glucosa, corrección de cualquier alteración hidroelectrolítica documentada. Es de tener en cuenta que el uso de corticoides en estos pacientes no ha demostrado ningún beneficio en las intoxicaciones con fósforo blanco<sup>1,2,11</sup>.

Exposición dermatológica: teniendo en cuenta que la formación de ácido no está directamente relacionada con las lesiones cutáneas, es importante que se haga un adecuado lavado de las heridas con agua, gasas húmedas, sulfato de cobre o solución salina al 0.9% evitando que el fósforo haga contacto con el aire. Es importante realizar una adecuada descontaminación y en caso de ser necesario se debe llevar a debridamiento. No se recomienda usar ningún tipo de ungüentos hasta que no se haya logrado determinar por completo que la lesión no tiene rastro de fósforo en su interior<sup>1,11,13,14,15</sup>.

Exposición gastrointestinal: aunque no existe suficiente evidencia que sustente el manejo más adecuado para estos pacientes, se ha observado que el uso de carbón activado podría ser útil. El lavado gástrico en la primera hora posterior a la ingesta se puede usar como una medida de descontaminación, sin embargo es necesario recordar que existe el riesgo de ocasionar un incendio o explosión por la volatilidad del producto y perforar el esófago<sup>2,9</sup>.

No existe un antídoto para estos eventos; en reportes de caso y análisis experimentales se ha usado N-acetilcisteína para manejar la hepatotoxicidad con respuesta variable (ver dosis en el capítulo de Antídotos).

La vitamina E, utilizada como antioxidante, puede usarse para evitar los daños en el tejido hepático; sin embargo, no existe evidencia sobre el beneficio de su uso. De seleccionar esta opción, deben administrarse 400 UI c/8h VO.

La hemoperfusión es una alternativa útil cuando se realiza tempranamente, y en casos extremos, en los que el paciente desarrolle falla hepática fulminante, se podría considerar la opción de trasplante hepático.

Es importante resaltar que el manejo que se le debe dar a estos pacientes es de monitoreo y soporte hemodinámico, ventilatorio, hidroelectrolítico y metabólico<sup>1,16,17</sup> (ver el capítulo de Generalidades de manejo del paciente intoxicado en el Servicio de Urgencias).

### Criterios de remisión

Deben ser remitidos a hospital de alto nivel de complejidad, todos los pacientes en quienes se sospeche intoxicación por fósforo blanco, buscando que puedan ser evaluados por Toxicología Clínica en conjunto con otras especialidades y procurando la atención, para algunos casos, en Unidad de Cuidado Intensivo para manejo integral.

### Referencias

1. Hoffman R, Goldfrank L, Howland M, Nelson L. Glodfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. Flomenbaum N, editor. Mc Graw Hill. New York; 2015. 556-581 p.
2. González-Andrade F, Sánchez-Q D, Martínez-Jarreta B, Borja J. Acute exposure to white phosphorus: A topical problem in Ecuador (South America). Leg Med. 2002;4(3):187-92.
3. González-Andrade F, López-Pulles R. White phosphorus poisoning by oral ingestion of firecrackers or little devils: current experience in Ecuador. Clin Toxicol (Phila) [Internet]. 2011;49(1):29-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288149>
4. (ATSDR) A for TS and DR. Toxicological profile for white phosphorus. US Dep Heal Hum Serv [Internet]. 1997; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/286524>
5. Santos O, Restrepo J, Velasquez L, Castano J, Correa G, Sepulveda E, et al. Acute liver failure due to white phosphorus ingestion. Ann Hepatol [Internet]. 2009;8(2):162-5. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hepato/ah-2009/ah092r.pdf> \n <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2009356748>
6. Figueredo L, Acosta FEG, Fernando M, Castañeda O, J LF. Intoxicación por fósforo blanco. Rev Colomb Neumol. 16(3):198-203.

7. Sparling DW, Gustafson M, Klein P, Karouna-Renier N. Toxicity of white phosphorus to waterfowl: acute exposure in mallards. *J Wildl Dis.* 1997;33(2):187-97.
8. Irizarry AL, Chief F, Zygmunt E. White Phosphorus Exposure: Background, pathophysiology, epidemiology. *Medscape Ref [Internet].* 2015;1-5. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/833585-overview#a5>
9. Shannon M, Borron S, Burns M. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 4th ed. Saunders Elsevier. Philadelphia; 2007.
10. Frank M, Schmucker U, Nowotny T, Ekkernkamp A, Hinz P. Not all that glistens is gold: civilian white phosphorus burn injuries. *Am J Emerg Med.* 2008;26:974.e3-974.e5.
11. Chou TD, Lee TW, Chen SL, Tung YM, Dai NT, Chen SG, et al. The management of white phosphorus burns. *Burns.* 2001;27(5):492-7.
12. Pande TK, Pandey S. White Phosphorus Poisoning - Explosive Encounter. *Japi.* 2004;52(March):249-50.
13. Al Barqouni LN, Skaik SI, Nafiz R Abu Shaban, Barqouni N. White phosphorus burn. *Lancet.* 2010;376(9734):68.
14. Berndtson AE, Fagin A, Sen S, Greenhalgh DG, Palmieri TL. White Phosphorus Burns and Arsenic Inhalation. *J Burn Care Res [Internet].* 2014;35(2):e128-31. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01253092-201403000-00018>
15. Witkowski W, Surowiecka-Pastewka A, Biesaga M, Gierczak T. Experimental Comparison of Efficiency of First Aid Dressings in Burning White Phosphorus on Bacon Model. *Med Sci Monit [Internet].* 2015;21:2361-6. Available from: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/894991>
16. Ramírez-Sánchez MS, Pascuzzo-Lima C, Bastidas O. Tratamiento de intoxicaciones por compuestos hepatotóxicos: N-acetilcisteína y carboximetilcisteína. *Arch Venez Pueric Pediatr.* 2009;72(2):68-72.
17. Laguado NF, Ricardo D, Soto F. Intoxicación por fósforo blanco en pediatría. *Médicas UIS.* 2007;20:61-6.



# 9

**Animales, plantas  
venenosas y hongos**



## 9.1 Accidente ofídico

**Ariadna Rodríguez Vargas**

Médica Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Asesor médico Centro de Información de Sustancias Químicas, Emergencias y Medio Ambiente  
(CISTEMA) ARL SURA

La mayoría de los accidentes ofídicos en América Latina ocurren por especies del género *Bothrops*, que se encuentran ampliamente distribuidas desde el sur de México, hasta Argentina<sup>1</sup>. En Colombia, los géneros *Bothrops*, *Porthidium*, *Bothriopsis* y *Bothriechis* son los responsables del 90- 95% de los accidentes ofídicos<sup>2</sup>. De acuerdo al Sistema de Vigilancia en Salud Pública, los accidentes por *Crotalus durissus cumanensis* (cascabel) se estiman en un 2%, seguido de accidentes por *Micrurus* spp. con 1% y *Lachesis* spp. con 0,4%<sup>3</sup>.

Las serpientes de la familia Colubridæ ocasionan el 12 % de las mordeduras en el Cauca<sup>4</sup>.

A continuación, se muestran los nombres comunes de las especies más representativas de las dos familias de ofidios de importancia médica en Colombia (**Tabla No. 87**)<sup>5</sup>:

**Tabla N° 87. Nombres comunes de especies representativas de ofidios de importancia médica en Colombia**

Familia	Género	Especies representativas	Nombres comunes
Viperidae (Víboras)	Grupo <i>Bothrops</i> (sensu lato)	<i>Bothrops asper, atrox, ayerbel</i> <sup>6</sup>	Mapaná, taya X, cuatronarices, boquidorá, pelo de gato, terciopelo, rabiseca, rabo de chucha, equis Patiana.
		<i>Bothrops rhombeatus</i> <sup>6</sup>	Rabo de chucha, mapaná rabiseca.
		<i>Bothrops punctatus</i>	Rabo de chucha, mapaná rabiseca.
		<i>Bothriechis schlegelii</i>	Granadilla, cabeza de candado, víbora de pestaña ó víbora de tierra fría, yaruma.
		<i>Bothriopsis bilineata</i>	Lora, lorita, orito.
		<i>Porthidium lansbergii, nasutum</i> <sup>6</sup>	Patoco, patoquilla venticuatro, sapa.
		<i>Lachesis</i>	<i>Lachesis acrochorda, muta</i> <sup>6</sup>
	<i>Crotalus</i>	<i>Crotalus durissus cumanensis</i>	Cascabel.
Elapidae (Corales)	<i>Micrurus</i>	<i>Micrurus ancoralis, dumerilii, mipartitus, nattereri, nigrocinctus, isozonus, lemniscatus, obscurus, surinamensis</i> <sup>6</sup>	Coral, coralillo, rabo de ají, gargantilla, cabeza de chocho, rabo de candela, mata-gatos.

\*Nota: Se excluye de esta clasificación a la serpiente de mar (*Pelamis platura*<sup>6</sup>), de la familia Elapidae. Adaptado de: 7,8,8,10. Existen algunas características que permiten la identificación de especies venenosas y no venenosas de ofidios. La Tabla N° 88, muestra dichas particularidades para las víboras y la Tabla N° 89. evidencia lo propio para las serpientes corales.

**Tabla N°. 88. Diferenciación entre serpientes venenosas (víboras) y no venenosas (culebras y boas)**

Característica	Víbora	Culebra o Boa
Escamas	Carenadas o tuberculares	Generalmente lisas
Ojos	Pequeños, pupilas elípticas	Grandes, pupilas redondas
Foseta termorreceptora (entre ojos y fosas nasales)	Presentes	Ausentes
Colmillos anteriores grandes y móviles (Solenoglifas)	Presentes	Ausentes (Aglifas)
Colmillos posteriores grandes e inmóviles (Opistoglifas)	Ausentes	Presentes
Cabeza y Escamas Supracefálicas	Triangular o en forma de lanza. Escamas pequeñas	Ovalada y ocasionalmente triangular. Escamas usualmente grandes en colúbridos
Cola	Corta, puede ser prensil, terminar en una uña, tener cascabeles	Generalmente larga y sin terminaciones córneas

Adaptado de: 4, 11.

**Tabla N° 89. Diferenciación entre serpientes corales verdaderas (venenosas) y falsas corales (no venenosas)**

Característica	Verdadera coral	Falsa coral
Anillos	Completo	Incompleto
Patrón de color	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tríadas: ternas de anillos negros entre anillos rojos, espaciados entre sí por anillos blancos</li> <li>2) Secuencia de color: R-A-N-A (rojo-amarillo-negro-amarillo*)</li> <li>3) Patrón bicolor Negros y blancos - Negros y rojos</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) En pares, alternando con anillos rojos, incompletos en el vientre</li> <li>2) De uno en uno, limitados o no por anillos blancos ó amarillos, en su mayoría incompletos</li> </ol>
Cuello	Mal definido	Cuello bien definido, estrecho

Característica	Verdadera coral	Falsa coral
Anillos	Completos	Incompletos
Ojos	Más pequeño que la tercera escama supralabial	Más grande que la tercera escama supralabial
Cola	Ligeramente gruesa y corta	Delgada y larga
Colmillos pequeños anteriores e inmóviles en la maxila (proteroglifas)	Presentes	Ausentes (opistoglifa, aglifa)

\*Pueden ser también blancos. Adaptado de: 7,4,11.

Los venenos de serpientes tienen características predominantemente proteicas, que definen su potencial lesivo sobre los tejidos, las particularidades de su presentación y manejo (**Tabla N° 90**).

**Tabla N° 90. Composición y actividad para los venenos de serpientes de importancia médica en Colombia**

Familia	Género	Composición	Actividad
	Grupo <i>Bothrops</i> ( <i>sensu lato</i> )	Metaloproteínasa (SVMP), fosfolipasa A <sub>2</sub> (PLA <sub>2</sub> ), serinproteasa (SP), lectina Gal, L-aminoácido oxidasa (LAO), proteína secretora rica en cisteína (CRISP), péptido potenciador de bradicinina (BPP), desintegrina, fragmentos DC <sup>12</sup> .	Hemorrágica Coagulante Desfibrinante Miotóxica Letal <sup>1</sup> .
Viperidae	Lachesis	Péptido potenciador de bradicinina (BPP), serinproteasa (SP), metaloproteínasa (SVMP), fosfolipasa A <sub>2</sub> (PLA <sub>2</sub> ), proteína lectina tipo C (CTL), proteína secretora rica en cisteína (CRISP), factor de crecimiento vascular (svVEGF), L-aminoácido oxidasa (LAO) <sup>13</sup> .	Hemorrágica Coagulante Desfibrinante Miotóxica Proteolítica Hemólisis indirecta Letal <sup>14</sup> .
	Crotalus	Crotóxina, crotamina, fosfolipasa A <sub>2</sub> (PLA <sub>2</sub> ), L-aminoácido oxidasa (LAO), proteína secretora rica en cisteína (CRISP), factor de crecimiento vascular (svVEGF), proteína lectina tipo C (CTL), metaloproteínasa (SVMP), serinproteasa (SP) <sup>15</sup> .	Neurotóxica Miotoxicidad sistémica Edematógena leve Nefrotóxica Fibrinolítica Alteraciones hemostáticas <sup>16,17</sup> .

Familia	Género	Composición	Actividad
Elapidae	<i>Micrurus</i>	Toxina de 3 dedos (3FTx), fosfolipasa A <sub>2</sub> (PLA <sub>2</sub> ), inhibidor tipo Kunitz (Kun), lectina tipo C (C-lect), metaloproteínasa (SVMP), L-aminoácido oxidasa (LAO), y serinproteasa (SP) <sup>18</sup> .	Neurotóxica predominantemente: bloqueo neuromuscular por neurotoxinas de acción postsináptica (3FTx o α-neurotoxinas) y β-neurotoxinas de acción presináptica (PLA <sub>2</sub> neurotóxicas). Otros: cardiotoxicidad, miotoxicidad, hemólisis, efecto hemorrágico e incluso actividad edematógena <sup>19</sup> .

Adaptado de: 1,12,13,14,15,16,17,18,19.

Los accidentes ofídicos pueden clasificarse de acuerdo a las manifestaciones clínicas y paraclínicas con las que cursan, esto, adicionalmente, les otorga una categorización de severidad que definirá urgencia de manejo y utilización de antídoto (**Tabla N° 91**).

**Tabla N° 91. Clasificación de los envenenamientos ofídicos por serpientes de importancia médica en Colombia**

	<b>Grupo Bothrops (sensu lato) <i>Lachesis sp.</i></b>		<b><i>Crotalus durissus</i></b>		<b><i>Micrurus spp.</i></b>	
	<b>Local</b>	<b>Sistémico</b>	<b>Local</b>	<b>Sistémico</b>	<b>Local</b>	<b>Sistémico</b>
<b>Leve</b>	Edema: 1-2 segmentos en extremidad, sin compromiso del tronco. Diferencia de diámetro ≤ 4cm. Flictenas escasas o ausentes. Sangrado local escaso o ausente.	Sin sangrado, sin compromiso hemodinámico, sin complicaciones, tiempos de coagulación normales o prolongados	Dolor, edema moderado, hemorragia local sin flictenas ni necrosis.	No hay.	Marcas visibles o ausentes, edema leve. Dolor de intensidad variable con tendencia a la progresión proximal, parestesias.	Ausente.

<b>Grupo Bothrops (sensu lato) Lachesis sp.</b>		<b>Crotalus durissus</b>		<b>Micrurus spp.</b>		
	<b>Local</b>	<b>Sistémico</b>	<b>Local</b>	<b>Sistémico</b>	<b>Local</b>	<b>Sistémico</b>
<b>Moderado</b>	Edema: 2-3 segmentos en extremidad, sin compromiso del tronco. Diferencia de diámetro > 4cm. Flictenas hemorrágicas. Sangrado local activo.	Sangrado en sitio diferente a la zona de la mordedura, alteración de los tiempos de coagulación.	Dolor, edema moderado, hemorragia local sin flictenas ni necrosis.	Mialgias, alteración de tiempos de coagulación con o sin ptosis palpebral, visión borrosa, diplopía, oftalmoplejía, disartria.	Marcas visibles o ausentes, edema leve.	Cansancio, visión borrosa, ptosis palpebral, diplopía, debilidad de los músculos respiratorios.
	Edema: 3 o más segmentos en extremidad, con compromiso del tronco. Inoculación intravenosa Ej. Vena retromaleolar <sup>4</sup> Mordedura en cara o cuello. Necrosis Todos los accidentes por <i>Lachesis muta</i> .	Compromiso hemodinámico. Complicaciones: Coagulación intravascular diseminada, falla renal aguda, sangrado en SNC. Alteración de tiempos de coagulación.	Dolor, edema moderado, hemorragia local sin flictenas ni necrosis.	Lo anterior con evolución a las complicaciones: falla renal, mioglobinuria o falla ventilatoria.	Dolor de intensidad variable con tendencia a la progresión proximal, parestesias.	Lo anterior con ataxia, disfagia, sialorrea, voz débil, paro respiratorio.

\*Nota: En términos generales, los accidentes crotálicos son manejados como eventos moderados o graves. Adaptado de:9,20,21.

Las ayudas paraclínicas dependen del tipo de evento. Para los accidentes por víboras se sugiere evaluar con TP, TPT, CK total, transaminasas, LDH, cuadro hemático, fibrinógeno, dímero D, electrolitos, BUN, creatinina, parcial de orina. La prueba del todo o nada requiere 5 cc de sangre venosa fresca que se coloca dentro de un tubo de ensayo de vidrio, limpio y seco. Se homogeniza la muestra y se deja en reposo sobre una gradilla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Si ocurre coagulación (prueba negativa), puede sugerir que no está ocurriendo hemotoxicidad y no necesidad de antídoto. Si no ocurre coagulación (prueba positiva), se apoya el diagnóstico de accidente ofídico por serpiente venenosa con inoculación de veneno, y el subsecuente manejo con suero antiofídico<sup>22,23</sup>.

La utilización de este método no descarta la necesidad de corroborar el resultado con los tiempos de coagulación, debido a su inespecificidad<sup>9</sup>. Es una prueba válida para aplicación en momentos incipientes del cuadro o en centros de atención médica sin el recurso de laboratorio, para definición del manejo<sup>21</sup>. Para el caso de los accidentes por serpiente coral se sugiere solicitar gases arteriales, CK total, transaminasas y LDH. Se debe realizar la reclasificación de severidad dentro de las primeras 12 horas tras la mordedura.

Las complicaciones derivadas del accidente ofídico se resumen a continuación<sup>20</sup>:

Local:

- Infección local (<20%)
- Necrosis
- Síndrome compartimental
- Déficit funcional

Sistémicas:

- Insuficiencia renal aguda
- Sangrado de SNC
- 

Las complicaciones derivadas de la seroterapia son:

Hipersensibilidad al suero equino tipo anafilaxia I, II o III, enfermedad del suero y nefropatía por complejos inmunes. Deben ser manejadas en Nivel III o IV<sup>24</sup>.

El manejo (**Tabla N° 92**) se define de acuerdo a la severidad establecida con las claves descritas previamente.

**Tabla N° 92. Dosificación de los diferentes antiofídicos polivalentes en Colombia**

	Laboratorio productor **			
	Instituto Nacional de Salud	Probiol	Bioclon	Instituto Clodomiro Picado
Envenenamiento Bothrópico	L: 2 frascos	L: 4 frascos	L: 4 frascos	L: 4 frascos
	M: 4 frascos	M: 8 frascos	M: 8 frascos	M: 8 frascos
	S: 6 frascos	S: 12 frascos	S: 12 frascos	S: 12 frascos
Envenenamiento Crotálico	M: 12 (10-15) frascos	M: 12 frascos	M: 12 frascos	Recomendado en el Chocó biogeográfico <sup>4</sup>
	S: 20 (20-30) frascos	S: 20 (20-30) frascos	S: 20 (20-30) frascos	M: 12 frascos S: 20 frascos
Envenenamiento Micrúrico	5 frascos en Región Andina, Caribe y Pacífica; 10 frascos en Orinoquía y Amazonía	10 frascos		



	Laboratorio productor **			
	Instituto Nacional de Salud	Probiol	Bioclon	Instituto Clodomiro Picado
Envenenamiento Lachésico	6-12 fcos	12 frascos	12 frascos	12 frascos
	2 frascos	2-4 frascos	2-4 frascos	2-4 frascos

Nota: Las Dosis Adicionales de antiveneno son según compromiso de coagulación, sangrado o compromiso renal no por edema.

L: Leve, M: Moderado, S: Severo Grave. Adaptado de: 25,26,27.

\*\* La vía de administración de todos estos antivenenos es intravenosa. La dosis calculada se debe diluir en solución salina normal 250 ml para adultos, 100 ml para niños y administrar en una hora, iniciando con un goteo lento para verificar aparición de reacciones adversas, si estas ocurren debe suspenderse temporalmente la administración del antiveneno, tratar la reacción y continuar el antiveneno a una velocidad de infusión menor hasta administrarlo en su totalidad. Reacciones asociadas a la sueroterapia tempranas (1as. 24h) y tardías (Hasta 4 semanas después). Los accidentes moderados o severos por *Bothrops (sensu lato)*, *Crotalus* y *Lachesis* deben ser remitidos a nivel III o IV para manejo interdisciplinario en UCI<sup>4</sup>. Los pacientes con accidente por coral moderado o severo deben ser remitidos a instituciones de salud de tercer nivel o de segundo nivel, si tienen soporte ventilatorio y UCI<sup>28</sup>. Todo paciente mordido por serpientes Corales debe recibir el Suero Anti-Coral antes de que aparezcan las parálisis, es decir, en las primeras dos (2) horas, tiempo de máxima utilidad para evitar la aparición de las mismas

O para disminuir su intensidad; 5 ampollas se administran si no hay signos paralíticos o solo ptosis palpebral; 10 ampollas si el caso es moderado o grave. El antiveneno administrado después de que aparezcan las parálisis (respiratoria y de extremidades), no revierte las mismas; el paciente sigue paralizado en promedio 3 días<sup>27,29</sup>.

Siempre se debe registrar en la Historia Clínica el antiveneno usado, fabricante y número de ampollas.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

## Bibliografía

1. Segura A, Castillo M, Núñez V, Yarlequé A, Goncalves L, Villata M. Preclinical assesment of the neutralizing capacity of antivenoms produced in six Latin American countries against medically-relevant *Bothrops* snake venoms. *Toxicon*. 2010; 56: p. 980-989.
2. Otero R, Núñez V, Barona J, Díaz A, Saldarriaga M. Características bioquímicas y capacidad neutralizante de cuatro antivenenos polivalentes frente a los efectos farmacológicos y enzimáticos del veneno de *Bothrops asper* y *Porthidium nasutum* de Antioquia y Chocó. *IATREIA*. 2002 Marzo; 15(1).

3. León L. Informe final accidente ofídico, Colombia, año 2014. Epidemiológico. Bogotá: Instituto Nacional de Salud, Grupo de Enfermedades Transmisibles; 2014. Report No.: 100.
4. Ayerbe S, Latorre J. Manual para la prevención y mejoramiento en la atención del paciente con accidente ofídico. Primera ed. López, editor. Popayán: Secretaría Departamental de Salud del Cauca; 2009. 60 p.
5. Lynch J. El contexto de las serpientes de Colombia con un análisis de las amenazas en contra de su conservación. Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales Instituto de Ciencias Naturales. 2012; 36(140): p. 435-449.
6. Wallach V, Williams K, Boundy J. Snakes of the world. A catalogue of living and extinct species Boca Raton: CRC Press; 2014.
7. Peña L, Martínez V. Accidente ofídico elapídico. In Peña L, Arroyave C, Aristizábal J, Gómez U. Toxicología clínica. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas; 2010. p. 465-477.
8. Uetz P, Hošek J. The reptile data base. [Online].; 2015 [cited 2015 Julio 1. Disponible en: <http://www.reptile-database.org/> .
9. Arroyave C, Gallego H, Gómez U, López J, Peña L, Rodríguez C. Protocolo de manejo del paciente intoxicado. Primera ed. Peña L, Zuluaga A, editors. Medellín: Universidad de Antioquia; 2012.
10. Campbell J, Lamar W. The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere New York: Cornell University Press; 2004.
11. Angarita T, Ruíz F, Lynch J. Como diferenciar las serpientes venenosas colombianas. 2014. Parte del programa nacional para la conservación de las serpientes presentes en Colombia.
12. Núñez V, Cid P, Sanz L, de la Torre P, Angulo Y, Lomonte B. Snake venomomics and antivenomics of Bothrops atrox venoms from Colombia and the Amazon regions of Brazil, Peru and Ecuador suggest the occurrence of geographic variation venom phenotype by a trend towards paedomorphism. Journal of Proteomics. 2009; 73: p. 57-78.
13. Pla D, Sanz L, Molina P, Zorita V, Madrigal M, Flores M. Snake venomomics of Lachesis muta rhombeata and genus-wide antivenomics assessment of the paraspecific immunoreactivity of two antivenoms evidence the high compositional and immunological conservation across Lachesis. Journal of proteomics. 2013; 89: p. 112-123.
14. Otero R, Furtado M, Goncalves L, Núñez V, García M, Osorio R. Comparative study of the venoms of three subspecies of Lachesis muta (bushmaster) from Brazil, Colombia and Costa Rica. Toxicon. 1998; 36(12): p. 435-449.
15. Boldrini J, Correa C, Silva M, Rodrigues R, de la Torre P, Pérez A. Snake venomomics and antivenomics of Crotalus durissus subspecies from Brazil: Assessment of geographic variation and its implication on snakebite management. Journal of proteomics. 2010; 73: p. 1758-1776.

16. Patiño A, Pereañez J, Gutiérrez J, Rucavado A. Biochemical and biological characterization of two serine proteinases from Colombian *Crotalus durissus cumanensis* snake venom. *Toxicon*. 2013; 63: p. 32-43.
17. Aguilar I, Guerrero B, Salazar A, Girón M, Pérez J, Sánchez E. Individual venom variability in the South American rattlesnake *Crotalus durissus cumanensis*. *Toxicon*. 2007; 50: p. 214-224.
18. Rey P, Núñez V, Gutiérrez J, Lomonte B. Proteomic and biological characterization of the venom of the redtail coral snake, *Micrurus mipartitus* (Elapidae), from Colombia and Costa Rica. *Journal of proteomics*. 2011; 75: p. 655-667.
19. Smith E, Hodgson W, Renjifo J, Sánchez A, Acosta R, Maldonado J. Neuromuscular activity of the venoms of the Colombian coral snakes *Micrurus dissoleucus* and *Micrurus mipartitus*: An evolutionary perspective. *Toxicon*. 2012; 59: p. 132-142.
20. Costa J, de Siqueira F, Hui Wen F, Sant´Ana C, Haddad V. *Animais peconhentos no Brasil*. Segunda ed. Sao Paulo: Sarvier; 2009.
21. Gaus D, Herrera D, Troya C, Guevara A. Management of snakebite and systemic envenomation rural Ecuador using the 20-minute whole blood clotting test. *Wilderness & environmental medicine*. 2013; 24: p. 345-350.
22. Sano- Martins I, Hui Wen F, Castro S, Tomy S, de Sequeira F. Reability of the simple 20 minute whole blood clotting test (WBCT20) as an indicator of low plasma fibrinogen concentration in patients envenomed by *Bothrops* snakes. *Toxicon*. 1994; 32(9): p. 1045-1050.
23. White J. Snake venoms and coagulopathy. *Toxicon*. 2005; 45: p. 951-967.
24. Ayerbe S. Ofidismo en Colombia. In Ordoñez C, Ferrada R, Buitrago R. *Cuidado intensivo y trauma.: Distribuna*; 2009. p. 1143-1167.
25. Otero R. Epidemiological, Clinical and Therapeutic aspects of *Bothrops asper* bites. *Toxicon*. 2009; 54: p. 998 -1011.
26. Otero R. Envenenamiento ofídico. In Correa J, Gómez J, Posada R. *Fundamentos en Pediatría*. Medellín: CIB; 2007. p. 551-569.
27. Otero-Patiño R. Snakebites in Colombia. In Gopalakrishnakone P, Faiz S, Gnanathasan C, Habib A, Fernando R, Yang C. *Clinical Toxinology in Asia Pacific and Africa.:* Springer; 2014. p. 1-44.
28. Otero R. *Manual de diagnóstico y tratamiento del accidente ofídico*. Primera ed. Medellín: Universidad de Antioquia; 1994.
29. Otero-Patiño R. Epidemiología, clínica y terapéutica del envenenamiento ofídico en Colombia. In D´Suze G, Corzo G, Paniagua J. *Emergencias por animales ponzoñosos en las Américas*. Primera ed. México: Dicresa; 2011. p. 489-537.

## 9.2 Accidente aracnídico

**Ariadna Rodríguez Vargas**

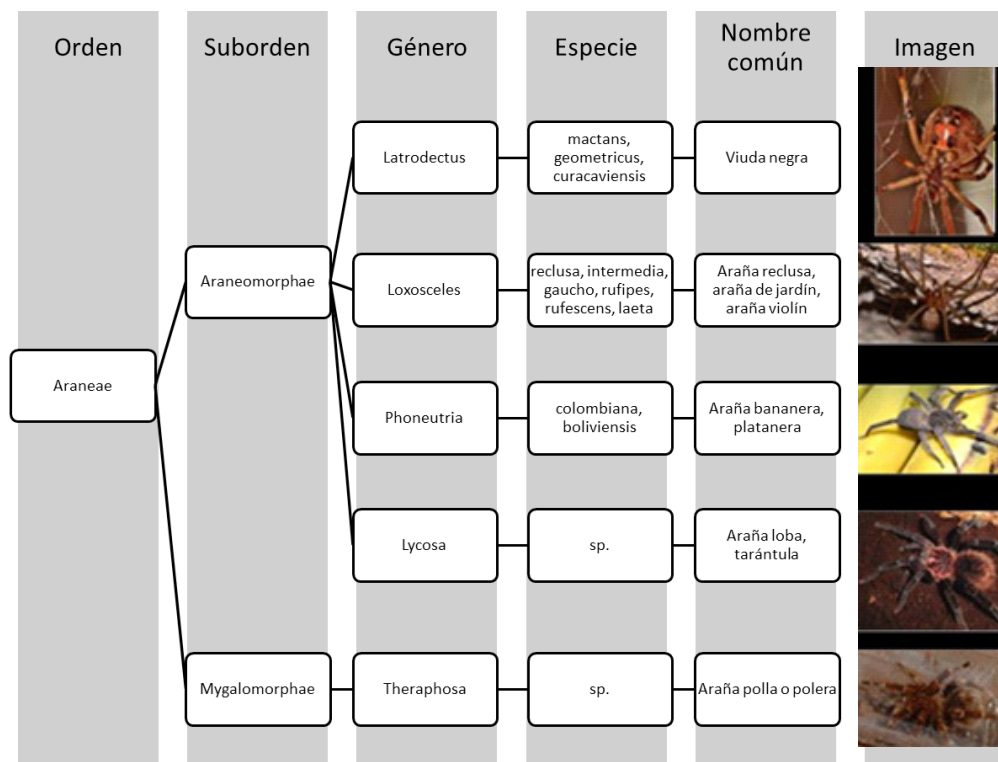
Médica Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Asesor médico Centro de Información de Sustancias Químicas, Emergencias y Medio Ambiente (CISTEMA) ARL SURA

### Generalidades

En el panorama mundial se han descrito aproximadamente 43.678 especies del orden Araneae. Aunque las estimaciones para las arañas podrían ser arriesgadas, las cifras de endemismo para Colombia son relativamente altas. El grupo de las arañas es el segundo más diverso después de los escorpiones con 554 géneros, de los cuales, es probable que solo se conozca un 10% de las especies que existen en el país (alrededor de 1.244) como se expuso en el 40° Congreso Colombiano de Entomología realizado en Bogotá en el año 2013<sup>1</sup>.

La figura No. 12 resume los géneros de importancia médica en Colombia.

**Figura No. 12. Géneros de importancia médica descritos en Colombia**



Fuente: autora.

## Venenos y manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son tan variadas como la misma clasificación de los géneros de importancia médica. A continuación se mencionan dichas manifestaciones en contraste con la composición de los venenos implicados (**Tabla N° 93**).

**Tabla N° 93. Composición y manifestaciones clínicas de los venenos de arañas de importancia médica en Colombia**

Género	Composición del veneno	Manifestaciones clínicas
Latrodectus	Contiene toxinas como la $\alpha$ -latrotoxina, que estimula la descarga de neurotransmisores al ser inoculada en mamíferos, seguida de agotamiento vesicular completo, impidiendo la transmisión neuromuscular <sup>13</sup>	<p><u>Leve:</u> dolor local, edema local discreto, sudoración local, dolor en miembros inferiores, parestesia en extremidades, temblores y contracturas musculares.</p> <p><u>Moderado:</u> Adicionalmente, dolor abdominal, sudoración generalizada, ansiedad/agitación, mialgia, cefalea, hipertermia.</p> <p><u>Severo:</u> Además, taquicardia/bradicardia, hipertensión arterial, taquipnea, disnea, náuseas y vómito, priapismo, retención urinaria, facies lactrodectísmica<sup>14,16</sup>.</p>
Loxosceles	<p>Un componente clave es la esfingomielinasa D, que activa la cascada del complemento, células polimorfonucleares (PMN) y plaquetas.</p> <p>Presencia también de hialuronidasa que es la responsable de propagar la lesión.</p> <p>El resto del veneno posee fosfatasa alcalina, una variedad de proteasas, colagenasa, esterasa, ribonucleasa y desoxirribonucleasa<sup>4,5</sup>.</p> <p>Ver figura 2.</p>	<p>El loxoscelismo cutáneo es más común, (83% de los casos) y está asociado a lesiones dérmicas necróticas con un patrón de propagación gravitacional:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparece en las primeras 12 a 36 horas, ocurre eritema inespecífico, dolor urente, edema y equimosis (placa marmórea).</li> <li>• Alrededor de los 7 días puede aparecer una costra, y entre la semana 4 a la 8 ocurre ulceración.</li> <li>• En estadio final ocurren las complicaciones que pueden ir desde hiperplasia pseudoepiteliomatosa hasta pioderma gangrenoso<sup>5</sup>.</li> </ul> <p>El loxoscelismo sistémico (cutáneo-visceral o cutáneo-hemolítico) aparece generalmente a las 24 horas, cursando con hemólisis intravascular, hemoglobinuria o coagulopatía de consumo, trombocitopenia, desfibrinación, falla renal aguda, coagulación intravascular diseminada y muerte<sup>3,5</sup>.</p>

Género	Composición del veneno	Manifestaciones clínicas
Phoneutria	<p>Contiene una gran variedad de neuropéptidos farmacológicamente activos (que en conjunto se denominan Phoneutriotoxinas –PhTx)<sup>10</sup>, algunos de los cuales activan o retardan la inactivación de los canales de sodio sensibles a tetrodotoxina. Ésta modulación favorece la despolarización de membranas excitables por el incremento del influjo de sodio e incrementa el depósito de calcio intracelular. También puede ocurrir bloqueo de canales de potasio y diferentes tipos de canales de calcio<sup>6</sup>.</p> <p>Rico en compuestos de bajo peso molecular, generalmente ácidos libres (cítrico y láctico, por ejemplo), glucosa, aminoácidos libres, aminas biogénicas, (como diaminopropano, putrescina, cadaverina, espermina y espermidina) y neurotransmisores (aspartato, glutamato, serotonina, histamina, <b>ácido</b> γ-aminobutírico, dopamina y epinefrina)<sup>2</sup>.</p>	<p>De acuerdo a la severidad de las manifestaciones clínicas y su localización se deduce la siguiente clasificación<sup>6,7</sup>.</p> <p><u>Accidente leve</u>: cuadro local con dolor, edema, eritema, sudoración localizada; eventualmente taquicardia y agitación por dolor.</p> <p><u>Accidente moderado</u>: además de efectos locales, ocurre taquicardia, hipertensión arterial, sudoración, agitación, vómito y sialorrea.</p> <p><u>Accidente severo</u>: principalmente en niños. Además de lo descrito ocurren vómitos profusos, priapismo, diarrea, bradicardia, hipotensión, arritmia cardíaca, edema pulmonar y choque.</p>
Theraphosa	Composición diversa no bien especificada.	<p>Accidentes de poca repercusión. Su mala manipulación hace que liberen pelos provocando cuadros dermatológicos irritativos y/o alérgicos. Dolor local leve, eritema y edema discretos. La reversión del cuadro ocurre entre 1 y 2 horas<sup>15,17</sup>.</p>
Lycosa		Dolor discreto y transitoria en el lugar de la lesión, edema y eritema leves <sup>15,17</sup> .

## Abordaje diagnóstico paraclínico y terapéutico

De ser posible se debe hacer la identificación del espécimen involucrado, sin embargo, cuando esto no es factible, el complemento diagnóstico del examen físico del paciente, puede ser apoyado con ayudas paraclínicas para determinar un adecuado abordaje terapéutico (**Tabla N° 94**).

**Tabla No. 94. Complementos paraclínicos sugeridos en el envenamiento aracnídico y su tratamiento**

Género	Paraclínicos sugeridos	Tratamiento	
Latrodectus	Se podrá encontrar leucocitosis; creatinofosfoquinasa y lactato deshidrogenasa elevadas <sup>14</sup> .	<p><u>Leve:</u> sintomático con analgesia, gluconato de calcio y observación.</p> <p><u>Moderado:</u> sintomático con analgesia, sedantes. Una ampolla de suero antilatrodectus (SALatr)* o una a dos ampollas de Aracmyn del Instituto Bioclon de México<sup>19</sup>.</p> <p><u>Severo:</u> sintomático con analgesia, sedantes. Una a dos ampollas de SALatr* o dos a tres ampollas de Aracmyn del Instituto Bioclon de México<sup>12,16,19</sup>.</p>	
Loxosceles	<p>Hemograma: leucocitosis y neutrofilia, aumento de reticulocitos y plaquetopenia de forma no hemolítica. Bioquímica: hiperbilirrubinemia con predominio de bilirrubina indirecta, elevación de transaminasas, aumento de azoados, CPK elevada en caso de áreas de lesión extensa. Orina: hemoglobinuria, hematuria y cilindruria<sup>5</sup>.</p>	Inespecífico	Específico
		Cutáneo	<p>Corticoide (Ej. Prednisona 1mg/kg/día en niños, 40-60 mg/día en adultos).</p> <p>Dapsona 100mg/día en adultos, 1,4mg/kg/día en niños.</p> <p>Analgesia según necesidad.</p>
		Cutáneo-visceral	<p>10 ampollas de suero específico** o 4 ampollas de Reclusmyn del Instituto Bioclon de México<sup>19</sup>.</p>
Phoneutria	Es posible que ocurra leucocitosis con neutrofilia, hiperglicemia y acidosis metabólica en casos graves.	<p><u>Accidente leve:</u> Observación. Calor local. Infiltración local con anestésico (lidocaína o bupivacaína sin vasoconstrictor) 3-4 cc en adultos, 1-2 cc en niños, con intervalos de 30-60 minutos de ser necesario. Si se requieren más de dos infiltraciones, considerar adicionar al manejo analgésico parenteral (sugerencia opioide).</p> <p><u>Accidente moderado:</u> Manejo hospitalario igual al leve. Específico: 2-4 ampollas de Soro antiaracnídico (<i>Loxosceles</i> e <i>Phoneutria</i>) e antiescorpiónico del Instituto Butantan de Brasil<sup>9</sup>.</p> <p><u>Accidente severo:</u> Manejo en UCI. Específico: 5-10 ampollas de Soro antiaracnídico (<i>Loxosceles</i> e <i>Phoneutria</i>) e antiescorpiónico del Instituto Butantan de Brasil<sup>7,8,9,10</sup>.</p>	

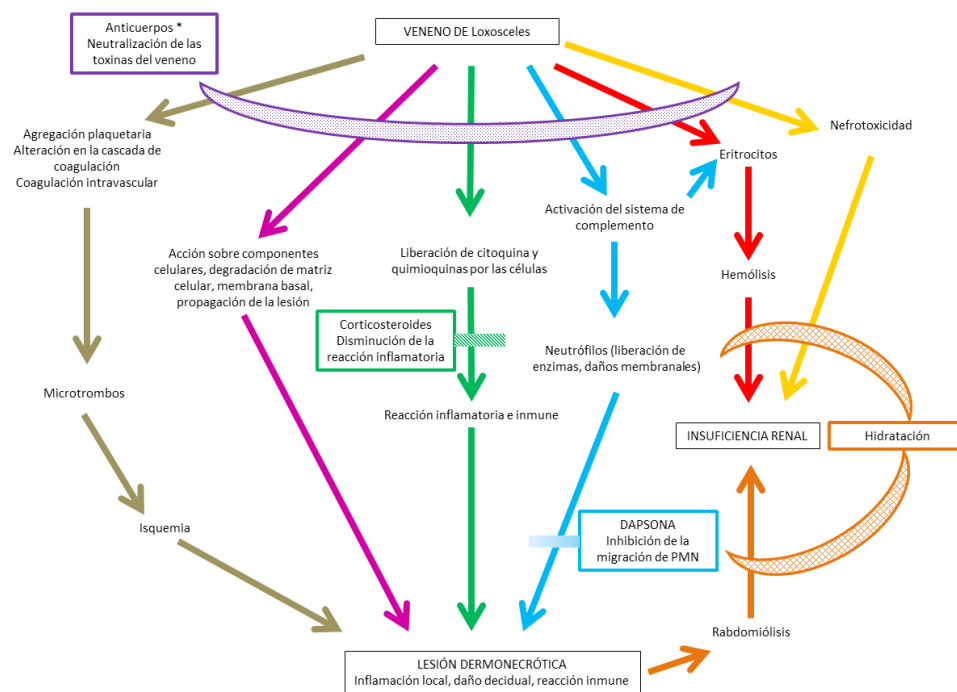
Género	Paraclínicos sugeridos	Tratamiento
Theraphosa	No son requeridos.	Estrictamente sintomático <sup>15,17</sup> .
Lycosa		

\* Suero antilatrodectus del Instituto Nacional de Producción de Biológicos y del Laboratorio Central de Salud Pública de la Provincia de Buenos Aires, ambos de Argentina<sup>18</sup>.

\*\* Soro antiaracnídico (*Loxosceles* e *Phoneutria*) e antiescorpiónico del Instituto Butantan de Brasil<sup>9</sup> o Suero Anti-Loxosceles del Instituto Nacional de Producción de Biológicos de Argentina<sup>18</sup>.

Se recomienda la valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

**Figura N° 13. Probable mecanismo de acción de los venenos loxoscélicos y las vías de acción de los principales tratamientos utilizados en el loxoscelismo**



Fuente: 4 y 11. \* Soro antiaracnídico (*Loxosceles* e *Phoneutria*) e antiescorpiónico del Instituto Butantan de Brasil<sup>9</sup>.

## Bibliografía

1. Perafán, C., Sabogal, A., Moreno González, J., García Rincón, A., Luna Sarmiento, D., Romero Ortiz, C., & Flórez, E. 40º Congreso Colombiano de Entomología. Diagnóstico del estado actual de la fauna de arácnidos



- y de su gestión en Colombia (págs. 308-335). Bogotá: Sociedad Colombiana de Entomología - Socolen. 2013.
2. Gomes, P., de Souza, B., Dias, N., Cesar Tognoli, L., Silva Filho, L., Tormena, C., Palma, M. Nigriventrine: A low molecular mass neuroactive compound from the venom of the spider *Phoneutria nigriventer*. *Toxicon*, 2011; 57, 266-274.
  3. Buch, D., Nunes Souza, F., Meissner, G., Morgon, A., Gremski, L., Pereira Ferrer, V., Senff Ribeiro, A. Brown spider (*Loxosceles* genus) venom toxins: Evaluation of biological conservation by immune cross-reactivity. *Toxicon*, 2015; 108, 154-166.
  4. Hogan, C., Barbaro, K., & Winkel, K. Loxoscelism: Old Obstacles, New Directions. *Annals of Emergency Medicine*, 2004; 44(6), 608-624.
  5. Barbaro, K., & Costa Cardoso, J. Mecanismo de ação do veneno de *Loxosceles* e aspectos clínicos do loxoscelismo. En J. Costa Cardoso, F. de Siqueira França, F. Hui Wen, C. Sant´Ana Málaque, & V. Haddad Jr, *Animais peçonhentos no Brasil* (págs. 176-190). São Paulo: Sarvier. 2009.
  6. Siqueira Soares, E., Padilha Mendonça, M., & da Cruz Höfling, M. Caveolae as a target for *Phoneutria nigriventer* spider venom. *NeuroToxicology*, 2016; 54, 111-118.
  7. Antunes, E., & Sant´Ana Maláque, C. Mecanismo de Ação do Veneno de *Phoneutria* e Aspectos CLínicos do Foneutrismo. En J. Costa Cardoso, F. de Siqueira França, F. Hui Wen, C. Sant´Ana Málaque, & V. Haddad Jr., *Animais Peçonhentos no Brasil* (págs. 166-175). São Paulo: Sarvier. 2009.
  8. Centro Virtual de Toxinología (CEVAP). *Accidentes Artropodes*. Recuperado el 18 de 05 de 2016, de Centro Virtual de Toxinología (CEVAP). 2016: Disponible en: [http://www.cevap.org.br/Cont\\_Default.aspx?cont=EMEA](http://www.cevap.org.br/Cont_Default.aspx?cont=EMEA)
  9. Instituto Butantan. Soro antiaracnídico (*Loxosceles* e *Phoneutria*) e antiescorpiônico . Recuperado el 18 de 05 de 2016, de Instituto Butantan. 2012.
  10. Quintana Castillo, J., & Otero Patiño, R. Envenenamiento aracnídico en las Américas. *MedUNAB*, 2002; 5(13), 1-9.
  11. Barbaro, K., & Costa Cardoso, J. Mecanismo de Ação do Veneno de *Loxosceles* e Aspectos Clínicos do Loxoscelismo. En *Animais Peçonhentos no Brasil* (págs. 176-190). São Paulo: Sarvier. 2009.
  12. Sherman, R., Groll, J., Gonzalez, D., & Aerts, M. Black Widow Spider (*Latrodectus mactans*) Envenomation in a Term Pregnancy . *Current Surgery*, 2000; 57(4), 346-348.
  13. Guerrero, B., Finol, H., Reyes-Lugo, M., Salazar, A., Sanchez, E., Estrella, A., Rodriguez-Acosta, A. Activities against hemostatic proteins and adrenal gland ultrastructural changes caused by the brown widow spider *Latrodectus geometricus* (Araneae: Theridiidae) venom. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2010; 151(1), 113-121.

14. Hahn, I.-H. Arthropods. En L. Nelson, R. Hoffman, N. Lewin, L. Goldfran, M. Howland, & N. Flomenbaum. New York: McGraw-Hill. 2011.
15. Pineda, D. Mordedura de arañas. En D. Pineda, Accidentes por animales venenosos. Bogotá: Instituto Nacional de Salud. 2002.
16. Schwab Rodrigues, D. Latrosectismo. En J. Costa Cardoso, F. de Siqueira Franca, F. Hui Wen, C. SantAna Malaque, & V. Haddad, Animais peconhentos no Brasil (págs. 191-194). Sao Paulo: Sarvier. 2009.
17. Costa Cardoso, J., & Lucas, S. Outras aranhas. En J. Costa cardoso, F. de Siqueira Franca, F. Hui Wen, C. SantAna Malaque, & V. Haddad, Animais peconhentos no Brasil (págs. 195-197). Sao Paulo: Sarvier. 2009.
18. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Centros Antiponzoñosos de la República Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Obtenido de Guía de Centros Antiponzoñosos de la República Argentina. 2011. Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000331cnt-02-Guia\\_centros\\_antiponzonosos.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000331cnt-02-Guia_centros_antiponzonosos.pdf)
19. Instituto Bioclon. Instituto Bioclon. 2006. Recuperado el 14 de 11 de 2016, de Aracmyn Plus. Disponible en: <http://www.bioclon.com.mx/bioclon/pdf/ARACMYN%20IPP-A%20act.pdf>

### 9.3 Accidente escorpiónico

**Javier R. Rodríguez Buitrago**

*MD. MSc. Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Profesor de Toxicología, Facultad de Medicina-Universidad Militar Nueva Granada  
Profesor de Toxicología, Facultad de Medicina-Fundación Universitaria Sanitas  
Director Científico, Fundación Antídoto  
Instructor BLS-ACLS, Cruz Roja Seccional Bogotá y Cundinamarca*

#### Generalidades y fisiopatología

Los escorpiones corresponden a un importante suborden perteneciente a los arácnidos, con una historia de millones de años de adaptación e implementación de diferentes mecanismos fisiológicos que les han convertido en eficientes depredadores<sup>1</sup>, con algunas características que pueden llevar a que en muchas circunstancias el encuentro accidental con estos animales pueda convertirse en un potencial riesgo vital para el ser humano<sup>1</sup>.

Algunas de los rasgos de estos artrópodos arácnidos, que hacen importante este tipo de accidente, es la presencia de gran cantidad de sustancias de tipo proteico (enzimas, factores reguladores, neurotransmisores, etc.) y peptídico con actividad biológica importante. Estos péptidos a su vez constituyen un gran grupo de aproximadamente 100.000 sustancias descritas en los venenos de los diferentes géneros y especies, de las cuales solo un pequeño porcentaje ha sido estudiado en cuanto a su actividad química y biológica<sup>2</sup>.

Cuando un escorpión inyecta veneno, este es inoculado principalmente en el espacio subcutáneo, pasando rápidamente a la circulación central donde se distribuye a los riñones, músculos, intestinos, hígado, pulmones y corazón<sup>3</sup>.

Las toxinas actúan principalmente en sitios específicos de los canales para sodio de células excitables, produciendo la despolarización de las terminaciones nerviosas. Como consecuencia de ello se produce la aparición de intenso dolor por sobre estimulación nerviosa y el incremento del tono autonómico secundario a la liberación de acetilcolina, adrenalina y noradrenalina, responsables por la mayoría de los síntomas clínicos observados durante el escorpionismo<sup>3</sup>.

#### Características clínicas

Las alteraciones clínicas sistémicas asociadas con el envenenamiento escorpiónico han sido observadas en estudios experimentales, reportes y series de casos y estudios observacionales, y se relacionan con procesos de neurotoxicidad, caracterizados por hiperactividad y despolarización intensa y persistente de las fibras autonómicas con la consecuente liberación masiva de neurotransmisores.

res<sup>4,5,6,7,8,9</sup>. Estos efectos han sido descritos para diferentes especies de importancia médica alrededor del mundo como *Leiurus quinquestriatus*, *Androctonus australis*, *Tityus serrulatus*, *Tityus discrepans*, *Tityus asthenes*, *Tityus fuhrmani*, *Tityus pachyurus* y *Centruroides exilicauda*, entre otros<sup>4,6,7,8,9</sup>.

Los principales factores pronósticos relacionados con la severidad del accidente escorpiónico son<sup>3</sup>:

- Grado de toxicidad del veneno inoculado.
- Edad del paciente: los casos más graves y fallecimientos se han observado principalmente en niños menores de 7 años.
- Especie y tamaño: los géneros *Centruroides* y *Tityus* son los más frecuentemente relacionados con aparición de efectos sistémicos e incluso la muerte (Ver fotografía). En algunos casos el tamaño del escorpión causante se relaciona con una mayor cantidad de veneno inoculado y por lo tanto con los efectos producidos en la víctima.

Escorpiones de importancia clínica en Colombia: *Tityus* sp. (Foto N° 4), *Centruroides* sp (Foto N° 5). Quela (pinza) delgada presente en Escorpiones de importancia clínica (Foto N° 6), Telson (aguijón) que muestra espina subacular, presente en Escorpiones de importancia clínica (Foto N° 7)

**Foto N° 4 Foto N° 5**



**Foto N° 6 Foto N° 7**



Fotografías: Dr. Javier R. Rodríguez Buitrago.

- Tiempo entre el accidente y el acceso a atención hospitalaria. Se ha observado mayor posibilidad de efectos deletéreos relacionados con el mayor lapso de tiempo hasta obtener asistencia.
- Aparición de síntomas como el vómito. Al parecer la aparición de vómito y su intensidad, en las primeras 2 horas puede ser un dato premonitorio de gravedad.
- Letalidad del veneno: existen diferencias entre la potencia y letalidad de los diferentes venenos de escorpiones aún dentro del mismo género, siendo los géneros de mayor significancia clínica *T. fuhrmanni* (DL50 3,9 µg/g), *T. asthenes* (DL50 6,1 µg/g ratón), *T. pachyurus* (DL50 4,8 µg/g en 2004 y 6,5 µg/g en 2008), *C. margaritatus* (DL50 59,9 µg/g en 1965 y 42,83 µg/g en 2002)<sup>3</sup>.

En un reporte de caso correspondiente a la presentación de escorpionismo grave, fue observado el compromiso cardiovascular y paro cardiorrespiratorio secundario a taquicardia ventricular sin pulso en un paciente de 12 años de edad en el municipio de Tolemaida a dos horas de Bogotá<sup>9</sup>.

En este caso fue posible observar la presencia de un intenso efecto estimulante del sistema nervioso simpático con impacto cardiovascular expresado en trastorno de la relajación ventricular, compromiso isquémico y disfunción ventricular secundaria que predominó en los controles ecocardiográficos posteriores al accidente<sup>9</sup>.

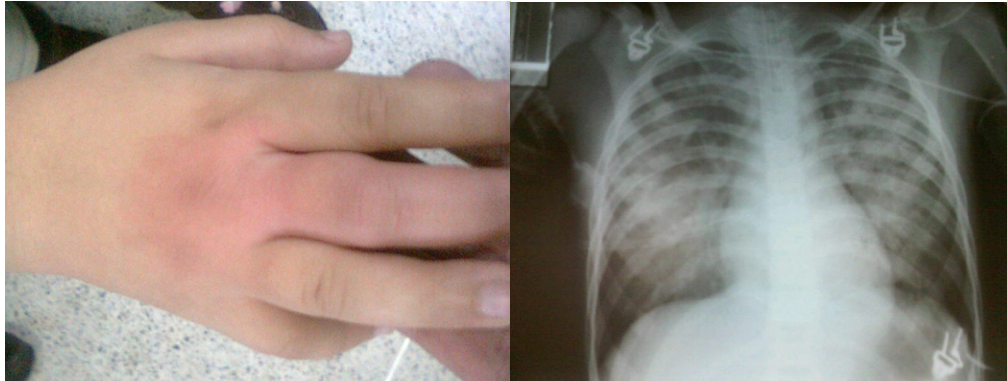
Adicionalmente se presentó edema pulmonar relacionable con el compromiso miocárdico y la presencia de otros factores como la alteración de las bombas de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa que reduce la depuración de líquido en los alvéolos<sup>9</sup>.

**Tabla N° 95. Clasificación clínica del accidente escorpiónico<sup>3</sup>**

Manifestaciones locales	Manifestaciones sistémicas leves	Manifestaciones sistémicas moderadas	Manifestaciones sistémicas severas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parestesias</li> <li>• Dolor localizado</li> <li>• Sudoración</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalea</li> <li>• Náuseas</li> <li>• Palidez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confusión</li> <li>• Ansiedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arritmias ventriculares</li> <li>• Hipotensión</li> <li>• Bradicardia</li> <li>• Colapso cardiovascular</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equimosis local (variable)</li> <li>• Eritema</li> <li>• Hiperestesia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salivación escasa</li> <li>• Emesis aislada</li> <li>• Rinorrea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incoordinación</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Distonías</li> <li>• Mioclonías</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia respiratoria</li> <li>• Edema pulmonar</li> <li>• Ataxia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensación de quemadura</li> <li>• Erupción bulosa (rara)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudoración</li> <li>• Odinofagia</li> <li>• Fasciculaciones locales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Broncoespasmo</li> <li>• Priapismo</li> <li>• Emesis recurrente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compromiso neurológico (coma)</li> <li>• Pancreatitis</li> <li>• Status convulsivo</li> </ul>

**Fotos: efectos locales y sistémicos del accidente escorpiónico**

Foto N° 8 Foto N° 9



Fotografías: Dr. Javier R. Rodríguez Buitrago y Dra. Ledys Izquierdo. Efectos locales y sistémicos del accidente escorpiónico. (Foto N° 8): edema leve por picadura de escorpión en mano. (Foto N° 9): radiografía de tórax que muestra edema pulmonar como parte del cuadro clínico de envenenamiento escorpiónico.

**Tratamiento**

El manejo general del accidente escorpiónico está orientado a estabilizar a la víctima y controlar los síntomas de envenenamiento al mismo tiempo que se neutraliza la acción del veneno; es importante tener en cuenta que los accidentes

moderados requieren monitorización continua del paciente y los severos requieren hospitalización en tercer nivel de complejidad en donde pueda recibir tratamiento en cuidado intensivo.

Las medidas más utilizadas como parte del soporte general del paciente con envenenamiento escorpiónico incluyen:

### Manejo general

- Tratamiento del dolor: al igual que en otros países del mundo en Colombia se ha hecho énfasis en el manejo del dolor con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, aplicación de anestésicos locales en la zona de la picadura, medios físicos fríos y analgésicos no opiáceos. Por otro lado, debido a que no existe evidencia clínica concluyente que apoye o restrinja el uso de corticoides, esta intervención no es recomendable para la atención clínica de los pacientes<sup>3</sup>.

En los casos en que se presenta dolor intenso, es posible acudir al uso de analgésicos opioides teniendo en cuenta las precauciones respectivas en el paciente con depresión del sistema nervioso central.

- Soporte hemodinámico: Se requiere en los casos en los cuales el paciente puede presentar alteraciones sugestivas de shock distributivo resistente al manejo hídrico, o insuficiencia cardíaca e incluye el tratamiento de las crisis hipertensivas. Para este efecto útiles los agentes  $\alpha_1$  bloqueadores como el Prazosin en dosis de 1 mg cada 8 horas para el control de las posibles emergencias hipertensivas y el uso de inotrópicos como la dopamina o la dobutamina dentro del tratamiento de la disfunción miocárdica. Estas intervenciones tienen mayor efectividad en combinación con el antiveneno<sup>3,10</sup>.

Por otro lado, teniendo en cuenta la descripción clínica de hipocalcemia en casos graves de escorpionismo, asociados con disfunción sistólica del miocardio, es recomendable considerar el uso de gluconato de calcio en solución al 10% en dosis de 30 mg/kg en niños, o 3g IV en los pacientes con compromiso hemodinámico asociado con insuficiencia contráctil, especialmente cuando se acompañan de niveles bajos de calcio<sup>3,9</sup>.

- Soporte ventilatorio: en casos severos de compromiso neurológico, status epiléptico con compromiso respiratorio o presentación de edema pulmonar<sup>3</sup>.
- Mantenimiento de la normogluceemia: debido a que en Colombia son pocos los reportes de casos de accidente escorpiónico que cursan con elevaciones críticas de las cifras de glucemia, el tratamiento se ha

orientado principalmente al mantenimiento de los niveles normales con medidas como la administración de líquidos isotónicos y el seguimiento continuo, en los casos de hiperglucemia severa (>170 mg/dL) se sugiere el uso de infusión de insulina acompañada por el uso de bolos de dextrosa en casos de hipoglucemia<sup>3</sup>.

- Prevención y tratamiento del edema cerebral: incluye la oxigenoterapia según las necesidades del paciente, posición semifowler, mantenimiento de las cifras de presión arterial y uso de agentes osmóticos (ej. Manitol) el protocolo específico<sup>3</sup>.
- Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y
- otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

**Uso de Antivenenos:** en la actualidad se ha venido haciendo uso de faboterápico antiescorpiónico específico obtenido por importación desde México<sup>9</sup>.

A pesar que este antiveneno es producido a partir de especies de escorpiones del género *Centruroides* presentes en México, algunos autores reportaron reactividad cruzada para venenos de escorpiones de otros géneros y en pruebas experimentales se observó reducción del efecto letal del veneno de *T. pachyurus* en ratones<sup>9</sup>.

Actualmente el Instituto para la Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) ha aprobado la importación del faboterápico antiescorpiónico específico para uso terapéutico en casos de accidente escorpiónico con efecto sistémico<sup>3,9</sup>.

**Tabla N° 96. Uso recomendado del antiveneno escorpiónico<sup>3</sup>**

Severidad	Tratamiento
Síntomas Locales	Observación por 6 horas
Sistémico Leve	Observación por 12 horas
Sistémico Moderado	Dos viales por vía endovenosa, observación por 12 horas
Sistémico Severo	Cuatro viales por vía endovenosa, observación mínima 24 horas

## Referencias

1. Cándido D. Escorpiões (Scorpions, Alacranes). 2001.
2. Rodríguez J, ASGJSM. Determinación del Efecto Histopatológico causado por el Veneno del Escorpión *Tityus pachyurus* (Buthidae), en Ratones Cepa ICR. 2008. Tesis para optar al grado de Maestría en Toxicología.
3. Guerrero-Vargas JA. Scorpionism and dangerous species of Colombia. In Gopalakrishnakone P , editor. Scorpion Venoms.: Springer; 2014. p. 245-272.



4. Barona J. Aspectos toxinológicos e inmunoquímicos de veneno del escorpión *Tityus pachyurus* (Pocock) de Colombia: capacidad neutralizante de antivenenos producidos en Latinoamérica. *Biomédica*. 2004; 24: p. 42-49.
5. 2. Bush SyGC. American College of Emergency Physicians: Scorpion Envenoming. [Online].; 2003. Disponible en: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com)."
6. Gómez J.. Aspectos toxinológicos, clínicos y epidemiológicos del envenenamiento producido por el escorpión *Tityus fuhrmanni* (Kraepelin). *Medunab*. 2002; 5: 159-165.
7. Gwee M eA. Autonomic Effects of Some Scorpions Venoms and Toxins. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2002; 29: 795-801.
8. Gómez J. Picaduras por escorpión *Tityus Asthenes* en Mutatá, Colombia: aspectos epidemiológicos, clínicos y toxinológicos. *Biomédica*. 2010; 30(1): p. 126-139.
9. Izquierdo L. Cardiovascular dysfunction and pulmonary edema secondary to severe envenoming by *Tityus pachyurus* sting. Case report. *Toxicon*. 2012 603-606; 60(4).
10. Bawaskar HS. Scorpion sting: update. *J Assoc Physicians India*. 2012; 60: p. 46-55.

## 9.4 Accidente por lepidópteros

**Jenny Cuesta Tafhurt**

*Médica Toxicóloga Clínica Universidad de Antioquia  
Miembro Asociación de Toxicología Clínica Colombiana*

**Juliana Quintero Aguirre**

*Médica Residente de Toxicología Clínica Universidad de Antioquia  
Miembro Adherente Asociación de Toxicología Clínica Colombiana*

**Alejandro Martínez Pérez**

*Médico Residente de Toxicología Clínica Universidad de Antioquia  
Miembro Adherente Asociación de Toxicología Clínica Colombiana  
Miembro Junta Directiva Asociación Nacional de Internos y Residentes regional Antioquia*

### Generalidades

Las orugas o mariposas pertenecientes al género lepidóptera, popularmente conocidas como “bicho quemador” o “gata peluda” en su estado larvario, o mariposa negra en su estado adulto, son insectos de metamorfosis completa, es decir, pasan por diferentes estadios de desarrollo: huevo, larva (oruga), pupa (crisálida) o adulto, previamente eran clasificadas como ropaloceros o heteroceros, pero esta ha entrado en desuso por parte de la ciencia, actualmente se conocen cerca de 250.000 especies de lepidópteras, de las cuales 180.000 han sido descritas hasta ahora<sup>1</sup>.

En Colombia se conocen 3.019 especies de mariposas, las cuales corresponden al 61,9% de las especies de mariposas del neo trópico<sup>1,2</sup>, lo cual habla de la diversidad de las especies; las lepidópteras son subdivididas en 4 subórdenes zeugloptera, aglossata, heterobathmiina y glossata, siendo este último las más involucradas en los envenenamientos y su principal representante son las pertenecientes al género Lonomia<sup>3</sup>.

Las Lonomias son insectos de hábitos nocturnos que se agrupan en grandes cantidades, en los troncos de los árboles o superficies de parques y jardines, lo que favorece el riesgo de accidentes en humanos<sup>4</sup>.

La importancia del accidente lonómico no radica únicamente en su incidencia, sino en las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas<sup>1,5</sup>, esta mortalidad puede incluso llegar hasta el 2,5%, igualando a las tasas por accidente ofídico en Brasil<sup>1,3,6</sup>.

**Foto N° 10**



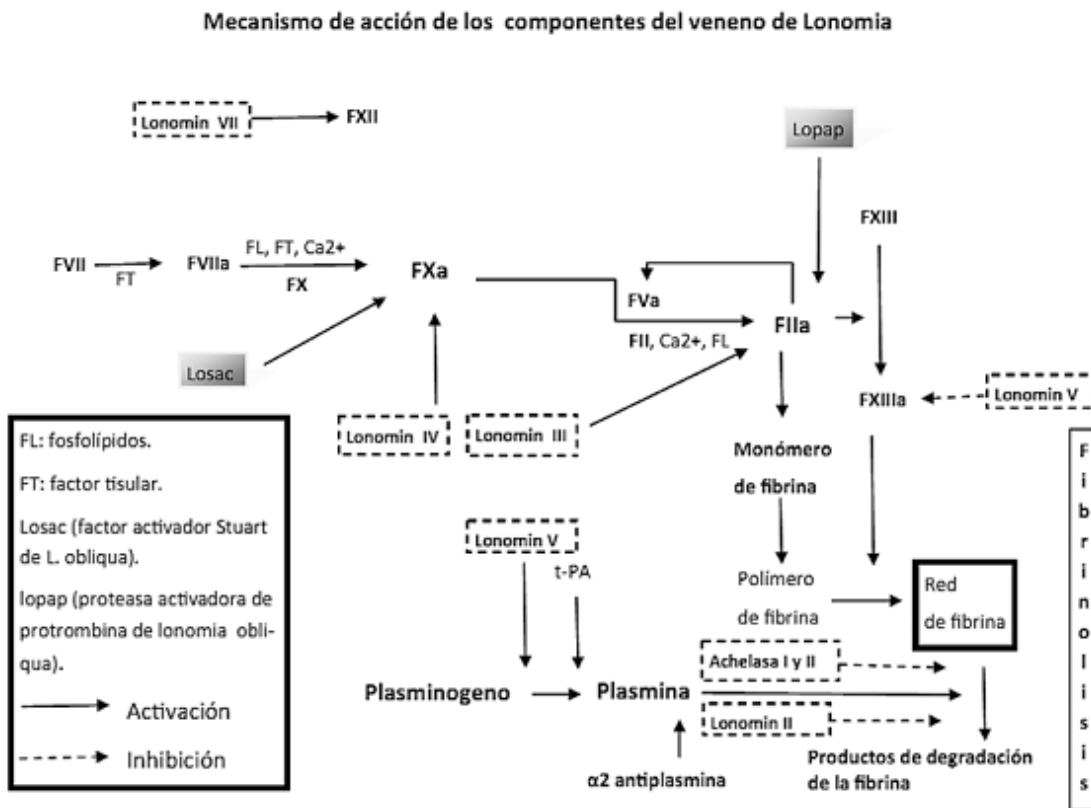
Tomada de Monteiro DN, Cavalcante HC, Troster EJ. Accident involving a 2-year-old child and *Lonomia obliqua* venom: clinical and coagulation abnormalities. Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy. 2014<sup>34</sup>.

## Fisiopatología

Los accidentes por lepidópteros se producen posterior a la exposición y contacto con las cerdas (pelos urticantes), que se encuentran en todo el cuerpo de la oruga y en la parte ventral de la mariposa, estas cerdas se quiebran y penetran la piel, lo cual permite la salida del veneno; a pesar que el accidente por lepidópteros se presenta a través de punzada, no se considera pertenecientes al orden de los himenópteros y pueden ser asociadas más fácilmente a los fanerotoxicos y considerarse un evento ponzoñoso.

El veneno de la *Lonomia* está constituido por proteínas y péptidos que exhibe actividad inhibidora de proteasa, serina proteasa y lipocalinas<sup>7,8</sup>, se ha identificado también presencia de metaloproteinasas, lecitinas y fosfolipasas; el veneno tiene la propiedad de activar la protrombina dependiente de calcio<sup>7,9</sup> y una proteína activadora de protrombina (Lopap)<sup>7,10</sup>; estas proteínas causan una intensa coagulopatía de consumo luego del contacto<sup>7,11</sup>, en la especie *Lonomia* también se han identificado otras proteínas como *Lonomia* (II, III, IV, V, VI y VII) que cumplen funciones anticoagulantes como procoagulantes<sup>1,12,13</sup>. También existe otro componente llamado Losac que posee propiedades procoagulantes<sup>7,14</sup> (**ver figura 14**).

**Figura N° 14. Mecanismo de acción de los componentes del veneno de Lonomia<sup>1</sup>**



Tomado de: Ávila AA, Moreno A, Garzón A, Gómez AA. Accidente Lonómico. Acta Médica Colombiana 2013; 38:95- 100.

## Manifestaciones clínicas

Existen generalmente 3 tipos de exposición provocadas de acuerdo al estadio en el momento del contacto, el erucismo en las orugas y el lepidopterismo cuando son mariposas, ambas por contacto directo, y un tercer tipo, menos frecuente, denominado metaerucismo que se produce tras el contacto con las cerdas ya desprendidas que se encuentran en el ambiente<sup>1,2,13,14,15,16</sup>.

Los síntomas clínicos pueden variar en una gama desde locales hasta sistémicos, siendo la manifestación inicial el dolor local, eritema y edema en la zona de contacto con las cerdas, posteriormente se puede presentar cefalea, náuseas y vómito, entre las 6 y 72 horas después del evento se podrían manifestar síntomas y signos graves como hipotensión, hematomas, hematuria, equimosis, epistaxis, gingivorragia, sangrado de heridas recientes y melenas<sup>1,2,13,14,15,16</sup>. Los síntomas se pueden clasificar como leve, moderados y graves (**Tabla N° 97**).

Es de aclarar que el tipo de reacción depende de la especie de la oruga, el grado de exposición, el estado del desarrollo del lepidóptero y las características del paciente.

## Complicaciones

Las complicaciones potencialmente mortales incluyen insuficiencia renal aguda con necrosis tubular, principalmente asociado a *Lonomia obliqua*, con una incidencia del 5% y una letalidad del 20% al 50% en diferentes reportes<sup>17,18,19</sup>; este evento de letalidad es más frecuente en mayores de 45 años y aquellos con hemorragias intensas<sup>17,18,19</sup>, además se puede presentar compromiso de la coagulación que lleve a hemorragias intracerebral, alveolar o peritoneal. En la mayoría de los casos graves, la progresión de los síntomas lleva a la muerte<sup>7,19,20, 21,22</sup>.

## Diagnóstico

En la actualidad no existen métodos específicos que puedan llevar al diagnóstico, pero se recomienda que, si el lepidóptero logró ser identificado como *Lonomia* o no fue identificado, se vigile la aparición de hemorragias y pruebas de coagulación entre 48 y 72 horas, si los tiempos de coagulación están alterados, se confirma el diagnóstico de síndrome hemorrágico<sup>17</sup>. También se sugiere estar atentos a la aparición de otros síntomas que puedan ser clasificados como de gravedad<sup>3,23</sup>.

## Laboratorio

Laboratorios específicos que identifiquen el veneno en muestras biológicas no se encuentran disponibles en la actualidad. Las pruebas de laboratorio son un apoyo para el diagnóstico y el seguimiento de la evolución del paciente, donde es necesario realizar el hemograma, donde se tendrán en cuenta los valores de hemoglobina ya que se realizara seguimiento en el tiempo, así mismo se debe tener en cuenta el recuento de plaquetas, el cual puede presentar una ligera disminución, así mismo se debe evaluar el conteo total de leucocitos pues se ha evidencia en algunos casos la presencia de leucocitosis<sup>7</sup>.

Será necesario evaluar en el paciente los valores de las pruebas de coagulación, entre las que se incluyen tiempos de trombina, protrombina, tromboplastina y factores de la coagulación, por la asociación con coagulopatía que ocurre en este tipo de accidente. Se ha observado consumo del fibrinógeno y de los factores V, XIII, proteína C y antitrombina III; los factores VIII (Von Willebrand), productos de degradación de fibrina y dímero D podrían estar elevados. El factor II esta disminuido en casos muy graves<sup>1,9,16, 24,25,26</sup>.

En algunos reportes de la literatura también se ha evidenciado incremento en los niveles de creatinina, urea, potasio sérico, transaminasas y bilirrubinas<sup>7,19,20,27,28</sup>. Se

hace claridad que estas pruebas de coagulación no se ven alteradas inmediatamente y pueden tomar entre 6 y 24 horas para que se evidencie la alteración<sup>29</sup>. El seguimiento paraclínico dependerá de la evolución clínica del paciente.

## Tratamiento

El manejo del paciente se centra en las medidas de descontaminación y soporte de acuerdo a las manifestaciones que presente el paciente. Entre las medidas generales se encuentran:

1. Lavado del área afectada con agua fría.
2. Infiltración local con anestésico tipo lidocaína sin epinefrina.
3. Uso de compresas frías.
4. Elevación del miembro afectado.
5. Aplicación de Corticoesteroides tópicos (hidrocortisona – dexametasona).
6. Uso de Antihistamínicos orales (difenhidramina- hidroxicina).

Todo paciente que sufre un accidente por Lonomias requerirá que el médico realice la clasificación del caso, según su gravedad en leve, moderado o grave, según la sintomatología que presente el paciente (**Tabla N° 97**) y con esto definir el uso de seroterapia. En Colombia se puede utilizar el **suero antilonómico** producido por el Instituto Butantan® de Brasil. Siempre que se presente síndrome hemorrágico causado por Lonomia, el paciente debe recibir antiveneno<sup>29,30,31,32</sup>.

**Tabla N° 97. Sintomatología y esquema de tratamiento para accidente lonómico<sup>3</sup>**

Gravedad	Sintomatología	Seroterapia
Leve	Paciente con manifestaciones locales, sin evidencia de alteraciones en la coagulación o sangrado dentro de las primeras 72 horas posteriores al accidente.	No
Moderado	Paciente con manifestaciones locales y alteración de la coagulación con manifestaciones hemorrágicas en piel y mucosas (gingivorragia, equimosis, hematomas, hematuria) sin compromiso hemodinámico (hipotensión, taquicardia o shock), con o sin identificación del agente.	Cinco (5) ampollas de suero antilonómico
Grave	Pacientes con alteración de la coagulación, con manifestaciones hemorrágicas: hematemesis, hematuria, hipermetrorragia, hemotorax, hemorragia intracraneana; con alteraciones hemodinámicas (hipotensión, taquicardia o shock) y/o falla orgánica con o sin identificación del agente.	Diez (10) ampollas de suero antilonómico

Tomado de: Moura da Silva K, CA. M-d-S. Erucismo. En: Peña LM, Arroyabe CL, editores. Fundamentos de medicina: Toxicología clínica. Medellín: CIB; 2010. p. 495.

Las ampollas de antiveneno contra Lonomia se encuentran disponibles en presentación de 10ml, las cuales deben ser conservadas preferiblemente a temperaturas entre 4 y 8 °C<sup>33</sup>. Este antiveneno puede conseguirse a través de la Línea Nacional de Toxicología del Ministerio de Salud y Protección Social, quienes orientarán como adquirirlo y/o importarlo.

La vía de administración es intravenosa y se recomienda realizarlo en goteo rápido (1 hora para 5 ampollas y 1 hora más 30 minutos para 10 ampollas), el suero debe ser preparado en solución salina al 0,9% o en dextrosa al 5%, esta mezcla es recomendable que tenga como mínimo una proporción de 1:2 y máximo de 1:5 (antiveneno/SSN 0.9%). Es importante que el paciente este siempre bajo vigilancia médica o de personal de enfermería tanto por reacciones de hipersensibilidad, como alteraciones secundarias debidas a sobrecarga, principalmente en niños y paciente con enfermedad renal o cardiaca<sup>33</sup>.

Si no se cuenta con el suero antilonómico, se ha descrito el uso de terapia transfusional, el uso de factores de coagulación y medicamentos que reducen el efecto fibrinolítico del veneno. Es de recordar que estas medidas no reemplazan en ningún momento la utilización del antiveneno<sup>29,30,31,32</sup>.

## Criterios de remisión

Todo paciente con accidente por lonomias debe ser remitido a un nivel de atención donde se cuente con médico especialista en Toxicología Clínica, para realizar el manejo del paciente, así mismo que dicho centro pueda contar con Unidad de Cuidado Intermedio y/o Unidad de Cuidado Intensivo por la alta posibilidad de complicaciones que pudiesen aparecer en el paciente.

## Referencias

1. Ávila AA, Moreno A, Garzón A, Gómez ÁA. Accidente Lonómico. Acta Médica Colombiana 2013; 38:95- 100.
2. Ramos AT, Goncalves LR, Ribeiro OG, Rocha Campos AC, Sant'Anna OA. Effects of Lonomia obliqua (lepidoptera, saturniidae) toxin on clotting, inflammatory and antibody responsiveness in genetically selected lines of mice. Toxicon 2004; 43(7): 761-768.
3. Gómez J. Lepidopterismo y erucismo en Colombia lepidopterism and erucism in Colombia. Revista Biosalud. 2014;13(2):59-83.
4. Cabrerizo S, Spera M. Accidentes por lepidópteros: Hylesia nigricans ( Berg , 1875 ) o " mariposa negra ." Arch Argent Pediatr. 2014;112(2):179-82.
5. Wolff JL, Moraes RH, Kitajima E, de Souza Leal E, de A Zanotto PM. Identification and characterization of a baculovirus from Lonomia obliqua (Lepidoptera: Saturniidae). J Invertebr Pathol 2002; 79(3): 137-45.

6. Moura da Silva K, CA. M-d-S. Erucismo. En: Peña LM, Arroyabe CL, editores. Fundamentos de medicina: Toxicología clínica. Medellín: CIB; 2010. p. 489-98.
7. Maggi S, Moreira FGA. *Lonomia obliqua* Walker (Lepidoptera : Saturniidae ): hemostasis implications. Rev Assoc Med Bras. 2015;61(3):263-8.
8. Terra RMS. Venômica: Identificação de proteínas envolvidas na fiopatologia de envenenamentos animais. [Tese]. Porto Alegre: Centro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.
9. Donato JL, Moreno RA, Hyslop S, Duarte A, Antunes E, Le Bonniec BF, et al. *Lonomia obliqua* caterpillar spicules trigger human blood coagulation via activation of factor X and prothrombin. Thromb Haemost. 1998; 79(3):539-42.
10. Reis CV, Portaro FCV, Andrade AS, Fritzen M, Fernandes BL, Sampaio CAM, et al. A prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom (Lopap) biochemical characterization. Thromb Res. 2001; 102(5):427-36.
11. Chudzinski-Tavassi AM, Schattner M, Fritzen M, Pozner RG, Reis CV, Lourenço D, et al. Effects of Lopap on human endothelial cells and platelets. Haemostasis. 2001; 31(3-6):257-65
12. Hommel D, Bouchareine L, Hulin A. Acute poisoning by the caterpillar *Lonomia achelous*. A review of the literature. Report of two cases in French Guyana. Sem Hop Paris 1996; 71(1): 9-12.
13. Bohrer CB, Reck Junior J, Fernandes D, Sordi R, Guimaraes JA, Assreuy J, et al. Kallikrein-kinin system activation by *Lonomia obliqua* caterpillar bristles: involvement in edema and hypotension responses to envenomation. Toxicon 2007; 49(5): 663-669.
14. Alvarez-Flores MP, Furlin D, Ramos OHP, Balan A, Konno K, ChudzinskiTavassi AM. Losac, the fist hemolin that exhibits procoagulant activity through selective factor x proteolytic activation. J Biol Chem. 2011; 286(9):6918-28.
15. De Castro Bastos L, Veiga A.B, Guimaraes J.A, Tonussi C.R. Nociceptive and edematogenic responses elicited by a crude bristle extract of *Lonomia obliqua* caterpillars. Toxicon 2004; 43: 273-278
16. Arocha-Piñango CL, Guerrero B. Síndrome hemorrágico producido por contacto con orugas: estudios clínicos y experimentales. Invest Clin 2003; 44(2): 155-163.
17. Roodt AR, Salomon OD, Orduna TA. Accidentes por lepidopteros con especial referencia a *Lonomia* Sp. Medicina Buenos Aires. 2000;60(6):964-72.
18. Burdmann EA, Antunes I, Saldanha LB, Abdulkader RC. Severe acute renal failure induced by the venom of *Lonomia* caterpillars. Clin Nephrol 1996; 46: 337-9.



19. Duarte AC, Caovilla J, Lorini I, Lorini D, Mantovani G, Sumida J, et al. Insuficiencia renal aguda por accidentes con lagartas. *J Bras Nefrol.* 1990; 4(12):184-7
20. Kelen EMA, Picarelli ZP, Duarte AC. Hemorrhagic syndrome induced by contact with caterpillars of the genus *Lonomia* (Saturniidae, Hemileucinae). *J Toxicol Toxin Rev.* 1995; 14(3):283-308.
21. Duarte AC, Crusius PS, Pires CAL, Schilling MA, Fan HW. Intracerebral haemorrhage after contact with *Lonomia* caterpillars. *Lancet.* 1996; 348(12):1033.
22. Kowacs PA, Cardoso J, Entres M, Novak EM, Werneck LC. Fatal intracerebral hemorrhage secondary to *Lonomia obliqua* Caterpillar envenoming. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006; 64(4):1030-2.
23. Hossler EW. Caterpillars and moths: Part I. Dermatologic manifestations of encounters with Lepidoptera. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(I):1-7
24. Lisete ML. Aspectos Morfológicos de *Lonomia obliqua* Walker (Lepidoptera: Saturniidae). *Neotropical Entomology* 2001; 30(3): 373-379.
25. Pinto AF, Berger M, Reck J, Jr, Terra RM, Guimaraes JA. *Lonomia obliqua* venom: in vivo effects and molecular aspects associated with the hemorrhagic syndrome. *Toxicon* 2010; 56(7): 1103-1112.
26. Arocha-Piñango C.L, de Bosch N.B, Torres A, Goldstein C, Nouel A, Arguello A, Carvajal Z, Guerrero B, Ojeda A, Rodriguez A. Six new cases of a caterpillar-induced bleeding syndrome. *Thrombosis and Haemostasis* 1992; 67(4): 402-407.
27. Fan HW, Cardoso JLC, Olmos RD, Almeida FJ, Viana RP, Martinez APP. Hemorrhagic syndrome and acute renal failure in a pregnant woman after contact with *Lonomia* caterpillars: a case report. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1998; 40(2):119-20.
28. Burdmann EA, Antunes I, Saldanha LB, Abdulkader RCMR. Severe acute renal failure induced by the venom of *Lonomia* caterpillars. *Clin Nephrol.* 1996; 46(5):337-9
29. Peña, LM, Arroyave CL, Aristizabal JJ, Gómez EE *Toxicología Clínica.* Primera Ed. Medellín: Corporación de Investigaciones Biomédicas; 2010
30. Rocha Campos A, Goncalves LRC, Higashi HG, Yamagushi IK, Fernandes I, Oliveira JE, et al. Specific Heterologous F (Ab J ) 2 Antibodies Revert Blood Incoagulability Resulting From Envenoming By *Lonomia Obliqua* Caterpillars. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2001;64(5,6):283-9.
31. Goncalves LRC, Sousa-e-Silva MCC, Tomy SC, Sano-martins IS. Efficacy of serum therapy on the treatment of rats experimentally envenomed by bristle extract of the caterpillar *Lonomia obliqua*: Comparison with epsilon-aminocaproic acid therapy. *Toxicon el sevier.* 2007; 50:349-56.
32. Balit CR, Geary MJ, Russell RC, Isbister GK. Prospective study of definite caterpillar exposures. *Toxicon el sevier.* 2003; 42:657-62.

33. Instituto Butantan. Disponible en: [www.butantan.gov.br/Paginas/default.aspx](http://www.butantan.gov.br/Paginas/default.aspx)
34. Monteiro DN, Cavalcante HC, Troster EJ. Accident involving a 2-year-old child and Lonomia obliqua venom: clinical and coagulation abnormalities. Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy. 2014; 36(6): 445-447. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v36n6/1516-8484-rbhh-36-06-0445.pdf>

## 9.5 Accidente por himenópteros

**Mario David Galofre Ruiz**

*Médico Magíster en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Médico Asesor, Centro de Información de Seguridad de Productos Químicos, CISPROQUIM*

### Generalidades

El orden Hymenoptera es uno de los grupos más grandes de insectos con más de 150.000 especies; dentro de los himenópteros (alas membranosas), existen tres familias con relevancia clínica: **Apidae** (abejas), **Vespidae** (abejorros y avispa) y **Formicidae** (hormigas), debido a que sus picaduras son las más relacionadas con toxicidad aguda y reacciones alérgicas fatales<sup>1,2</sup>.

**Venenos:** los principales componentes del veneno de *Apis* spp son: melitina (el más abundante) y fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>, el más letal). Otras sustancias son: hialuronidasas, apamina (péptido neurotóxico), péptido degranulador de mastocitos, histamina y catecolaminas. La reacción anafiláctica esta mediada por anticuerpos contra PLA<sub>2</sub>, hialuronidasa y melitina.

El veneno de avispa contiene diferentes sustancias, tales como proteínas de alto peso molecular (hialuronidasas, PLA<sub>2</sub>), aminas biológicamente activas (histamina serotonina, tiramina, catecolaminas) y péptidos pequeños (kininas, péptidos degranuladores de mastocitos y quimiotácticos)<sup>3</sup>.

### Mecanismo de acción

El aparato venenoso de los insectos solo se encuentra en las hembras, en el caso de las abejas, consta de una glándula de veneno, acompañada de músculos y un aguijón aserrado con dos lancetas y un estilete que inyecta el veneno, una vez adherida a la piel los músculos se contraen y se inyecta más veneno. La abeja eviscerada fallece en pocos minutos<sup>4</sup>.

Las avispas poseen aguijones lisos que se mantienen íntegros en el insecto después de una picadura, por lo que son capaces de picar varias veces.

Las hormigas poseen glándulas de veneno en su abdomen posterior, y pueden inyectarlo con su aguijón, o rociarlo en una herida previamente hecha con sus mandíbulas. Las hormigas rojas tienden a morder la piel fuertemente y luego insertan el aguijón en un círculo alrededor de la mordida<sup>5</sup>.

Dosis tóxica: la cantidad de veneno recibida en una picadura puede variar desde nada hasta todo el contenido de la glándula venenosa. La respuesta tóxica es

altamente variable, dependiendo de la sensibilidad individual. Las avispas tienen la capacidad de picar varias veces, aumentando la carga de veneno. Ataques de abejas africanizadas pueden dar lugar a más de 1.000 picaduras. Molestar a un nido de hormigas rojas puede producir un máximo de 3.000 a 5.000 picaduras en cuestión de segundos. En términos generales, 50 picaduras se consideran tóxicas y 500, letales.

## Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico depende de la cantidad de picaduras y del grado de sensibilidad del individuo. El paciente puede presentar signos locales o sistémicos de envenenamiento o una reacción alérgica.

**Envenenamiento:** la reacción local está presente en todos los accidentes. Una vez que se inyecta el veneno, hay dolor severo, seguido de una reacción inflamatoria que puede incluir eritema, formación de ronchas, equimosis, edema, vesiculación y ampollas, picazón y una sensación de calor. Las picaduras únicas en cavidad oral, párpados o pabellón auricular suelen generar mayor edema y dolor. Múltiples picaduras, y picaduras individuales muy raramente graves, pero también pueden producir vómitos, diarrea, hipotensión, síncope, cianosis, disnea, rabiomolisis, coagulopatía, y muerte.

**Reacciones alérgicas;** reacciones de hipersensibilidad inmediata (anafiláctica), caracterizadas por urticaria, angioedema, broncoespasmo y shock. La mayoría estas ocurren dentro de los 15 minutos de envenenamiento. En raras ocasiones, pueden ocurrir reacciones de aparición tardía, incluyendo reacciones de Arthus (artralgias y fiebre), nefritis, mielitis transversa, y el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes alérgicos al veneno de Apidae o Vespidae, puede existir sensibilidad cruzada al veneno de hormigas.

**Tabla N° 98. Clasificación de las reacciones a la picadura de himenópteros**

Reacción		Presentación clínica
Local	Mínima	Dolor localizado, prurito, hinchazón Lesión <5 cm Resuelve en pocas horas
	Grande	Dolor localizado y prurito Hinchazón contigua y eritema Lesión >5 cm Resuelve de 1 a 3 días
Sistémica	Mínima	Dolor localizado, prurito, hinchazón Urticaria distante y difusa Prurito y/o eritema, conjuntivitis Dolor abdominal, náuseas, diarrea

Reacción		Presentación clínica
Sistémica	Severa	Dermatológica: Local: dolor, prurito, hinchazón Distante: urticaria, angioedema, prurito y/o eritema
		Gastrointestinal: Dolor abdominal, náuseas, diarrea
		Respiratorio: Congestión nasal, rinorrea, ronquera, broncoespasmo, estridor, estornudos, tos, taquipnea
		Cardiovascular: Taquicardia, hipotensión, arritmias, infarto de miocardio
		Otros: Convulsiones, sensación de muerte inminente, contracciones uterinas

Tomado de Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies, 2007, p. 908.

## Diagnóstico

Se basa en la historia de exposición y hallazgos típicos.

Estudios de laboratorio a solicitar según evolución del paciente: hemograma completo con plaquetas, creatinina, BUN, CPK total, electrocardiograma, citológico de orina, pruebas de función hepática y de coagulación.

## Tratamiento

1. Revisar el conducto auditivo externo, la córnea y las fosas nasales en busca de aguijones, y retirarlos lo antes posible (por cualquier método). El resto de aguijones pueden ser removidos por raspado (por ejemplo, con una lámina plástica).
2. Observación durante 24 horas para monitorización o si se reportan más de 50 picaduras<sup>6</sup>.
3. Suspender vía oral si hay síntomas sistémicos.
4. Medios físicos locales fríos.
5. Oximetría y monitoreo cardíaco, administrar oxígeno en caso de síntomas hipóxicos.
6. Realizar intubación de secuencia rápida en caso de insuficiencia respiratoria.
7. Nebulizaciones con agonistas  $\beta_2$  (salbutamol), según esquema de crisis en caso de broncoespasmo.
8. El manejo de la toxicidad sistémica es específico según la manifestación (deshidratación, rhabdomiólisis, falla renal, arritmias, hipotensión)<sup>3,5</sup>.
9. En caso severo con compromiso ácido básico y renal realizar hemodiálisis o plasmaféresis.
10. En caso de reacción anafiláctica, realizar el tratamiento como se describe en la **Tabla N° 99**.

**Tabla N° 99. Medicamentos usados para tratar la reacción anafiláctica**

Medicamentos	Dosis y ruta
Epinefrina (Presentación : Adrenalina Amp 1 mg/ml)	Adultos: 1:1000 (1 mg/ml), 0.2 a 0.5 mg IM en cara lateral del muslo, en caso de hipotensión persistente diluir 4 mg en 250 ml de dextrosa o solución salina (queda a una concentración de 16 µg /mL) y administrar en infusión continua a 0.1 µg/kg/min  En niños: 1:10000 (0.1 mg/ ml), 0.01 mg/kg IV en 1 minuto (máximo 0.5 ml). Infusión continua: 0.1 µg/kg/min
Difenhidramina	1 mg/kg en niños y 50 mg/kg en adultos VO, IM o IV.
Clemastina	Adultos 2 mL IM; niños 0.4 a 1 mg
Dexametasona	Adultos 4 mg IM c/6 hr; niños 0.1 a 0,3 mg/kg/día c 6 hr
Hidrocortisona	1 – 2 mg/kg IV
SSN o Lactato de Ringer	20 – 30 ml/kg IV rápido

Adaptado de Protocolos de manejo del paciente intoxicado. 2012, p. 254<sup>4</sup>.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

## Complicaciones

Después de un ataque de múltiples abejas, además de shock anafiláctico, puede presentarse rhabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada, necrosis tubular renal, falla renal aguda, insuficiencia hepática, isquemia miocárdica y cerebral. El pronóstico es favorable si el paciente es manejado adecuadamente y a tiempo<sup>7</sup>.

## Referencias

1. Pineda D. Accidente por himenópteros. Accidentes por animales venenosos. Instituto Nacional de Salud, 2002; 111–127.
2. Hahn I. Chapter 115, Arthropods. Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies 2007; 907–909.
3. Isbister G. Chapter 251, Other Arthropods. Medical Toxicology, 3<sup>rd</sup> edition. 2004; 1606–1611.
4. Santamaría A, Peña L. Accidente por Abejas. Protocolos de Manejo del Paciente Intoxicado. Universidad de Antioquia. 2012; 251–255.
5. Clark R. Chapter 83, Hymenoptera. Poisoning and Drug Overdose 6th ed. 2012; 242 – 243.

6. West PL, McKeown NJ, Hendrickson RG. Massive hymenoptera envenomation in a 3-year-old. *Pediatric Emergency Care*. 2011 Jan;27 (1): 46-8.
7. Guzel M, Akar H, Erenler A, Baydin A, Kayabas A. Acute ischemic stroke and severe multiorgan dysfunction due to multiple bee stings. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2016; 16: 126–128.

## 9.6 Plantas tóxicas

### **Lineth Alarcón Franco**

*Médica Especialista en Toxicología Clínica. Universidad de Antioquia  
Asesora Unidad de Telesalud del Centro de Medicamentos y Tóxicos-CIEMTO-  
Docente de la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Medellín.  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana-ATCC-*

### **Ruber H. Arias C.**

*Médico Especialista en Toxicología Clínica.  
Docente de Farmacología, Corporación Universitaria Remington, Medellín  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana -ATCC -*

## Generalidades

La relación de los humanos con las plantas puede en ocasiones derivar en un uso confuso, por momentos inadecuado<sup>1</sup>. Del total de las plantas usadas medicinalmente en el mundo, solo el 12,5% tienen evidencia de su uso terapéutico. En Colombia, a pesar del conocimiento de medicina tradicional indígena, no está claramente definido un sistema único medicinal y sólo se tiene conocimiento de un 2% de las plantas medicinales exclusivas del país<sup>2</sup>.

En el mundo existen varios sistemas medicinales, que basan sus tratamientos en fuentes vegetales, animales y minerales según el país de origen<sup>3</sup>. Sin embargo, al menos 50.000 llamadas anuales de casos relacionados con toxicidad de plantas, se reciben en los centros de intoxicaciones de EE.UU. AAPCC [de las siglas en inglés American Association of Poison Control Centers]<sup>4</sup>. Además se ha evidenciado un crecimiento en su utilización de hasta el 380%; de lo cual un 36% de personas han usado plantas o extractos como método alternativo para pérdida de peso (83% mujeres), por ejemplo<sup>5</sup>. La toxicidad se puede relacionar con adición de sustancias tóxicas a las plantas, (e.g. metales pesados, toxinas orgánicas, pesticidas, microorganismos, insectos, micotoxinas), por adulteración de fitoterapéuticos, hierbas sustituidas, identificación inadecuada para disminuir gastos de producción, o por procesos indebidos, por su composición misma y reacciones de tipo idiosincrático<sup>6</sup>.

La mayoría de los casos no son intoxicaciones graves y solo requieren manejo de soporte<sup>7</sup>, sin embargo para algunos pacientes se puede requerir manejo intrahospitalario y algunas medidas específicas, como se indicara en el contenido de esta guía.

## Plantas que producen hepatotoxicidad

Dentro de las plantas que pueden generar hepatotoxicidad presentes en Colombia se encuentran especies como **crotalaria**, **Cassia angustifolia**



(senna), *Chenopodium ambrosioides* (paico), utilizado en forma frecuente como antiparasitario, *Senecium spp*, *Morinda citrifolia* (noni), *Ruibarbum y Shymphytum spp* (comfrey)<sup>8,9</sup>, las cuales producen su toxicidad por la presencia de alcaloides pirrozilidínicos, terpenos y antraquinonas<sup>4,10,11</sup> que pueden originar hepatitis aguda y crónica, enfermedad hepática por reducción del flujo sanguíneo (veno-oclusiva) y en algunos casos fibrosis hepática a largo plazo<sup>4,10</sup>. La hepatotoxicidad se presenta por ingestión de diferentes partes de la planta o en diferentes preparados fitoterapéuticos o infusiones.

**Cuadro clínico:** se caracteriza inicialmente por síntomas gastrointestinales como vómito, dolor abdominal y diarrea<sup>4</sup>; posteriormente se pueden presentar signos de hepatitis que incluyen dolor en hipocondrio derecho, ictericia, colestasis y coagulopatía<sup>4,10</sup>. En algunos casos puede aparecer hipertensión portal y finalmente cirrosis hepática<sup>10</sup>.

**Diagnóstico:** es clínico y el cuadro de enfermedad veno-oclusiva, se puede establecer con ecografía doppler. Son necesarias la bioquímica hepática, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y adicionalmente los paraclínicos que pueden evaluar función como albúmina, glicemia, y tiempo de protrombina.

**Tratamiento:** consiste en medidas de soporte, las manifestaciones clínicas asociadas con la intoxicación pueden ser autolimitadas y mejoran cuando cesa la exposición a las toxinas de la planta; en caso de que el paciente ya tenga establecida una enfermedad veno-oclusiva acompañada de ascitis esta se puede controlar con diuréticos o con paracentesis (recomendación IB).

El uso de anticoagulantes en enfermedad hepática veno-oclusiva debe ser solo en caso de que no exista coagulopatía asociada por el riesgo de hemorragias<sup>4,10</sup>.

En algunos pacientes es necesario trasplante hepático debido a falla hepática fulminante aguda o subaguda<sup>4,10</sup>.

**Criterios de remisión:** se debe remitir si no se tiene disponibilidad de métodos de laboratorio para medir bioquímica hepática (AST, ALT, fosfatasa alcalina, albúmina, glucosa, bilirrubina total y directa), y si no tienen posibilidad de iniciar N-acetilcisteína. En caso de alteración de los exámenes de laboratorio, ictericia o signos que hagan sospechar falla hepática, la remisión debe hacerse a Hepatología urgente.

**Criterios de ingreso a UCI:** pacientes con signos de encefalopatía hepática y/o falla hepática.

## Plantas que contienen oxalatos de calcio

**Generalidades:** la mayoría de las plantas producen cristales de oxalato de calcio, ésta formación es un proceso esencial en la mayoría de las especies.

**Mecanismo de acción:** el oxalato soluble es altamente oxidante, corrosivo y posee una gran actividad quelante<sup>12</sup>. Los cristales se unen formando rafidios y son liberados de su empaquetamiento intracelular (idioblastos), penetran las mucosas e inducen liberación de histamina y mediadores inflamatorios<sup>13</sup>. En Colombia múltiples especies de plantas y alimentos pueden contener éstos en mayor o menor medida, las más comúnmente reportadas ***Dieffenbachia seguine*** (lotería o millonaria), ***Caladium bicolor*** (corazón de Jesús) y otras 30 especies de la familia **araceae**, como también la ***Monstera deliciosa*** (balazo)<sup>8</sup>.

**Manifestaciones clínicas:** causan sensación de quemadura en mucosas, edema de la lengua y la faringe, inflamación y ulceración de cavidad bucal, náuseas, vómito, diarrea, sialorrea, en contacto con la piel son irritación, quemazón y prurito y algunas veces puede ocasionar hemólisis<sup>13,14</sup>

**Diagnóstico:** es clínico, se realiza iniciando con la identificación de la planta y si no es posible por la sintomatología característica que se describió anteriormente<sup>13</sup>.

**Diagnósticos diferenciales:** reacciones de hipersensibilidad y alérgicas, se debe identificar claramente un choque anafiláctico que puede cursar con síntomas similares pero que generalmente reviste mayor gravedad.

**Tratamiento:** dependerá de los síntomas o sistema afectado, que puede ser, la mucosa oral y la vía aérea superior, ocular y en los casos de ingestión crónica puede producir injuria renal o nefrolitiasis.

Las medidas generales incluyen retirar de la exposición, manejo de la vía aérea, irrigación con abundante agua de la superficie expuesta si es en mucosa oral y si hay compromiso de la vía aérea no realizar irrigación por riesgo de aspiración. Usar lidocaína en jalea o gel sobre la superficie que presenta dolor e irritación (no usar en los ojos), usar analgésico parenteral que puede ser acetaminofén, o un opioide de baja potencia según la disponibilidad del servicio, también se pueden usar AINEs; si la exposición es ocular se debe realizar irrigación con agua destilada o solución salina isotónica por lo menos durante 15 minutos aplicar antibiótico tópico disponible preferiblemente en ungüento, ocluir el ojo. Si los síntomas son compatibles con angioedema o anafilaxia realizar manejo con adrenalina subcutánea, antihistamínico disponible (hidroxicina, difenhidramina, etc.), parenteral, esteroide (hidrocortisona endovenosa)<sup>13,15</sup>.

Los criterios de remisión, dependen de la gravedad del cuadro y de la disponibilidad de la medicación mencionada, en general la mayor cantidad de pacientes se pueden manejar en primer nivel con observación mínima de 6 horas; los criterios de UCI son: la presencia de angioedema, u obstrucción aguda de la vía aérea y choque anafiláctico que no se resuelve con las medidas iniciales descritas<sup>10,13,15</sup>.

**Criterios de remisión:** dependen de la gravedad del cuadro y de la disponibilidad de la medicación mencionada, en general la mayor cantidad de pacientes se pueden manejar en primer nivel con observación mínima de 6 horas. En los casos de exposición ocular remitir siempre a Oftalmología urgente.

En caso de falla renal aguda remitir a tercer nivel con disponibilidad de nefrología y unidad de hemodiálisis.

**Criterios de ingreso a UCI:** la presencia de angioedema, u obstrucción aguda de la vía aérea y choque anafiláctico que no se resuelve con las medidas iniciales descritas<sup>10,13,15</sup>.

## Plantas con efectos anticolinérgicos

**Generalidades:** en Colombia se encuentran varias plantas de los géneros *datura* spp (borrachero) y *brugmansia* spp (trompeta de angel)<sup>9</sup>, las cuales contienen alcaloides de la belladona como atropina, escopolamina y hiosciamina<sup>16,17</sup>. El mayor contenido de alcaloides se encuentra en las semillas<sup>16,17</sup>.

**Mecanismo de acción:** la toxicidad de estos alcaloides es principalmente neurológica, a través del bloqueo de receptores muscarínicos en sistema nervioso central y periférico.

**Manifestaciones clínicas:** son debidas a la toxicidad neurológica<sup>16,17</sup>. Este cuadro es denominado anticolinérgico, por el antagonismo de estas sustancias sobre la acción de la acetilcolina en los receptores muscarínicos incluye manifestaciones clínicas como midriasis, hipertensión, taquicardia, disminución del peristaltismo, disminución de secreciones, retención urinaria, hipertermia, visión borrosa eritema en piel y manifestaciones neurológicas como mareo, agitación, ansiedad, desorientación, amnesia, alucinaciones y convulsiones; el inicio de los síntomas ocurre entre una y cuatro horas tras la ingestión de la planta y puede permanecer varios días, generalmente su duración es de 48 horas<sup>16,17</sup>.

**Diagnóstico:** es clínico, relacionado con ingestión de las semillas, infusiones<sup>16,17</sup>. Los alcaloides del tropano y sus metabolitos pueden detectarse en orina hasta 24 horas, pero estas pruebas no están disponibles<sup>16</sup>. Asociado con la agitación,

sobreviene la hipertermia y la rabdomiolisis, se pueden elevar las enzimas hepáticas y la LDH (lactato deshidrogenasa) y producir injuria renal aguda.

**Tratamiento:** incluye estabilización, medidas de soporte, rehidratación; en caso de hipertensión arterial no se requieren antihipertensivos pues el aumento en la presión arterial suele ser transitorio. NO se recomiendan medidas de descontaminación como el carbón activado pues hay un riesgo alto de broncoaspiración<sup>16</sup>. NO se ha encontrado utilidad con medidas como hemodiálisis y diuréticos y por tanto no se recomienda su uso; en caso de agitación o convulsiones se recomienda el uso de benzodiazepinas como el diazepam<sup>16</sup>. En pacientes con delirium, agitación o convulsiones que no responden al tratamiento mencionado se indica el uso de **fisostigmina**, en dosis de 1 a 2 mg en adultos y de 0.02 mg/kg con un máximo de 0.5 mg en niños. Se debe aplicar intravenoso, lento, en más de 5 minutos<sup>16,18</sup>.

Se debe tener precaución al utilizar haloperidol o fenotiazinas pues pueden aumentar el efecto anticolinérgico<sup>16</sup>.

**Criterios de remisión:** pacientes con comorbilidades cardiovasculares asociadas, por alto riesgo de arritmias malignas, rabdomiolisis, hipertermia, delirium, que no respondan al manejo inicial. Si se presenta amnesia persistente, remitir para evaluación por Neurología.

**Criterios de UCI:** presencia de arritmias, estatus convulsivo, deterioro del sensorio, que requieran soporte ventilatorio.

### Intoxicación por “yagé”

“Yagé” se denomina a la bebida que se produce con la mezcla de las plantas ayahuasca (bejuco) con nombres comunes como (Yajé, caapi, yagugue, mariri, pildé, yagé, bejuco de oro) que pueden ser hasta 6 especies de **Banisteriopsis** como la **B. caapi** y la **B. inebrians** pertenecen a la familia **Malpighiaceae**, adicionalmente los indígenas de la Amazonía pueden utilizar plantas de otras familias para el mismo propósito<sup>8,19,20</sup>; la **Psychotria viridis** de la familia **Rubiaceae Juss**, conocida como (chacrana, yacrana), proporciona el segundo ingrediente esencial del “yagé”<sup>8,20</sup>.

**Farmacocinética y mecanismo de acción:** la **P. viridis** contiene el alcaloide N,N-dimethyltryptamina (DMT) que tiene un metabolismo de primer paso con una vida media de eliminación de hasta 259 minutos, uniéndose sobre receptores 5HT<sub>2A</sub> por su estructura similar a la serotonina, con potentes efectos alucinógenos, mientras que la **B. caapi** contiene principalmente harmina, un alcaloide que se metaboliza por la CYP2D6 con muchas interacciones

farmacológicas y funciona como inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) que atenúa los efectos de la DMT<sup>21</sup>.

**Manifestaciones clínicas:** los efectos de esta bebida varían según el método de preparación, el contexto en el cual se toma, la cantidad ingerida y el tipo de mezclas; generalmente produce, vómito, náuseas y vértigo, lleva a estados eufóricos irritabilidad y agresividad<sup>22</sup>.

**Diagnóstico:** es clínico basado en el relato del paciente o los acompañantes, se debe solicitar adicionalmente creatinina, electrolitos, gasometría arterial, glucosa, temperatura y electrocardiograma, según su disponibilidad. Se puede presentar hipoglicemia por la inanición previa a la toma del yagé, falla renal aguda por las diarreas y vómitos, acidosis metabólica o alcalosis metabólica, hiponatremia, hipocloremia, hipomagnesemia e hipokalemia y se puede encontrar prolongación del QTc, que predispone a arritmias y puede ser la causa de muerte de estos pacientes<sup>22,23</sup>.

**Tratamiento:** se basa en medidas generales, el uso de carbón activado y lavado gástrico pero debe hacerse en la primera hora, máximo 2 horas luego de la ingestión y con vía aérea protegida, se prefiere que el paciente este en una habitación tranquila con cuidado para evitar la estimulación sensorial innecesaria, líquidos endovenosos para óptima hidratación y si hay vómito o diarrea la reposición según las pérdidas. Se pueden presentar convulsiones y psicosis aguda, en esos casos usar benzodicepinas por vía parenteral como por ejemplo el diazepam, 10 mg vía intravenosa en adultos y 0.3 mg kg dosis en niños. Evitar antipsicóticos, y **en caso de síndrome serotoninérgico** el manejo se realiza con ciproheptadina, un antihistamínico con acción sobre receptores de serotonina, se administra 12mg vía oral iniciales y luego 2mg a las dos horas y continuar con dosis de mantenimiento 8mg cada 6 horas en general se resuelve en las 24 horas luego de suspender el agente causal<sup>22,23,24</sup>. A niños menores de 12 años se administra 4 – 8 mg como máximo.

Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

**Criterios de remisión:** remitir si no se dispone de medicamentos necesarios para su manejo, aparición de signos y síntomas que hagan sospechar síndrome serotoninérgico como taquicardia acompañada de signos disautonómicos, hipertensión o hipotensión, midriasis, hiperreflexia, mioclonus<sup>25</sup>. Pacientes que luego de 20 horas, que es el tiempo esperado de eliminación, persistan con alucinaciones, o psicosis<sup>21</sup>; que presenten comorbilidades como trastorno afectivo bipolar, esquizofrenia o cardiopatía. En caso de ingestión con múltiples sustancias psicoestimulantes o etanol que puedan agravar los síntomas.

**Criterios de ingreso a UCI:** en caso de pacientes con compromiso del estado de conciencia, convulsiones, depresión respiratoria y arritmias; tener en cuenta que ésta intoxicación puede ser mortal<sup>18,24,26</sup>.

## Referencias

1. Kinghorn A. Toxic Plants. Primera Ed. Press CU, editor. New York; 1979. 193 p.
2. Fonnegra RG, Jiménez SL. Plantas Medicinales Aprobadas En Colombia. Segunda Ed. Universidad de Antioquia; 2007. 368 p.
3. Banerjee S MA. Changing landscape of Herbal Medicine: Technology attributing renaissance. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012;4(1):47–52.
4. Diaz JH. Poisoning by Herbs and Plants: Rapid Toxidromic Classification and Diagnosis. *Wilderness Environ Med [Internet]*. 2016;27(1):136–52. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1080603215004305>
5. Lira-García C De, Souto-Gallardo M, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Revisión de la Efectividad de los Ingredientes de Productos Alternativos para la Pérdida de Peso. *Rev Salud Pública*. 2008;10(5):818–30.
6. Byard RW. A review of the potential forensic significance of traditional herbal medicines. Vol. 55, *Journal of Forensic Sciences*. 2010. p. 89–92.
7. Arnold TS. Poisonous Plants. *Am Coll Med Toxicol board Rev [Internet]*. 2012; Disponible en: [www.acmt.net/.../2012\\_Board\\_Review\\_Course/2\\_6](http://www.acmt.net/.../2012_Board_Review_Course/2_6).
8. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden [Internet]. <http://www.tropicos.org/>. 2016. p. Acceso 11/04/2016. Disponible en: <http://www.tropicos.org>
9. Universidad Nacional, sede Bogota facultad de ciencias naturales. Disponible en: [http://www.biovirtual.unal.edu.co/nombrescomunes/index.php?option=com\\_wrapper&view=wrapper&Itemid=3&lang=es](http://www.biovirtual.unal.edu.co/nombrescomunes/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=3&lang=es). Nombres comunes de las plantas de Colombia. 2016.
10. Abdualmjid RJ, Sergi C. Hepatotoxic botanicals - An evidence-based systematic review. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(3):376–404.
11. Deleve L, Valla DC. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Vascular disorders of the liver. *Guideline Wiley interscience* 2009. [Internet]. <https://www.aasld.org/.../VascularDisordersLiver2009>. 2016. Disponible en: [https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline\\_documents/VascularDisordersLiver2009.pdf](https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/VascularDisordersLiver2009.pdf)
12. David J-Z, Moreno-Cárcamo A. La Biomineralización Del Oxalato De Calcio En Plantas: Retos Y Potencial. *Reb [Internet]*. 2004;23(1):18–23. Disponible en: [http://computo.sid.unam.mx/Bioquimica/PDF/2004/03/2004\\_107\\_18-23\\_David\\_Jauregui.pdf](http://computo.sid.unam.mx/Bioquimica/PDF/2004/03/2004_107_18-23_David_Jauregui.pdf)
13. Lewis S, Nelson, Nelson LS, Balick MJ, Shih RD. Handbook of poisonous and injurious plants. 2007;211–2. Disponible en: <http://books.google.com/books?id=-J-YxItyrHEC&pg=PA211>

14. Córdoba SAP, Soto Vallejo B, Isaza MG, Gallego AJH. Plantas tóxicas caseras en la ciudad de Manizales. *Biomedica*. 2003;2:15–29.
15. Morán- Chorro I, Martínez de Irujo B, Marruecos L, Sant SNX. Intoxicación por Plantas. In: *Toxicología Clínica*. Madrid: Difusión Jurídica y Temas de Actualidad; 552. p. 667–711.
16. Barceloux DG. *Medical toxicology of natural substances*. Hoboken: John Wiley & Sons. 2008. 773-783 p.
17. Yoon K, Jinkwon K, Ok K, Won K. Intoxication by angel's trumpet: case report and literature review. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):553.
18. Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA NL. Plants. In: McGraw Hill Education, editor. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. Tenth edit. New York; 2015. p. 2574–607.
19. Shultes RE illus. Smith EW.. *A Golden Guide. Hallucinogenic plants*. Vol. 162, Gold Press. New York: Golden Press; 1976.
20. Hofmann A, Shultes RE. *Plantas de los dioses*. México DF: Fondo de cultura; 1982. 197 p.
21. Brierley DI, Davidson C. Developments in Harmine Pharmacology — Implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2012 Dec;39(2):263–72. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584612001364>
22. Cunningham N. Hallucinogenic plants of abuse. *EMA - Emerg Med Australas*. 2008;20(2):167–74.
23. Jennifer L. Carey and Kavita M. Babu. Hallucinogens. In: *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 2015. p. 1931–44.
24. Peña Lina, Arroyabe Claudia, Jose Julian Aristizabal UG. *Toxicología Clínica*. Primera Ed. Medellín: CIB (Corporación para Investigaciones Biológicas); 2010.
25. Boyer E, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112-20.
26. Sklerov J, Tevine B, Moore K, King T, Fowler D. A Fatal Intoxication Following the Ingestion of 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine in an Ayahuasca Preparation. *Anal Toxicol*. 2005;29:838-841.

## 9.7 Envenenamiento por hongos

**Ariadna Rodríguez Vargas**

Médica Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Asesor médico Centro de Información de Sustancias Químicas, Emergencias y Medio Ambiente (CISTEMA) ARL SURA

### Generalidades






Los envenenamientos por hongos representan un porcentaje muy bajo dentro de la consulta a la Línea de Información Toxicológica Nacional, e incluso dentro de los servicios de emergencias del país, sin embargo, la instauración de un cuadro de este tipo puede poner en evidencia un problema que comprometa extensiones importantes de poblaciones humanas y animales, así como poner en riesgo la vida de un paciente.

Su clasificación taxonómica se torna un poco compleja, así que la clasificación médica se hace un poco más amigable para la caracterización de un cuadro clínico y su manejo<sup>1,2,3,4,5</sup> De esta manera, la tabla N° 100, resume los diferentes grupos de hongos y las toxinas representativas en cada uno.



**Tabla N° 100. Caracterización de los grupos de hongos de importancia médica**

Grupo	Fotografía	Géneros y especies representativas	Toxina representativa	Tiempo de inicio de síntomas
I: Hongos que contienen ciclopéptidos	 <p><i>Amanita phalloides</i><sup>6</sup>.</p>	<p><i>Amanita phalloides</i>, <i>A. tenuifolia</i>, <i>A. virosa</i> <i>Galerina autumnalis</i>, <i>G. marginata</i>, <i>G. venenata</i> <i>Lepiota josserandi</i>, <i>L. Helveola</i></p>	<p>Ciclopéptidos, amatoxinas (<math>\alpha</math>-amanitina) y falotoxinas</p>	5-24 horas
II: Hongos que contienen giromitrina	 <p><i>Gyromitra esculenta</i><sup>1</sup>.</p>	<p><i>Gyromitra ambigua</i>, <i>G. esculenta</i>, <i>G. Infula</i></p>	<p>Giromitrina (metabolito: monometilhidrazina)</p>	5-10 horas



Grupo	Fotografía	Géneros y especies representativas	Toxina representativa	Tiempo de inicio de síntomas
III: Hongos que contienen muscarina		<i>Clitocybe dealbata</i> , <i>Omphalotus olearius</i> , most <i>Inocybe spp</i>	Muscarina	0,5-2 horas
IV: Hongos que contienen coprina		<i>Coprinus atramentarius</i>	Coprina (metabolito: 1-aminociclopropanol)	0,5-2 horas
V: Hongos que contienen ácido iboténico y muscimol		<i>Amanita gemmata</i> , <i>A. muscaria</i> , <i>A. Pantherina</i>	Ácido iboténico, muscimol	0,5-2 horas
VI: Hongos que contienen psilocibina		<i>Psilocybe caerulipes</i> , <i>P. cubensis</i> , <i>Gymnopilus spectabilis</i> , <i>Psathyrella foenisecii</i>	Psilocibina, psilocina	0,5-1 horas
VII: Hongos que contienen toxinas gastro intestinales		<i>Clitocybe nebularis</i> , <i>Chlorophyllum molybdites</i> , <i>C. esculentum</i> , <i>Lactarius spp</i> , <i>Paxillus involutus</i>	Varios irritantes gastrointestinales	0,5-3 horas

Grupo	Fotografía	Géneros y especies representativas	Toxina representativa	Tiempo de inicio de síntomas
VIII: Hongos que contienen orellanina		<i>Cortinarius orellanus</i> , <i>C. speciosissimus</i> , <i>C. Rainierensis</i>	Orellina, orellanina	> 24 días a semanas
	<i>Cortinarius orellanus</i> <sup>1</sup> .			
IX: Hongos que contienen norleucina alenica		<i>Amanita smithiana</i>	Norleucina alenica	0,5-12 horas
	<i>Amanita smithiana</i> <sup>1</sup> .			
X: Hongos asociados a rabdomiolisis		<i>Tricholoma equestre</i>	Miotoxina no identificada	24-72 horas
	<i>Tricholoma equestre</i> <sup>7</sup>			
XI: Hongos que contienen Ácido acromélico - Eritromelalgia		<i>Clitocybe acromelalga</i> , <i>C. amoenolens</i>	Ácidos acromélicos	24 horas
	<i>Clitocybe amoenolens</i> <sup>8</sup> .			
XII: Ácido polipórico y otros componentes que causan encefalopatía		<i>Pleurocybella porrigens</i>	Desconocidos	1-31 días
		<i>Hapalopilus rutilans</i>	Ácido polipórico	> 12 horas
	<i>Hapalopilus rutilans</i> <sup>9</sup> .			

Grupo	Fotografía	Géneros y especies representativas	Toxina representativa	Tiempo de inicio de síntomas
XIII: Anemia hemolítica con mediación inmune	<p>PAXILO ENROLLADO PAXILLUS INVOLUTUS</p> <p>Catalano: Paxillo enrollado Catalán: Paxillo de marge enrollat Gallego: Oureiro enrollado</p>  <p>Paxillus involutus<sup>5</sup></p>	Paxillus involutus, ? Clitocybe claviceps? Boletus luridus	Respuesta a involutina mediada inmunológicamente	Tras exposición repetida, de 0,5 a 3 horas
XIV: Licoperdonosis	 <p><i>Lycoperdon perlatum</i><sup>1</sup></p>	<i>Lycoperdon perlatum</i> , <i>L. pyriforme</i> , <i>L. Gemmatum</i>	Esporas	Horas

Fuente: Tabla elaborada por la autora y datos tomados de 1-9.

Una vez identificados los grupos y las toxinas más relevantes en cada uno de ellos, se puede hacer un acercamiento al comportamiento clínico de los eventos debidos al envenenamiento por hongos (**Tabla N° 101**).

**Tabla N° 101. Manifestaciones clínicas y abordaje terapéutico de los envenenamientos por hongos**

Grupo	Sitio de toxicidad primaria	Manifestaciones clínicas	Tratamiento
I: Hongos que contienen ciclopéptidos	Hígado	Fase 1: toxicidad gastrointestinal dada por náuseas, vómito y diarrea.  Fase 2: Astenia y adinamia.  Fase 3: Náuseas, vómito y diarrea, ictericia, elevación de transaminasas.	Carbón activado 1g/kg cada 2-4 horas (si el paciente no está vomitando) Corrección hidroelectrolítica Hemoperfusión / Hemodiálisis Penicilina G 1,000,000 Unidades/kg/día intravenosa N-acetilcisteína
II: Hongos que contienen giromitrina	Sistema Nervioso Central	Convulsiones, dolor abdominal, náuseas y vómito, debilidad muscular, falla hepatorenal.	Benzodiazepinas, Piridoxine 70 mg/kg IV

Grupo	Sitio de toxicidad primaria	Manifestaciones clínicas	Tratamiento
III: Hongos que contienen muscarina	Sistema nervioso autónomo	Efectos muscarínicos: salivación, bradicardia, lagrimeo, incontinencia urinaria y fecal, diaforesis.	Atropina 1–2 mg en adultos y 0.02 mg/kg en niños con un mínimo de 0.1 mg
IV: Hongos que contienen coprina	Aldehído deshidrogenasa	Efecto similar al del disulfiram que ocurre con el etanol, náuseas, vómito, taquicardia	Manejo sintomático
V: Hongos que contienen ácido iboténico y muscimol	Sistema Nervioso Central	Efecto GABAérgico, delirio, alucinaciones, mareo, ataxia	Benzodiazepinas durante la fase excitatoria
VI: Hongos que contienen psilocibina	Sistema Nervioso Central	Ataxia, náuseas, vómito, hiperquinesia, alucinaciones	Benzodiazepinas
VII: Hongos que contienen toxinas gastrointestinales	Tracto gastrointestinal	Malestar general, náuseas, vómito y diarrea	Manejo sintomático
VIII: Hongos que contienen orellanina	Renal	Fase 1: Náuseas y vómito Fase 2: Oliguria y falla renal	Hemodiálisis en caso de falla renal
IX: Hongos que contienen norleucina alenica	Renal	Fase 1: Náuseas y vómito Fase 2: Oliguria y falla renal	Hemodiálisis en caso de falla renal
X: Hongos asociados a rabdomiolisis	Músculo (esquelético o cardíaco)	Fatiga, náuseas, debilidad muscular, mialgias, aumento de la CPK, eritema facial, diaforesis, miocarditis	Hemodiálisis en caso de falla renal Bicarbonato de sodio
XI: Hongos que contienen Ácido acromélico - Eritromelalgia	Sistema nervioso periférico	Eritromelalgia parestésica en manos y pies, disestesias, eritema y edema	Manejo sintomático

Grupo	Sitio de toxicidad primaria	Manifestaciones clínicas	Tratamiento
XII: Ácido polipórico y otros componentes que causan encefalopatía	Sistema Nervioso Central	Encefalopatía, convulsiones, mioclonus en pacientes con falla renal crónica	Hemodiálisis
	Tracto gastrointestinal, Sistema Nervioso Central	Náuseas, vómito, dolor abdominal, vértigo, ataxia, somnolencia y encefalopatía	Manejo sintomático
XIII: Anemia hemolítica con mediación inmune	Eritrocitos, riñón	Anemia hemolítica, falla renal aguda	Hemodiálisis
XIV: Licoperdonosis	Pulmonar, tracto gastrointestinal	Tos, sensación de ahogo, fiebre, náuseas y vómito	Corticoides (Ej. Prednisona)

Fuente: Tabla elaborada por la autora y datos tomados de 1-9.

## Referencias

1. Goldfrank L. *Mushrooms*. En L. Nelson, R. Hoffman, N. Lewin, L. Goldfrank, M. Howland, & N. Flomenbaum. New York: McGraw-Hill. 2011.
2. Marcel B. *Guía de campo de los hongos de España y de Europa*. Barcelona: Omega. 2005.
3. Lopez-Martinez R. Introducción Importancia actual de la micología médica en México. *Gac Med Mex* 2008; 144 (2). *Gaceta Médica de México*, 144(2), 121-122. 2008.
4. Benitez-Garcia J, Garcia-Gil D, Brun-Romero F. Intoxicaciones agudas por setas. *Revista Clínica Española*, 2009; 209(11), 542-549.
5. Aspas J. Setas venenosas de los montes universales. *Rehalda*, 2008; 8, 65-84.
6. Persson H. *Mushrooms*. *Medicine*, 2016; 44(2), 116-119.
7. Moukha S, Ferandon C, Beroard E, Guinberteau J, Castandet B, Callac P, Barroso G. A molecular contribution to the assessment of the *Tricholoma equestre* species complex. *Fungal Biology*, 117(2), 145-155. 2013.
8. Şaviuc P, Danel V, Moreau P, Claustre A, Ducluzeau R, Carpentier P. Érythermalgie soudaine : cherchez le champignon ! *La Revue de Médecine Interne*, 2002; 23(4), 394-399.
9. Cofradía Vasca de Micología. Asociación cultural "Baxauri" Kultur elkarte. 2015. Recuperado el 14 de 11 de 2016, de *Hapalopilus rutilans*. Disponible en: <http://www.fichasmicologicas.com/?micos=1&alf=H&art=1101>



**10**

**Enfermedades  
transmitidas por alimentos**





## 10.1 Intoxicación alimentaria

**Marlyb Paloma Sánchez**

*Medica Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Médica Toxicóloga Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos –ERIA- y Plaguicidas  
Instituto Nacional de Salud, Bogotá*

**Myriam del Carmen Gutiérrez**

*Médica Magister en Toxicología  
Universidad Nacional de Colombia  
Profesional de apoyo OPS/OMS  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Consultora FAO Regional / Naciones Unidas*

### Generalidades

Los alimentos que se consumen diariamente contienen gran cantidad de sustancias de forma natural, sin embargo pueden estar presentes también agentes químicos o microorganismos que aparecen si ocurre contaminación en cualquiera de las etapas del proceso, que va de la producción al consumo de alimentos (“enfoque de la granja al tenedor”). Muchas de estas sustancias tienen el potencial de alterar las cualidades nutricionales del alimento y en ocasiones causar efectos adversos en las personas que las consumen, llevando a intoxicación. Las enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los países en vías de desarrollo y un obstáculo importante para el desarrollo socioeconómico en el mundo.

Debido a la importancia de las ETA, en salud pública surgió la iniciativa de la OMS para estimar la carga mundial de enfermedades de transmisión alimentaria y se realizó un informe el cual aporta las primeras estimaciones mundiales de la incidencia y mortalidad de estas enfermedades, y de su carga de morbilidad en términos de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD). Los agentes que se han visto más implicados en este tipo de intoxicación según la OMS-OPS, son las bacterias, virus, toxinas marinas, sustancias químicas, parásitos y toxinas vegetales (**Tabla N° 102**).

En el informe se incluyeron 31 agentes alimentarios causantes de 32 enfermedades. En 2010, estos 31 agentes causaron 600 millones de casos de ETA y 420.000 muertes. Las causas más frecuentes de ETA fueron los agentes etiológicos de enfermedades diarreicas, en particular los norovirus y *Campylobacter* spp. Los agentes etiológicos de ETA diarreicas causaron 230.000 muertes destacando en este aspecto la *Salmonella* entérica no tifoidea, otras causas importantes de muerte por transmisión alimentaria fueron *Salmonella Typhi*, *Taenia solium*, el virus de la hepatitis A y la aflatoxina. La carga mundial de ETA por estos 31 agentes fue de 33 millones de AVAD en 2010.

**Tabla N° 102. Peligros que pueden estar presentes en los alimentos**

Grupo	Peligro
<b>Enfermedad diarreica</b>	
Bacteria	<i>Campylobacter</i> spp., <i>Escherischia coli</i> enterohepática (EPEC), <i>E. coli</i> enterotoxigéico (ETi000EC), <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Virus	Norovirus
Protozoarios intestinales	<i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia</i> spp.
<b>Otras enfermedades infecciosas</b>	
Bacterias	<i>Brucella</i> spp. <i>Salmonella Typhi</i>
Virus	Virus de Hepatitis A
Protozoarios	<i>Toxoplasma gondii</i>
Helmintos	<i>Ascaris</i> spp., <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Echinococcus multilocularis</i>
<b>Sustancias químicas</b>	
Metales	Plomo (Pb), mercurio (Hg), arsénico (As), cadmio (Cd)
Micotoxinas	Aflatoxinas, ocratoxina A, deoxinivalenol (DON), toxinas de <i>Fusarium</i>
Sustancias resultantes del proceso	Acilamida, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), aminas heterocíclicas
<b>Residuos plaguicidas</b>	
<b>Residuos de medicamentos veterinarios</b>	

Fuente: autoras

Dentro de los factores de riesgo que predisponen a la intoxicación alimentaria se encuentran:

- Alimentos crudos o mal cocinados e inadecuadas temperaturas de cocción.
- Almacenamiento de alimentos en sitios húmedos y calientes.
- Ausencia de medidas de higiene como el lavado de manos y la utilización de agua no potable durante la preparación, almacenamiento, ingesta y distribución de alimentos.
- No control de las enfermedades de quienes manipulan los alimentos. Los manipuladores de alimentos pueden ser una fuente importante de microorganismos patógenos. En el caso de los establecimientos, la adecuada higiene de los empleados, tales como el lavado de manos adecuado, es esencial para prevenir la contaminación directa e indirecta de los alimentos, utensilios y otros equipos relacionados con los alimentos.

La persona encargada nunca debe permitir que los empleados enfermos para trabajar en la cocina.

- Contaminación de equipos y materiales utilizados junto a los alimentos. Los utensilios y equipos contaminados pueden dar lugar a la contaminación cruzada de los alimentos. Con el fin de evitar la propagación de agentes patógenos, los utensilios y equipos deberán limpiarse y desinfectarse periódicamente.
- Mantener los alimentos a temperaturas inapropiadas de frío, hasta el 90% de todos los casos de intoxicación alimentaria se producen cuando los alimentos no se mantienen a la temperatura adecuada (los alimentos calientes a 57 ° C o más y los alimentos fríos por debajo de 4 ° C).
- Todos los alimentos que se distribuyen en los restaurantes y establecimientos autorizados deben obtenerse de fuentes aprobadas que cumplan con las leyes y regulaciones aplicables vigentes.

Es importante reconocer cuando se encuentra ante la presencia de una infección o por el contrario ante una intoxicación alimentaria ya que la infección es provocada por el consumo de alimentos contaminados con microorganismos patógenos y el cuadro clínico provocado es en su mayoría de presentación leve y puede estar indicado el uso de antibióticos, a diferencia de **la intoxicación que es causada por el consumo de alimentos contaminados por toxinas producidas por diferentes microorganismos**, por lo cual el uso de antibióticos no está indicado y los cuadros clínicos son de mayor severidad.

**Tabla N° 103. Intoxicación por bacterias**

<b>Organismo</b>	<b>Periodo de incubación</b>	<b>Síntomas y mecanismo de acción</b>	<b>Alimentos</b>
<i>Bacillus cereus</i>	1-6 h (emésis) 8-16 h (diarrea)	Vómito y diarrea. Toxina: intestino y/o alimento.	Alimentos cocidos. Arroz frito, verduras y carnes.
<i>Campylobacter jejuni</i>	1-8 d	Diarrea con sangre. Fiebre. Invasión directa de mucosa intestinal.	Agua, leche, aves o mariscos.
<i>Clostridium perfringens</i>	6-16 h	Cólicos y diarrea profusa. Estimulación adeniliclasas por toxina producida en intestino.	Salsas de res, pavo o pollo, carne mal cocinada y alimentos con heces.
<i>Listeria monocytogenes</i>	9-32 h	Diarrea y síntomas sistémicos. Invasión bacteriana directa.	Leche y quesos.
<i>Salmonella</i> sp	12-36 h	Diarrea y cólicos. Invasión bacteriana.	Carnes crudas, huevos, embutidos.
<i>Shigella</i> sp	1-7 d	Diarrea, fiebre, microabscesos pared ileón. Entero-endotoxinas intestinales.	Agua, leche, helados, langostinos, huevos y harinas.

Organismo	Periodo de incubación	Síntomas y mecanismo de acción	Alimentos
<i>E. coli. enterotoxigénica</i>	12-72 h	Diarrea y vómito. Toxina producida en intestino. Diarrea del viajero.	Pasteles de crema, puré de papas, lechuga, pescado a la crema.
<i>E. coli. enteroinvasiva</i>	24-72 h	Diarrea. Invasión directa en mucosa del colon.	Agua, empanada, verduras crudas.
<i>E. coli</i> 0157 enterohemorrágica	1-8 d	Diarrea y síntomas sistémicos, SHU. Ingestión de toxina preformada.	Carne cruda, salami, leche no pasteurizada.
<i>Staphylococcus aureus</i>	1-6 h	Vómito diarrea. Toxina preformada en comida.	Personas, vacas, piel de aves, salsas, papas, etc.
<i>Yersinia enterocolítica</i>	3-7 d	Fiebre, dolor abdominal y diarrea. Invasión directa bacteriana.	Agua, leche, carnes de cerdo.
<i>Vibrio parahemolyticus</i>	8-30 h	Vómito y diarrea. Invasión directa y/o formación toxina en intestino.	Alimentos de mar.
<i>Clostridium botulinum</i>	12-36 h	Fatiga, diplopía, odinofagia y parálisis flácida, falla respiratoria. Toxina preformada en comida.	Verduras, carnes y pescados enlatados.

Tabla modificada, de: Olson K.R. Poisoning & Drug Overdose. Fourth Edition. Mc Graw Hill. United States of America, 2004.

## Mecanismos de acción

La intoxicación por alimentos se puede producir por invasión directa de microorganismos en la mucosa intestinal o por la producción de toxinas preformadas en los alimentos o en el intestino después de ingerir el agente patógeno.

- Cuando los microorganismos producen la toxina en el alimento antes de que este sea consumido generalmente ocurre el inicio rápido de los síntomas (6 a 12 horas). Ejemplos de esto son *Staphylococcus aureus*, toxina emética de *Bacillus cereus* y botulismo.
- Cuando los microorganismos producen la toxina una vez que han sido ingeridos. La presentación de los síntomas suele tomar más tiempo (aproximadamente 24 horas o más), causan diarrea que puede ser acuosa (por ejemplo, *Vibrio cholerae* o *Escherichia coli* enterotoxigénica) o diarrea con sangre (por ejemplo, *E. coli* enteroinvasiva).
- Los microorganismos que causan daño en la superficie de las células epiteliales o invaden la barrera intestinal, pueden producir un amplio espectro de presentaciones clínicas como diarrea acuosa (por ejemplo, *Cryptosporidium parvum*, virus entéricos) diarrea inflamatoria (por ejem-

plo, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*) o enfermedad sistémica (por ejemplo, *L. monocytogenes*).

## Dosis tóxica

La dosis tóxica depende del tipo de agente etiológico o toxina, de su concentración en la comida ingerida y de los factores de susceptibilidad del huésped como la edad, enfermedades concomitantes o trastornos de anafilácticos.

## Diagnóstico

La mayoría de los médicos consideran una enfermedad transmitida por los alimentos cuando un paciente se presenta con síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y fiebre. Sin embargo, los pacientes con enfermedades transmitidas por los alimentos pueden presentar inicialmente síntomas neurológicos (por ejemplo, dolores de cabeza, parálisis u hormigueo), hepatitis e insuficiencia renal.

Debido a que en las ETA son comunes y los síntomas de presentación pueden ser variables, es importante desarrollar un diagnóstico clínico consistente y un enfoque terapéutico para estos pacientes. Las posibles consecuencias para la salud pública en casos de sospecha de ETA también deben ser tenidas en cuenta, por ejemplo, cuando pueda desencadenarse un brote o epidemia.

Con tantos agentes conocidos capaces de ser transmitidos a través del consumo de alimentos contaminados, no existen algoritmos simples para diagnosticar una ETA. Sin embargo, hay algunos factores clave que pueden direccionar hacia el diagnóstico correcto. Mediante estas tres preguntas:

- ¿Cuáles son las causas probables de la ETA?
- ¿Cómo el curso del tiempo y los tipos de síntomas pueden servir como pistas?
- ¿Cómo puede ayudar la historia del consumo de alimentos para enfocar el diagnóstico?

Finalmente, para establecer la etiología de la ETA se debe tener en cuenta la combinación del cuadro clínico presentado, las características de la anamnesis alimentaria, y el mecanismo patogénico que parece estar implicado.

## Anamnesis alimentaria

Es importante determinar lo que el paciente ha consumido en la semana previa a la aparición de los síntomas, una ventana mayor de exposición puede ser

requerida en el caso por ejemplo de sospecha de hepatitis por virus de la hepatitis A. Se deben tener en cuenta los tipos de alimentos que frecuentemente se han asociado con ETA y el intervalo de tiempo entre a exposición a estos alimentos sospechosos y la aparición de los síntomas.

## Manifestaciones clínicas

Los pacientes pueden presentar manifestaciones locales y/o sistémicas. Las manifestaciones locales se presentan la mayoría de veces como un cuadro gastrointestinal dado por diarrea enteriforme y disenteriforme según el agente patógeno involucrado, asociado a vómito, fiebre y dolor abdominal tipo cólico, en casos severos los pacientes presentan deshidratación y trastornos electrolíticos que pueden llevarlos a la muerte. En algunos casos no se observan síntomas gastrointestinales, como por ejemplo en el botulismo y en intoxicaciones por toxinas marinas puede presentarse parálisis y a infección por virus de la hepatitis A y E puede generar meningitis.

**Tabla N° 104. Manifestaciones clínicas que no son gastrointestinales**

Manifestaciones	Agente etiológico	Periodo de incubación	Fuentes probables
Síntomas neurológicos	<i>C. botulinum</i> (botulismo)	12 a 72 h	Enlatados, pescados fermentados, aceites con hierbas, ajo en botella, alimentos que se mantienen calientes por largos periodos de tiempo.
	Ciguatera	2 a 6 horas	Peces grandes de arrecife.
	Escombrados	1 minuto a 3horas	Algunos peces como el atún.
Sistémicas	<i>L. monocytogenes</i> (listeriosis)	2 a 6 semanas	Productos cárnicos listos para el consumo, leche y productos lácteos sin pasteurizar.
	<i>V. vulnificus</i>	1 a 7 días	mariscos
Hepatitis	Virus de la hepatitis A	15 a 50 días	Mariscos, alimentos preparados contaminados.

Modificado de Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of food borne illness, a primer for physicians. MMWR Recomm Rep 2001; 50(RR2):1.

Para simplificar la aproximación diagnóstica, algunos síntomas mayores o más relevantes dentro del cuadro clínico serán presentados en el contexto del agente etiológico microbiano más probable:

**Tabla N° 105. Principales síntomas y el agente etiológico más probable**

Síntoma	Microorganismo probable	Periodo de incubación	Fuente probable
Vómito	<i>S. aureus</i>	1 a 6 horas	Alimentos preparados, huevos, ensaladas, lácteos, carne.
	<i>B. cereus</i>	1 a 6 horas	Arroz y carne.
	Norovirus	24 a 48 horas	Mariscos, alimentos preparados, ensaladas, sandwiches y frutas.
Diarrea acuosa	<i>C. perfringens</i>	8 a 16 horas	Carne, pollo, salsas.
	<i>E. coli</i> enterotoxigénica	1 a 3 días	Comida o agua contaminada con materia fecal.
	Virus entéricos	10 a 72 horas	Comida o agua contaminada con materia fecal.
	<i>C. parvum</i>	2 a 28 días	Vegetales, frutas, leche cruda, agua.
Diarrea inflamatoria	<i>C. cayetanensis</i>	1 a 11 días	Bayas importadas, perejil.
	<i>Campylobacter</i> spp	2 a 5 días	Pollo, leche sin pasteurizar, agua.
	<i>Salmonella</i> no tifoidea	1 a 3 días	Huevos, pollo, carne, leche sin pasteurizar, jugos.
	<i>E. coli</i> productora de toxina shigui	1 a 8 días	Carne molida, leche sin pasteurizar, jugos, vegetales crudos, agua.
	<i>Shigella</i> spp	1 a 3 días	Comida o agua contaminada con materia fecal.
	<i>V. parahemolyticus</i>	2 a 48 horas	Comida de mar cruda.

Modificado de Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of food borne illness, a primer for physicians. MMWR Recomm Rep 2001; 50:(RR2):1.

Dependiendo del agente patógeno que provoque la intoxicación se pueden presentar diferentes cuadros clínicos que pueden ser caracterizados como los que se encuentran a continuación:

- *coli* O157:H7 y *Shigella* sp.: estas bacterias pueden causar colitis hemorrágica aguda que se complica con el síndrome hemolítico urémico, que se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, especialmente en niños o en adultos inmunocomprometidos que puede llevar a la muerte sin tratamiento oportuno.

- *Listeriosis*: puede causar meningitis en neonatos y pacientes inmunocomprometidos. Durante el embarazo puede producir una infección severa intrauterina que conlleva a sepsis neonatal e incluso muerte fetal.
- *Campilobacter jejuni*: se ha asociado como agente causal del síndrome de Guillan-Barré y artritis reactiva, dos semanas después de las manifestaciones gastrointestinales.
- *Clostridium botulinum*: este agente produce toxinas tipo A y B que se absorben a nivel intestinal y se unen irreversiblemente a receptores presinápticos neuronales, impidiendo la liberación de acetilcolina en las uniones neuromusculares, produciendo parálisis muscular y muerte por falla respiratoria.
- Pescados y mariscos: en la siguiente tabla aparecen las principales toxinas por pescados y mariscos y su respectiva sintomatología.

**Tabla N° 106. Toxinas de pescados y mariscos**

Tipo	Incubación	Especies	Síntomas
Ciguatera	1 – 6h.	Barracuda	Gastroenteritis, parestesias, mialgias, debilidad muscular.
Toxina de Escómbridos	Minutos a horas	Atún, bonita, caballa	Gastroenteritis, rash cutáneo, urticaria, disnea.
Neurotoxinas de mariscos	Minutos a 3h.	Bivalvo, conchas.	Gastroenteritis, ataxia, parestesias, convulsiones.
Toxina paralítica de mariscos	Dentro de 30min.	Bivalvo, Cola roja.	Gastroenteritis, parestesias, ataxia, parálisis respiratoria.
Toxina de Tetraodóntidos	Dentro de 30 – 40min.	Pez globo, puercoespín.	Vómito, parestesias, clonus, diaforesis, debilidad muscular, parálisis respiratoria.

Tomado de: Olson K.R. Poisoning & Drug Overdose. Fourth Edition. Mc Graw Hill. United States of America, 2004.

## Laboratorio

La mayoría de cuadros clínicos que se presentan en la intoxicación alimentaria son autolimitados lo que restringe el estudio del agente etiológico de esta. En general se recomienda solicitar estudios de laboratorio en búsqueda de este agente patógeno en los siguientes casos<sup>55</sup>:

- Diarrea disenteriforme o diarrea prolongada por más de 5 días.
- Vómito prolongado.
- Fiebre mayor de 39 C. sostenida.
- Compromiso neurológico como debilidad muscular, parestesias, convulsiones y alteración del estado de conciencia.
- Paciente inmunocomprometido.



En general se recomienda realizar coproscópico para descartar o confirmar el origen inflamatorio de la diarrea y realizar coprocultivos seriados con énfasis en *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*.

Otros paraclínicos que pueden ser útiles dependiendo del estado clínico del paciente son: hemograma, electrolitos, glucosa, BUN y creatinina.

Si se sospecha **un síndrome hemolítico urémico** se debe solicitar:

- Hemograma donde se evidencia leucocitosis, trombocitopenia y anemia.
- Frotis de sangre periférica que puede mostrar los esquistocitos, las células de Burr, y células diana.
- Reticulocitos elevados.
- Coombs negativo; cultivo de heces en Agar **SAMC** (Agar con sorbitol en vez de lactosa).
- Bilirrubinas: elevadas a expensas de la indirecta.
- Transaminasas: pueden estar elevadas.
- Parcial de orina: se evidencia hematuria y proteinuria.

En presencia de **salmonelosis** se indica la toma de cuadro hemático que revelará el 25% de los pacientes leucopenia con neutropenia. Se puede realizar la prueba de Wydal que consiste en la medición de anticuerpos aglutinantes ante los antígenos O, H, comúnmente conocidos como antígenos febriles. Esta prueba ha entrado en desuso dado su baja especificidad y alto índice de falsos positivos.

Si se sospecha **botulismo** se puede solicitar:

- Niveles específicos: el diagnóstico se confirma por la determinación de la toxina en suero. Este análisis toma más de 24h, por lo que su interés es desde el punto de vista la salud pública para confirmar el caso.
- Otros paraclínicos que pueden ser útiles: electrolitos, glicemia, gases arteriales, electrocardiograma y análisis de LCR si se sospecha neuroinfección.

En el caso de infección por consumo de pescado o mariscos:

- El diagnóstico depende de la historia de ingestión y se reconoce con mayor facilidad si varias personas presentan síntomas posteriores al consumo de estos alimentos.
- Generalmente no hay disponibles niveles específicos.
- Otros paraclínicos que pueden ser útiles incluyen: electrolitos, glucosa, BUN, creatinina, gases arteriales y electrocardiograma.

## Tratamiento

1. Rehidratación vía oral o con líquidos endovenosos tipo cristaloides dependiendo del grado de deshidratación que presente el paciente.
2. No se recomienda el uso de antidiarreicos.
3. Se recomiendan los antieméticos únicamente en caso de vómito prolongado y persistente.
4. Antibióticos: su utilización es discutida, debido a que la mayoría de las intoxicaciones alimentarias se autolimitan en pocos días. Se ha indicado el uso empírico de antibióticos en diarrea disenteriforme como ciprofloxacina a dosis de 500 mg cada 12 horas por 5 días. En infecciones por shigelosis, amebiasis y giardiasis también se ha recomendado el uso de antibióticos como trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina y metronidazol, respectivamente. No se recomienda su uso en infecciones virales y en el síndrome hemolítico urémico.
5. En mujeres embarazadas diagnosticadas con listeriosis se recomienda el uso de ampicilina, si la paciente es alérgica a la penicilina se puede administrar trimetoprim-sulfaetoxazol después del primer trimestre, ya que este antimicrobiano puede interferir con el metabolismo del ácido fólico y también se debe evitar su uso durante el último mes de embarazo para prevenir la aparición de kernícterus en el feto. En los casos en los que esté contraindicado el uso de ampicilina o trimetoprim-sulfaetoxazol se puede administrar vancomicina.
6. En caso de intoxicación por pescados y mariscos se recomienda lavado gástrico con solución salina mínimo 3000 cc y la administración de carbón activado.
7. Cuando la intoxicación es provocada por la toxina de escombrados una familia de peces como el atún, usualmente se resuelve en 12 a 48 horas y no deja secuelas. Sin embargo, los pacientes ancianos y los individuos con enfermedad pulmonar pueden tener un curso más insidioso. Aunque muy infrecuente puede presentarse obstrucción y edema de las vías respiratorias superiores, hipotensión o broncoespasmo, los pacientes con estos hallazgos requieren tratamiento como shock anafiláctico. Los pacientes sin dificultad respiratoria o hipotensión, pero con sintomatología significativa dada por enrojecimiento, ardor, erupción cutánea, prurito o edema perioral pueden requerir manejo con antihistamínicos H1 (difenhidramina o hidroxizina) o H2 (ranitidina o cimetidina). La administración parenteral es apropiada para pacientes con síntomas moderados a graves, los pacientes con síntomas más leves pueden recibir antihistamínicos orales.
8. Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

## Prevención

Una vez se realiza el diagnóstico clínico de una ETA el médico es responsable del paciente y también de las demás personas de la comunidad, ya que estas enfermedades tienen el potencial de ser un brote o una epidemia si no se controlan de forma adecuada y oportuna.

Las ETA y los brotes de ETA deben ser notificados al SIVIGILA con el objetivo de contribuir a la vigilancia epidemiológica de los eventos de interés en salud pública y adicionalmente para alertar a las autoridades sanitarias que deben tomar las medidas necesarias en salud pública.

El paciente infectado debe ser educado para evitar que se siga transmitiendo la infección en su medio, ya sea en el hogar, en el trabajo o en otros lugares en los que el individuo desarrolle sus actividades cotidianas y se debe instruir en la importancia del lavado de manos. Algunos pacientes se pueden considerar de alto riesgo dependiendo del tipo de ETA, esos pacientes susceptibles deben ser educados para evitar los alimentos que tienen un mayor riesgo de presentar contaminación y se deben explicar además el concepto de contaminación cruzada, algunos ejemplos son las personas en los extremos de la vida, pacientes inmunocomprometidos y mujeres embarazadas en el caso de *L. monocytogenes*.

## Referencias

- Acheson WK. Differential diagnosis of microbial foodborne disease. In: UpToDate. Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado en octubre, 2016.)
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Top 5 CDC risk factors contributing to foodborne illness. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2012.
- Gelfand MS. Treatment, prognosis, and prevention of *Listeria monocytogenes* infection. In: UpToDate. Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado en octubre, 2016.)
- Marcus EN. Scombroid (histamine) poisoning. In: UpToDate. Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado en octubre, 2016.)
- WHO (World Health Organization). Foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015. Ginebra: Publications of the World Health Organization; 2015.

## 10.2 Ciguatera

### **Manuel José Martínez Orozco**

*Médico Magister en Toxicología, Universidad Nacional de Colombia  
Médico Toxicólogo y Forense del Centro Regulador de Urgencias,  
Emergencias y Desastres (CRUED) Cartagena, Colombia  
Docente Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.*

### **Álvaro Cruz Quintero**

*Médico Toxicólogo y de Urgencias Universidad Nacional de Colombia  
Coordinador del Centro Regulador de Urgencias, Emergencias y  
Desastres (CRUED). Cartagena, Colombia.  
Docente Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Colombia.*

## Generalidades

La ciguatera es un tipo de intoxicación alimentaria o enfermedad de transmisión alimentaria (ETA), producida por la ingesta de peces que contienen ciguatoxinas (CTXs), constituidas por poliéteres liposolubles producidas por microorganismos protistas flagelados que viven en los arrecifes de coral. Es una patología considerada a nivel mundial como un problema de salud pública<sup>1,2</sup>.

La acumulación de ciguatoxinas en los peces se produce por transmisión dentro de la cadena alimenticia, en donde las especies depredadoras mayores consumen peces pequeños herbívoros quienes a la vez han ingerido algas y dinoflagelados<sup>2</sup>.

Existen alrededor de 2.000 especies conocidas de dinoflagelados, pero solo 60 de ellas producen potentes toxinas citolíticas, hepatotóxicas o neurotóxicas peligrosas para los seres humanos y otros organismos, la aparición de estas toxinas está asociada con la proliferación de microalgas dañinas comúnmente denominada mareas rojas<sup>2,22</sup>.

Se estima que la prevalencia de ciguatera en regiones endémicas es menor al 0,1% de la población continental, mientras que en poblaciones isleñas del Pacífico sur y del Caribe la prevalencia puede ser mayor del 50%. En los últimos años la población no endémica también se encuentra en riesgo debido al incremento en la exportación de pescado de las regiones endémicas a otras regiones del mundo<sup>3</sup>. En las Islas de San Andrés y la costa caribe de Colombia se han descrito brotes de intoxicación después de ingesta de peces capturados en pesca deportiva. Es importante la notificación por parte del personal de salud de estos eventos para alimentar los boletines epidemiológicos y así lograr que se disponga de datos más precisos en los diferentes países de América.

## Toxicocinética

Las ciguatoxinas son liposolubles, la ingesta de pescado es la forma de exposición más frecuente, se absorben rápida y completamente en el tracto intestinal, se cree que la exposición cutánea y por mucosas es la causa del adormecimiento de las manos durante el lavado del pescado afectado y de la sensación pruriginosa de la cavidad oral y disfagia después de su ingesta. Las toxinas pasan a la sangre unidas a la albúmina sérica, donde se han detectado hasta 22 semanas después del consumo. Pueden ser secretadas durante la lactancia materna, atraviesan la barrera placentaria y pueden causar daño fetal. Igualmente se ha descrito transmisión sexual de la ciguatera de mujer a hombre (dolor en el pene después del intercurso sexual) y viceversa (dolor pélvico y abdominal). La presencia de disuria sugiere excreción de la ciguatoxina por este medio. Las toxinas se acumulan en el tejido adiposo, cuando se produce la lipólisis al bajar de peso o durante el ejercicio se pueden liberar toxinas y reactivar la sintomatología clínica, la mayor ruta de eliminación es la vía biliar y fecal<sup>4,5</sup>.

## Mecanismo de acción

Las CTXs se unen en el sitio 5 de los canales de sodio dependientes de voltaje, causando apertura en reposo e incremento en el flujo del Na<sup>+</sup> al espacio intracelular, con despolarización de las células y la aparición de potenciales de acción espontáneos en células excitables, produciéndose una alteración de los mecanismos bioenergéticos, edema mitocondrial y celular con formación de vesículas en las superficies celulares<sup>4,5-7</sup>.

Investigaciones experimentales<sup>6</sup> en ranas han demostrado que la ciguatoxina del Caribe (C-CTX-1) después de una hora de exposición produce despolarización de la membrana muscular y potenciales de acción repetitivos, aún en medios libres de Ca<sup>++</sup>. Igualmente se produce aumento en la liberación de acetilcolina y edema de las terminales nerviosas, reversibles con manitol hiperosmótico.

Las disfunciones observadas en la placa neuromuscular, por las alteraciones en la regulación de los canales de Na<sup>+</sup> e inhibición de los canales de K<sup>+</sup>, son las responsables de los síntomas músculo esqueléticos observados en la toxicidad por ciguatera. Se cree que los efectos cardiovasculares de las CTXs se deben al ingreso abundante del ion Na disparando la contracción muscular y la fuerza de contracción del músculo cardíaco, la ciguatoxina induce un mecanismo similar con el transporte de Ca<sup>++</sup> a la célula intestinal epitelial causando incremento de calcio intracelular produciendo aumento en la secreción de líquidos intestinales, lo que explica la diarrea<sup>5</sup>.

## Manifestaciones clínicas

En intoxicaciones severas la sintomatología se presenta generalmente a los 30 minutos después de la exposición alimenticia, en casos moderados hasta 24 horas, siendo excepcional a las 48 horas. Se han descrito más de 30 manifestaciones clínicas, las gastrointestinales se presentan en la fase inicial de la enfermedad, con dolor abdominal, náuseas, sialorrea, vómitos y diarrea que pueden conllevar a la deshidratación y shock, con duración de pocos días.

En algunas ocasiones se acompañan de síntomas neurológicos como parestesias de labios, manos y pies, alteración de la percepción de la temperatura (disestesias) e incremento de la nocipercepción, hallazgos que pueden tardar semanas en desaparecer, también se ha descrito disfunción cerebelar transitoria, prurito localizado intenso (>70%), fatiga (> 90%), dolores musculares (>90%), dolores articulares (>70%), dolores de dientes (>30%) y alteraciones en el estado de ánimo con depresión y ansiedad en el 50% de los casos. La intoxicación severa puede incluir síntomas cardiovasculares como bradicardia, hipo o hipertensión arterial, dificultad respiratoria y parálisis, pero las muertes son poco comunes<sup>7-14</sup>.

Menos del 2% de los pacientes desarrollan posteriormente reacciones adversas a ciertos alimentos (pescado, pollo, cerdo, cacahuets). Con el consumo de alcohol el 20% pueden experimentar los síntomas originales.

Se han descrito casos<sup>15,16,17</sup> e transmisión materno fetal a través de la lactancia. Las CTXs atraviesan la membrana placentaria, pero no se ha reportado teratogenicidad<sup>18</sup>, algunos autores han considerado la advertencia del riesgo fetal de parálisis facial temporal<sup>19</sup>.

En general los síntomas desaparecen en semanas a meses, sin embargo, en un 5% de casos pueden persistir por años.

## Diagnóstico

El síndrome clínico es variable, depende del tipo, cantidad de toxina presente en el alimento y la susceptibilidad individual. Para el diagnóstico se requiere el antecedente de consumo de pescado y el posterior desarrollo de la sintomatología. Se puede solicitar hemograma, glicemia, parcial de orina, pruebas de función renal y electrolitos. En casos severos el TAC cerebral permite evaluar la severidad de edema cerebral. Aún no es posible realizar pruebas analíticas en tejidos o secreciones humanas para detección de ciguatoxinas. En caso de existir muestra del pez ingerido, debe ser recolectada en bolsa de plástico limpia y mantenida en refrigeración para la detección mediante inmunoensayo de la ciguatoxina.

## Diagnóstico diferencial

Escombroidosis, intoxicación parálitica por crustáceos, intoxicación neurotóxica por crustáceos, intoxicación diarreica por crustáceos, intoxicación amnésica por crustáceos, intoxicación por pez globo (tetrodotoxina).

## Tratamiento

Existe consenso que el tratamiento es sintomático y de soporte, tal como sigue<sup>3,4,7,8,15,20,21</sup>:

- Hidratar los suficiente por vía oral, si hay intolerancia oral utilizar la vía venosa según necesidad.
- Descontaminación del tracto gastrointestinal con carbón activado, en la primera hora de ingestión de la toxina.
- Manejo de náuseas y vómitos con antiemético (metoclopramida).
- Terapia sintomática del prurito intenso, se recomienda difenhidramina de 25 a 50 mg VO cada ocho horas, mientras persistan los síntomas.
- En caso de mialgias, artralgias y otros dolores tanto en la fase aguda como en la crónica, es útil el acetaminofén.
- Por la similitud entre los síntomas de avitaminosis B y la ciguatera algunos autores recomiendan complejo B (B1, B6 y B12) IV en asociación con gluconato de calcio, por su capacidad de acortar la duración de los síntomas.
- Para los casos de fatiga crónica se utiliza fluoxetina a 20 mg VO al día.
- En presencia de parestesias y otros síntomas neurológicos en fase crónica se puede utilizar amitriptilina 25-50 mg VO/día al acostarse.
- Frente al dolor neuropático severo, disestesias o parestesias en fase crónica, reciente se ha reportado el beneficio del gabapentina.
- En intoxicación severa, manifestada por síntomas neurológicos se utiliza D-manitol, debido a su propiedad diurética osmótica induce el movimiento del líquido intracelular al espacio extracelular, disminuyendo el edema neuronal. Se debe administrar en las primeras 48 horas posteriores a la ingesta del pescado contaminado. El paciente debe estar hidratado adecuadamente, ya que los pacientes con bradicardia y/o hipotensión arterial pueden sufrir falla cardíaca si se le administra manitol. La dosis recomendada de manitol al 20% para pacientes hidratados sin alteraciones cardiovasculares es de 1 gr/kg de peso corporal en infusión durante 30 a 45 minutos. Se puede requerir segunda dosis a las ocho horas. El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas neurológicos agudos y prevenir los síntomas neurológicos crónicos.
- Manejo de convulsiones con benzodiazepinas.

- En caso de alteraciones cardiovasculares con bradicardia, hipotensión arterial severa, arritmias, se puede administrar atropina, soporte inotrópico, incluso se ha reportado uso de marcapaso cardiaco temporal.
- La notificación es obligatoria mediante diligenciamiento la ficha técnica de del protocolo de vigilancia y reporte a las autoridades correspondientes.
- Valoración por Toxicología Clínica para continuar manejo especializado y consideración de otras medidas terapéuticas útiles en situación clínica grave.

## Recomendaciones de seguimiento, tiempo de hospitalización

Pacientes con síntomas gastrointestinales y neurológicos leves pueden ser manejados inicialmente en sala de urgencias y observación al menos por 24 horas en el primer nivel de atención en salud, una vez se produzca la tolerancia a la vía oral, los pacientes pueden ser tratados ambulatoriamente y seguir con controles periódicos en consulta externa de toxicología.

Pacientes con síntomas neurológicos severos con convulsiones, trastornos cerebelosos, dolores neuropáticos intensos o con alteraciones cardiovasculares importante deberán ser hospitalizados, en ocasiones requerirán manejo en UCI para lo cual se pedirá el concurso especializado en medicina intensiva, neurología y cardiología, hasta la mejoría de los signos y síntomas.

## Referencias

1. Arencibia, G. Aspecto de interés sobre la ciguatera en Cuba REDVET. Revista electrónica de Veterinaria. 2009;10(8):467-481.
2. Litaker R, Vandersea M, Faust M, Kibler S, Nau A, Chinain M, Holmes M, Holland W, Chinain M, Holmes, Tester P. Global distribution of ciguatera causing dinoflagellates in the genus Gambierdiscus. Toxicon.2010;56:711-730.
3. Dickey R, Plakas S. Ciguatera: A public health perspective. Toxicon.2001;56:123-136.
4. Lehane L, Richard J, Lewis RJ. Ciguatera: recent advances but the risk remains. International J of Food Microbiology. 2000;61:91-125.
5. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Biotoxinas Marinas. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/007/y5486e/y5486e0q.htm#bm26>
6. Mattei C, Marquais M, Schlumberger S, Molgo J, Vernoux JP, Lewis RJ, Benoit E. Analysis of Caribbean ciguatoxin-1 effects on frog myelinated axons and the neuromuscular junction. Toxicon. 2010;56:759-767
7. De Fouw JC, Van Egmond HP, Speijers GJA. Ciguatera fish poisoning: a review. RIVM Report No.388802021. 2001 Disponible en: [www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/388802021.htm](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/388802021.htm)



8. Rey J. La Ciguatera. University Of Florida, IFAS Extension ENY-741S. Disponible en: <http://edis.ifas.ufl.edu/pdf/IN/IN74700.pdf>
9. Suárez M, Arteaga ME, Méndez JC, Cortés J, Blanco R. Epidemiología de la ciguatera en 16 años de estudio en la provincia de Ciego de Ávila. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2001;39(3):164-171.
10. Senthilkumaran S, Meenakshisundaram R, Andrew D, Michaels AD, Suresh P, Thirumalaikolundusubramanian P. Cardiovascular complications in ciguatera fish poisoning: a wake-up call. *Heart Views.* 2011;12(4):166-168.
11. Gillespie NC, Lewis RJ, Pearn JH, Bourke AT, Holmes MJ, Bourke JB, Shields WJ. Ciguatera in Australia. Occurrence, clinical features, pathophysiology and management. *Med J Aust.* 1986;145(11-12):584-590.
12. Pearn J. Neurology of ciguatera. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* 2001; 70(1):4-8.
13. Sun-Young O, Do-Hyung K, Man-Wook S, Byoung-Soo SH. Reversible cerebellar dysfunction associated with ciguatera fish poisoning. *J of Emergency Medicine.* 2012;43(4):674-676.
14. Marquais M, Sauviat MP. Effect of ciguatoxin on the cardiocirculatory system. *J Soc Biol.* 1999;193(6):495-504.
15. Anderson DM, Reguera B, Pitcher GC, Enevoldsen HO. The IOC International Harmful Algal Bloom Program. *Oceanography.* 2010;23(3):72-85.
16. Arcila H, Mendoza J, González MF, Landy Montero L, Castelo A. Revisión de una enfermedad poco conocida: la ciguatera. *Rev Biomed* 2001; 12:27-34.
17. Glad Blythe, D., de Sylva, D.P. Mother's milk turns toxic following fish feast. *JAMA.* 1990;264(16):2074.
18. Senecal PE, Osterloh JD. Normal fetal outcome after maternal ciguateric toxin exposure in the second trimester. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1991; 29(4):473-478.
19. Fisheries Information Project South Pacific Commission. Ciguatera. Information Bulletin. Numero 1. May. 1991. Disponible en: <http://www.spc.int/DigitalLibrary/Doc/FAME/InfoBull/Ciguatera/1/Ciguatera1.pdf>
20. Palafox, N.A., Buenconsejo-lum, LE. Ciguatera fish poisoning: review of clinical manifestations. *J. toxicol—toxin reviews.* 2001; 20(2):141-160.
21. Kumar-Roiné Sh, Matsui M, Pauillac M, Laurent D. Ciguatera fish poisoning and other seafood intoxication syndromes: A revisit and a review of the existing treatments employed in ciguatera fish poisoning. *The South Pacific J of Natural and Applied Sciences.* 2010; 28:1-26.
22. Gómez, F., Moreira, D., López-García, P. Avances en el estudio de los dinoflagelados (Dinophyceae) con la filogenia molecular. *Hidrobiológica* 2011, 21 (3): 343-364.



# 11

## Manejo de antídotos



## 11.1 Antídotos

### **Hernando Andrés Olaya Acosta**

*Médico y Cirujano. Especialista en Toxicología y Farmacología Clínica  
Toxicólogo Clínico, Clínica del Country - Hospital Infantil Universitario de San José. Bogotá D.C  
Profesor Asistente, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D.C  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana -ATCC  
Miembro de la Asociación Colombiana de Medicina Interna -ACMI*

### **Miguel Antonio Tolosa Rodríguez**

*Médico y Cirujano Especialista en Toxicología Clínica  
Toxicólogo Clínico, Hospital Infantil Universitario de San José. Bogotá D.C  
Profesor Asistente, Fundación Universitaria Ciencia de la Salud - FUCS  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana -ATCC  
Miembro de la Academia Americana de Toxicología Clínica -AACT*

### **Verónica Manosalva Jiménez**

*Médica y Cirujana  
Residente de Toxicología Clínica de la Fundación Universitaria Ciencia de la Salud -FUCS  
Miembro de la Asociación de Toxicología Clínica Colombiana -ATCC*

## Introducción

Según reporte epidemiológico del Sistema de Vigilancia de Eventos en Salud Pública - Sivigila, en el año 2015 se reportaron al sistema 14.477 casos de intoxicación con intencionalidad suicida, siendo el 53.5% intoxicaciones con medicamentos y 34.4% con plaguicidas población<sup>1</sup>. La población más afectada fueron jóvenes entre 15 y 24 años<sup>1</sup>. En ese mismo año, fueron notificados a Sivigila 33.503 casos de intoxicaciones por sustancias químicas (principalmente con medicamentos), lo que representó un aumento del 5.4% de casos respecto al año anterior<sup>(1)</sup>. Por otra parte la Asociación Americana de Centros de Control de Envenenamiento (APCC por sus siglas en inglés) anualmente reporta en promedio 2.400.000 exposiciones a tóxicos en humanos y 1300 muertes relacionadas con intoxicaciones<sup>2</sup>. Sin embargo solo algunos pacientes requieren hospitalización y no a todos se les administra antídoto, debido a que estos se utilizan bajo criterios especiales y no siempre se cuenta con ellos.

La poca disponibilidad de antídotos es un fenómeno mundial que se ha atribuido a costos, dificultades en importación o en fabricación, medicamento disponible en una forma farmacéutica inadecuada para tratamiento de la intoxicación, poco uso de algunos o dificultades regulatorias<sup>3, 4</sup>. Por ejemplo en Inglaterra solo alrededor del 50% de los hospitales tiene disponible los antídotos recomendados para un servicio de urgencias<sup>5</sup>.

En este capítulo se incluye tabla con los antídotos más frecuentemente usados en servicios de urgencias a nivel mundial, infortunadamente algunos de los mencionados no se encuentran disponibles o tienen acceso muy limitado en

Colombia al igual que en otros países de América Latina. La tabla como guía práctica, incluye indicación, dosis, forma de administración, seguimiento clínico, precauciones y eventos adversos frecuentes de cada uno de ellos.

Adicionalmente se debe tener en cuenta que en algunas situaciones es el escenario clínico quien determina la decisión no solo del uso de un antídoto, sino que también su vía de administración y el cálculo de la dosis. La indicación puede ser variable dependiendo del tóxico y del momento clínico de la administración.

Se recomienda que ante cualquier sospecha de intoxicación o envenenamiento, siempre se cuente con el apoyo de líneas de toxicología y de centros hospitalarios que cuenten con toxicólogos clínicos.

Definiciones a tener en cuenta:

- **Agonista:** molécula o fármaco que se une al receptor y activa señalización intracelular<sup>6</sup>.
- **Antagonista:** molécula o fármaco que se une al receptor, pero no desencadena la generación de una señal<sup>6</sup>.
- **Antídoto:** agente que aumenta la dosis letal media de una toxina o simplemente un agente que invierte o neutraliza un veneno<sup>7</sup>.
- **Quelante:** del latín *chela* o garra, molécula con la propiedad de unirse con el metal y formar complejos atóxicos que facilitan la excreción del organismo<sup>8</sup>.

### **Antídotos seleccionados para manejo de urgencias**

<b>Ácido Folinico (Leucovorina)</b>	
Presentación disponible	Se conoce como leucovorina - Leucovorin calcium – Folinato Calcico. Ampolla de 50 mg/5mL.
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobredosis de metotrexato (MTX) u otro inhibidor de la dihidrofolato reductasa.</li> <li>- Intoxicación por metanol, formaldehído.</li> <li>- Intoxicación por antagonistas del ácido fólico (trimetoprim-sulfametoxazol, pirimetamina)<sup>7</sup>.</li> <li>- Mejorar la eliminación del arsénico (As)<sup>9</sup>.</li> </ul>
Mecanismo de acción	Agonista competitivo del MTX <sup>9</sup> . Favorece la eliminación de ácido fórmico <sup>9,10</sup> .

### Ácido Folinico (Leucovorina)

Dosis recomendadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso de Metotrexate: 10 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 6 horas hasta niveles séricos de metotrexate &lt; 1x10<sup>-8</sup> moles/litro<sup>9, 11, 12</sup>. Si a las 24 horas la creatinina sérica se encuentra 50% por encima de la línea base o los niveles de metotrexate son &gt;5x10<sup>-6</sup>M o si a las 48 horas el nivel de metotrexate es &gt; 9x10<sup>-7</sup> M, se recomienda incrementar dosis a 100 mg/m<sup>2</sup> endovenoso cada 3 horas hasta lograr niveles séricos de metotrexate &lt; 1x10<sup>-8</sup> moles/litro<sup>11, 12</sup>.</li> <li>- En caso de metanol: se administra infusión de 30 minutos a dosis 1 mg/kg hasta un máximo de 50 mg por dosis administrada cada 4-6 horas durante 24 hrs<sup>10</sup>. Se recomienda administrar en 15-30 minutos y no más rápida de 160 mg/min dado que el medicamento tiene alto contenido de calcio<sup>9</sup>.</li> </ul>
Efectos adversos	Síntomas gastrointestinales, convulsiones (poco frecuentes), reacciones anafilácticas <sup>9, 11, 12</sup> .
Contraindicación	Anemia perniciosa u otra anemia megaloblástica secundaria a la deficiencia de la vitamina B12 <sup>11, 12</sup> .
Compatibilidad	Dextrosa en agua destilada al 5% y 10%, lactato de Ringer <sup>11, 12</sup> .
Interacciones farmacológicas	Disminuye concentración de fenobarbital, fenitoína y trimetoprim sulfametoxazol <sup>11, 12</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	En caso de eliminación retardada temprana de metotrexate o evidencia de falla renal aguda administrar 150 mg/m <sup>2</sup> cada 3 horas hasta que niveles de metotrexate sean <1µmol/L <sup>9</sup> .
Observaciones	Categoría C en el embarazo. No se ha podido descartar riesgos durante la lactancia <sup>11, 12</sup> .

### Anticuerpos FAB antidigital

Presentación disponible	Polvo liofilizado 40 mg.
Indicaciones	<p>Intoxicación por medicamentos y sustancias de tipo glucósidos cardiacos y digitálicos en las siguientes situaciones<sup>13-15</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arritmias potencialmente fatales (Mobitz II), bradicardia sintomática progresiva con o sin bloqueo cardiaco.</li> <li>- Hiperpotasemia grave (&gt; 6 meq/Lt) que contribuya a trastornos del ritmo o de la conducción y que no responda a medidas convencionales.</li> <li>- Alteración del estado de conciencia o falla renal.</li> </ul>
Mecanismo de acción	Se unen a la digoxina impidiendo su mecanismo tóxico <sup>13, 16</sup> .
Dosis recomendadas	La dosis óptima para manejo de intoxicación por digoxina no se ha establecido aún <sup>13-15</sup> . Se debe administrar durante al menos 30 minutos por vía intravenosa, pero en caso de compromiso clínico grave se puede administrar en bolo <sup>16</sup> . Recientemente se ha utilizado 40 mg (1 vial) para manejo de intoxicación crónica y 80 mg para intoxicación aguda <sup>13</sup> , 14 los cuales pueden repetirse en 60 minutos si la respuesta clínica es inadecuada o antes si hay un deterioro clínico <sup>13, 14</sup> . Por otra parte, otro esquema de dosificación utilizado para manejo de toxicidad aguda depende de tres circunstancias <sup>15</sup> .

### Anticuerpos FAB antidigital

Dosis recomendadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si la dosis del glucósido cardiaco es conocida pero la concentración sérica es desconocida: número de viales a aplicar = (dosis total ingerida en mg) X (biodisponibilidad estimada). La biodisponibilidad estimada es 1 si el glucosido cardiaco fue administrado por vía intravenosa o 0.8 si el glucósido cardiaco fue administrado de forma oral <sup>15</sup>.</li> <li>- Si la concentración sérica del digitálico es conocida se debe hacer la respectiva formula según sea intoxicación con digoxina o con digitoxina. Para digoxina es: número de viales a aplicar = ((concentración sérica de digoxina en ng/ml) X peso corporal total) / 100). Para digitoxina es: número de viales a aplicar = ((concentración sérica de digoxina en ng/ml) X peso corporal total) / 1000) <sup>15</sup>.</li> <li>- Si la dosis del digitálico y la concentración sérica son desconocidas se deben aplicar 10 viales en el caso de adultos y 5 viales en el caso de niños. Si a los 30 minutos no hay respuesta adecuada se debe repetir dosis <sup>15</sup>.</li> </ul>
Efectos adversos	Deterioro el gasto cardiaco e hiperpotasemia <sup>16</sup> .
Contraindicación	Presencia de alergia a gammaglobulinas de oveja y administración de calcio exógeno como contraindicación relativa <sup>15</sup> .
Compatibilidad	Solución salina normal <sup>17</sup> .
Interacciones farmacológicas	Sin interacciones farmacológicas clínicamente significativas <sup>13, 17</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	No hay que ajustar las dosis a función renal, sin embargo utilizar con precaución por su eliminación.
Observaciones	La ausencia de reacciones anafilácticas iniciales no excluye la posibilidad de aparición de la enfermedad del suero hasta 15 días después del manejo <sup>14, 16, 17</sup> . Monitorizar niveles de potasio después de la administración de los anticuerpos e iniciar reposición en caso de ser necesario <sup>14, 16, 17</sup> .

### Atropina

Presentaciones disponibles	Ampolla de 1mg/mL.
Indicaciones	Pacientes con intoxicación con inhibidores de colinesterasa (insecticidas organofosforados y carbamatos, gases de guerra, medicamentos de tipo carbamato) que presenten los siguientes síntomas potencialmente mortales: sialorrea profusa, broncorrea, broncoespasmo, edema pulmonar, bradicardia e hipotensión <sup>18-20</sup> .
Mecanismo de acción	Antagonista competitivo de receptores muscarínicos de acetilcolina <sup>20</sup> .
Dosis recomendadas	Dosis inicial de 1-2 mg de atropina intravenosa de forma rápida (en bolo por vena periférica), luego cada 5 minutos aplicar el doble de la dosis anterior hasta control de síntomas potencialmente mortales. En intoxicación grave se puede iniciar esquema con dosis de 3 a 5 mg intravenosos directos e ir duplicando dosis cada 5 minutos hasta control de síntomas <sup>18, 19</sup> .



### Atropina

Dosis recomendadas	Niños: bolo I.V. de 0.02 mg/kg, repetir cada 5 minutos el doble de la dosis previa administrada, en infusión se han utilizado 0.025mg/kg/hora <sup>21</sup> .
Efectos adversos	Delirio, fotofobia, xerostomía, anhidrosis, midriasis, hipertermia, taquicardia y retención urinaria <sup>22</sup> .
Contraindicación	No existen contraindicaciones en el tratamiento de los efectos muscarínicos graves o potencialmente mortales.
Compatibilidad	Solución salina normal <sup>22</sup> .
Interacciones farmacológicas	Inhibidores de la acetilcolinesterasa, opioides, glucagón, diuréticos tiazidicos y topiramato <sup>22</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	No requiere ajuste.
Observaciones	Puede disminuir secreción de leche materna, atraviesa la placenta y puede causar taquicardia en el feto a corto plazo <sup>20, 22</sup> .

### Azul de metileno

Presentaciones disponibles	Ampolla de 10 ml con concentración de 10 mg/ml (solución al 1%). La presentación existe como ayuda diagnóstica mas no como antídoto en Colombia.
Indicaciones	Metahemoglobinemia inducida por sustancias sintomática o asintomática con niveles de metahemoglobina $\geq 30\%$ <sup>23-27</sup> .
Mecanismo de acción	El azul de metileno es reducido a azul de leucometileno gracias a NADPH. El azul de leucometileno reduce la metahemoglobina y la pasa a hemoglobina <sup>23, 28</sup> .
Dosis recomendadas	1 a 2 mg/kg (0.1-0.2 ml/kg de la solución al 1%) IV lentamente en 5 minutos. En recién nacidos: 0,3 a 1 mg/kg dosis <sup>28</sup> . Dosis adicionales se pueden administrar después de una hora si no hay respuesta clínica adecuada <sup>27</sup> .
Efectos adversos	Anemia, angina de pecho, arritmia, hipertensión, dolor precordial. Metahemoglobinemia paradójica con dosis elevadas. Dolor abdominal, diarrea, decoloración de la orina y de la deposición (azul-verde) <sup>23, 28</sup> .
Contraindicación	Antecedente de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa puesto que puede causar hemólisis al paciente. Hipersensibilidad a azul de metileno o a otro colorante de tipo tiazida <sup>28</sup> .
Compatibilidad	Dextrosa en agua destilada al 5%.
Interacciones farmacológicas	Con inhibidores de mono-amino-oxidasa y con antidepresivos tricíclicos aumenta riesgo de síndrome serotoninérgico <sup>28</sup> . Con anfetaminas pueden desencadenar crisis hipertensivas. Aumenta el efecto toxico de Inhibidores de la acetilcolinesterasa, alcohol etílico y opioides <sup>28</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	No requiere ajustar dosis.
Observaciones	Los efectos máximos generalmente ocurren dentro de los 30 minutos posteriores al inicio del manejo <sup>23</sup> . No se recomienda administración durante el embarazo y lactancia <sup>28</sup> .

### BAL (Dimercaprol)

Presentaciones disponibles	Ampolla de 3 mL con una concentración de 100mg/ml.
Indicaciones	Intoxicación por arsénico y plomo. En el caso de mercurio tiene indicación cuando la intoxicación es por mercurio elemental, sin embargo no hay consenso en el uso de intoxicación por mercurio inorgánico ya que aunque algunos autores lo recomiendan <sup>29</sup> otros consideran que puede aumentar depósitos de mercurio inorgánico en cerebro <sup>30, 31</sup> . No se recomienda en intoxicación por mercurio orgánico <sup>29</sup> .
Mecanismo de acción	Los grupos sulfhidrido del dimercaprol forman quelatos con metales, que luego son excretados en la orina <sup>32, 33</sup> .
Dosis recomendadas	Es de aplicación intramuscular y se recomienda mantener orina alcalina para evitar disociación BAL-metal <ul style="list-style-type: none"> <li>- Encefalopatía por plomo: 3-4 mg/kg (50 -75 mg/m<sup>2</sup>) IM cada 4 horas por 5 días en niños y 4 mg/kg IM cada 4 horas en adultos<sup>33</sup>. El EDTA se inicia 4 horas después de iniciada la primera dosis de BAL. El BAL puede suspenderse cuando los niveles de plomo sean inferiores a 60 µg/dl.</li> <li>- Intoxicación por arsénico: 3mg/kg IM cada 4 horas por 48 horas y luego 2 veces al día por 7-10 días<sup>33</sup>.</li> <li>- Intoxicación por mercurio inorgánico: dosis inicial de 3- 5 mg/kg IM , seguido de 2.5-3 mg/kg cada 12 a 24 horas hasta mejoría clínica o hasta cumplir 10 días<sup>33</sup>.</li> </ul>
Efectos adversos	Náuseas, emesis, cefalea, glosodinia, estomatodinia, glosopirosis, disestesia oral, epifora, sialorrea. Mialgia y parestesias en extremidades. Dolor intenso en sitio de aplicación <sup>30, 33</sup> .
Contraindicación	Alergia al maní, intoxicación con metilmercurio, falla hepática y precaución en personas con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa por riesgo de anemia hemolítica <sup>33</sup> .
Compatibilidad	No aplica.
Interacciones farmacológicas	Puede aumentar riesgo de lesión renal al combinarse con suplementos de hierro <sup>34</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	En caso de insuficiencia renal se podría considerar realizar diálisis, pero esta recomendación se basa solo en reportes de caso <sup>35, 36</sup> .
Observaciones	Categoría C en el embarazo, evaluar riesgo/beneficio. Evitar uso durante lactancia <sup>34</sup> .

### Bicarbonato de sodio

Presentación disponible	Ampolla 10 mEq/10ml.
Indicaciones	Intoxicación por antidepresivos tricíclicos en pacientes que presenten: hallazgos electrocardiográficos sugestivos de bloqueo de canales de sodio (QRS > 100 milisegundos, onda S profunda en DI, bloqueo de rama derecha, onda R en aVR > 3 mm, cociente S/R > 0.7 en aVR) arritmias ventriculares, hipotensión refractaria y convulsiones <sup>37, 38</sup> .

### Bicarbonato de sodio

Indicaciones	Tratamiento coadyuvante de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidosis metabólica causada por metformina y alcoholes tóxicos (&lt; 7,1)<sup>10, 39</sup>.</li> <li>- Intoxicación por salicilatos, fenobarbital, metotrexate y herbicidas del grupo fenoxi<sup>39</sup>.</li> <li>- Taquiarritmia secundaria a sustancias que bloquean canales de sodio (antiarrítmicos IA-IC, quinina propoxifeno y cocaína)<sup>39</sup>.</li> <li>- Profilaxis durante tratamiento con dimercaprol para evitar lesión renal<sup>39</sup>.</li> </ul>
Mecanismo de acción	Aumento de la concentración extracelular de sodio y disminución del bloqueo de canales de sodio cardiacos <sup>37-40</sup> . En alcalinización impide paso de sustancias con pKa ácido a través de membranas y facilita su eliminación (trampa iónica) <sup>37, 39, 40</sup> .
Dosis recomendadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intoxicación antidepresivos tricíclicos: administrar 1 a 2 mEq/kg en bolo intravenoso directo. Se recomienda administrar bolos adicionales cada 3-5 minutos hasta reducción del intervalo QRS o corrección de hipotensión, pero sin exceder pH sérico de 7.5-7.55<sup>37, 38, 40, 41</sup>.</li> <li>- Alcalinización: 1 a 2 mEq/kg y monitorear pH urinario manteniendo niveles de 7.5 - 8.</li> </ul>
Efectos adversos	Alcalosis (pH> 7,55), hipernatremia, hipopotasemia e hipocalcemia <sup>39</sup> .
Contraindicación	Precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal severa y edema preexistente con retención de sodio y sobrecarga hídrica <sup>37, 39, 40</sup> .
Compatibilidad	Dextrosa en agua destilada 5%.
Interacciones farmacológicas	Disminuye excreción de acetazolamida, alfa/beta-agonistas, anfetaminas. Aumenta la excreción del litio.
Ajuste a función hepática o renal	No requiere.
Observaciones	Compatible con la lactancia y embarazo. Requiere niveles seriados de pH, sodio y potasio sérico.

### Calcio

Presentación disponible	Ampolla de gluconato de calcio al 10 % (1 gr gluconato de calcio tiene 4.3 mEq de Ca+ en 10 mL). Ampolla de cloruro de calcio al 10% (1 gr cloruro de calcio contiene 13.4 mEq de Ca+ en 10 mL) <sup>(42)</sup> . 10 mL equivalen a 1 gr.
Indicaciones	Intoxicación con bloqueadores de canales de calcio que presente bloqueo cardiaco o compromiso hemodinámico <sup>42-45</sup> .
Mecanismo de acción	Antagonismo competitivo por el canal de calcio tipo L <sup>43</sup> .
Dosis recomendadas	Los bolos son de aplicación lenta, a una tasa que no exceda 0.7-1.8 mEq/min. Administrar en 10 minutos 1 vial de cloruro de calcio o 3 viales de gluconato de calcio <sup>46</sup> . La dosis inicial equivale a 13-25 mEq de Ca+. Se recomienda dosis inicial en bolo de 10-20mL cloruro de calcio al 10% o 0.6 mL/kg de gluconato de calcio al 10%. Se puede aplicar bolos cada 15-20 minutos hasta 3-4 dosis o iniciar infusión continua de 0.5 mEq/k/h de Ca+ (0.2-0.4 mL/kg/h de CaCl <sub>2</sub> al 10% o 0.6-1.2 mL/kg/h de gluconato de calcio al 10%) <sup>42-45, 47</sup> .

### Calcio

Dosis recomendadas	En niños: 0.1-0.2 mL/kg de cloruro de calcio al 10% y si es necesario la dosis puede ser repetida cada 10-15 minutos o iniciar infusión 20-50 mg/kg/h <sup>42</sup> .
Efectos adversos	Síntomas relacionados con hipercalcemia. Puede producir hipotensión, bradiarritmia <sup>46</sup> .
Contraindicación	Hipercalcemia, fibrilación ventricular <sup>46, 48</sup> .
Compatibilidad	Dextrosa en agua destilada, solución salina, lactato de Ringer <sup>46</sup> .
Interacciones farmacológicas	Ceftriaxona, bloqueadores de canales de calcio, digoxina.
Ajuste a función hepática o renal	No requiere.
Observaciones	No combinarse ni administrarse por vía intravenosa con bicarbonato de sodio. Categoría C en el embarazo. No se ha podido descartar riesgos durante la lactancia <sup>43</sup> .

### Dantroleno

Presentaciones disponibles	Polvo para reconstituir 20 mg - Capsula de 50 mg.
Indicaciones	Manejo de síndrome de hipertermia maligna <sup>49-52</sup> . Se ha usado en el manejo de síndrome neuroléptico maligno y de otros síndromes hipertérmicos pero con evidencia muy débil por lo que no se recomienda <sup>50</sup> .
Mecanismo de acción	Inhibe la excitación-contracción del músculo esquelético directamente al impedir la unión de rianodina con su receptor en la membrana del retículo sarcoplásmico <sup>50</sup> .
Dosis recomendadas	Iniciar con bolo intravenoso de 2 a 3 mg/kg en adultos y niños y continuar con dosis de 2 a 3 mg/kg intravenosos cada 15 minutos hasta que los signos de hipermetabolismo desaparezcan <sup>50</sup> .
Efectos adversos	Síntomas gastrointestinales, mareo, somnolencia, desorientación, ptosis, visión borrosa. Hepatitis crónica (especialmente con dosis crónicas orales). Tromboflebitis <sup>50</sup> .
Contraindicación	No conocida.
Compatibilidad	Dextrosa en agua destilada 5% y solución salina normal.
Interacciones farmacológicas	Verapamilo: riesgo de hiperpotasemia e hipotensión. Aumenta el efecto depresor del SNC con alcohol, bloqueadores de canales de calcio, canabinoides, hidrocodona y sulfato de magnesio <sup>50</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	No requiere.
Observaciones	Se debe administrar a través de una vena central o vena periférica de gran calibre. Atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna, reanudar la lactancia después de 48 horas de la última dosis.

### Deferoxamina

Presentaciones disponibles	Deferoxamina metanosulfonato, vial de 7.5mL, con 500mg de sustancia seca.
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intoxicación aguda por hierro con cualquiera de los siguientes hallazgos: acidosis metabólica, vómito repetitivo, aspecto tóxico, letargo, hipotensión, o signos de shock y paciente asintomático con concentración de hierro sérico por encima de 500 µg/dL<sup>30, 53, 54</sup>.</li> <li>- Pacientes con clínica de intoxicación aguda o crónica por aluminio.</li> </ul>
Mecanismo de acción	Capaz de quelar hierro libre en pacientes intoxicados, hierro en tránsito entre transferrina y ferritina, mientras que no afecta directamente el hierro de la transferrina, hemoglobina ni el de citocromos <sup>30, 53, 54</sup> . Se une al aluminio para formar aluminóxano que se excreta por vía renal.
Dosis recomendadas	Intoxicación por hierro: infusión continua a 15 mg/kg/h máximo 6 – 8 gr/día <sup>47</sup> . En intoxicación por aluminio la dosis es de 5 a 15 mg/kg/día en infusión (recomendable no más de 24 hrs).
Efectos adversos	Insuficiencia renal y hepática, hipotensión, taquicardia y choque. Podría inducir infecciones por <i>Yersinia enterocolitica</i> .
Contraindicación	Anuria, antecedente de hipersensibilidad, enfermedad renal severa no tratada.
Compatibilidad	Cloruro de sodio solución al medio y lactato de Ringer.
Interacciones farmacológicas	Se han reportado casos de complicaciones cardíacas en pacientes que reciben deferoxamina y ácido ascórbico por vía intravenosa.
Ajuste a función hepática o renal	No requiere, sin embargo por el tipo de eliminación realizar vigilancia estricta en pacientes con enfermedades renales <sup>30</sup> .
Observaciones	Hemodializable y hemoperfundible. Se puede usar en pacientes con hemodiálisis ya que es eficaz en la eliminación de la aluminóxamina y previene la redistribución de aluminio al sistema nervioso central y otros tejidos. Categoría C en el embarazo. No se ha podido descartar riesgos durante la lactancia <sup>53</sup> .

### Edetato Cálcico Disódico

Presentación disponible	Ampolla de 200 mg/mL <sup>55, 56</sup> .
Indicaciones	Intoxicación grave por plomo (concentraciones de plomo en sangre > 70 mg / dL), en conjunto con dimercaprol (BAL).
Mecanismo de acción	El EDTA forma un complejo con el plomo, el metal desplaza el calcio de su estructura formando un anillo estable y soluble que es de fácil eliminación por la orina.
Dosis recomendadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En adultos: dosis máxima de 3 g + dimercaprol simultáneamente por 5 días, seguido de un descanso de al menos 2 a 4 días<sup>56</sup>.</li> <li>- Encefalopatía plúmbica: 50 a 75 mg / kg / d, por infusión IV continua, 4 horas después de la primera dosis de dimercaprol y después de que se estableció un flujo de orina adecuado<sup>56</sup>.</li> </ul>

### Edetato Cálcico Disódico

Dosis recomendadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nefropatía por plomo: 500 mg / m<sup>2</sup> cada 24 horas por 5 días para los pacientes con creatinina sérica de 2 a 3 mg / dl; cada 48 horas durante tres dosis para una creatinina sérica de 3-4 mg / dl y una dosis para creatinina serica superior a 4 mg / dL. (limitar la dosis diaria de 50 mg / kg ).</li> <li>- Niños sintomáticos: 1000 mg/m<sup>2</sup>/d, aproximadamente 25 a 50 mg/kg/d, además de dimercaprol a 50 mg/m<sup>2</sup> cada 4 hrs<sup>56</sup>.</li> </ul>
Efectos adversos	Hipocalcemia, malestar general, fiebre, cefalea, anorexia, urgencia y frecuencia urinaria, lagrimeo, glucosuria, anemia, hipotensión transitoria <sup>55, 56</sup> .
Contraindicación	En el embarazo ya que no hay estudios que descarten efectos terotegénicos y excreción por leche materna <sup>55, 56</sup> .
Compatibilidad	DAD 5% y SSN 0.9%
Interacciones farmacológicas	Puede quelar el zinc en preparaciones de insulina que contengan este metal <sup>55, 56</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	En caso de insuficiencia renal se requiere ajuste de dosis previamente explicado <sup>55, 56</sup> .
Observaciones	Categoría B en el embarazo. Se recomienda evitar uso en niños, población en la que se recomienda usar succimer. Se debe tener cuidado con las infusiones intravenosas rápidas en pacientes con encefalopatía plúmbica por el riesgo de aumentar la presión intracraneal y producir edema cerebral <sup>55, 56</sup> .

### Emulsiones lipídicas

Presentaciones disponibles	Intralipid 200 mg/ml emulsión para perfusión, bolsa de 500 ml. Concentración al 20%.
Indicaciones	Intoxicación aguda grave por bupivacaina y por otros anestésicos locales <sup>57-62</sup> . También se ha utilizado para manejo de intoxicación por betabloqueadores, calcioantagonistas, amiodarona, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos <sup>57-62</sup> .
Mecanismo de acción	Proporciona una superficie de unión alternativa que actúa como un "sumidero" que inactiva con eficacia la fracción lipofílica de la sustancia problema <sup>63</sup> .
Dosis recomendadas	Bolo inicial de 1,5cc/Kg (peso masa magra muscular) para ser administrados en 1-2 minutos y continuar infusión de 15 ml/kg/h. En caso de estado hemodinámico inestable persistente se pueden administrar dos bolos adicionales con intervalos de 5 minutos y aumentar infusión a 30 ml/kg/h. La máxima dosis recomendada es de 10-12ml/kg dentro de los primeros 30 minutos <sup>60, 63</sup> .
Efectos adversos	Síndrome de sobrecarga grasa: hiperlipemia, fiebre, infiltración grasa, hepatomegalia, ictericia, esplenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, convulsiones y coma. Puede elevar enzimas hepáticas.
Contraindicación	Alergia al huevo y la soya, acidosis láctica, cetoacidosis diabética. Pancreatitis aguda con hiperlipidemia.
Compatibilidad	No requiere.

### Emulsiones lipídicas

Interacciones farmacológicas	Gluconato de calcio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, fenitoína, complejo B.
Ajuste a función hepática o renal	No requiere.
Observaciones	Categoría C en el embarazo. No se ha podido descartar riesgos durante la lactancia.

### Etanol

Presentaciones disponibles	Ampollas de 2.5, 5, 10 ml y Frascos de 50 ml (etanol absoluto al 96% y 99%). Bebidas alcohólicas con concentraciones >30% de alcohol absoluto para administración oral.
Indicaciones	Intoxicación por sustancias que se metabolizan por la enzima alcohol deshidrogenasa evitando que se metabolizan a metabolitos tóxicos <sup>64</sup> : Metanol y Etilenglicol. Intoxicación por fluoroacetato de sodio, aunque evidencia es débil.
Mecanismo de acción	Actúa como un sustrato competitivo para la enzima alcohol deshidrogenasa, inhibiendo el metabolismo de sustancias como el metanol y etilenglicol. El objetivo es saturar la enzima manteniendo alcoholemia entre 100 a 150 mg/dl <sup>65</sup> .
Dosis recomendadas	<p>El etanol debe iniciarse si la concentración de metanol o de etilenglicol es mayor a 20 mg/dl, o hay historia documentada de ingesta reciente de cantidades tóxicas de metanol o etilenglicol, junto con un osmolal gap &gt;10mosm/L o si hay alta sospecha de ingesta de metanol o etilenglicol con al menos dos de los siguientes criterios: pH arterial menor 7.3, bicarbonato plasmático o concentración de CO<sub>2</sub> menor 20mmol/L u osmolal gap mayor a 10mosm/L<sup>10</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Administración intravenosa: se realiza solamente con ampollas para administración intravenosa de alcohol etílico al 96% o 99% (etanol absoluto). Se debe diluir 50 ml de alcohol etílico (ampolla de 96% o 99%) en 450 ml de dextrosa en agua destilada al 5% (quedando una concentración de alcohol de 9.6% o de 9.9%). Se inicia con una dosis de carga de la mezcla realizada: bolo intravenoso de 8 ml/kg, y continuar con una infusión de 0,8ml - 1 ml/kg/h, por 24 horas de esta dilución (dosis de mantenimiento)<sup>10, 65</sup> Se debe siempre diluir ya que no se debe administrar el etanol absoluto de forma directa por vía endovenosa.</li> <li>- Administración oral: se recomienda en caso de no contar con alcohol etílico para administración intravenosa. Se recomienda usar solo aquellas presentaciones de licor que tenga una concentración de alcohol igual o mayor a 30%. En caso de usar alcohol etílico al 30% (aguardiente), se recomienda una dosis carga oral de 3 ml/kg y continuar con dosis de mantenimiento de 0,3 ml/kg/h por 24 horas.</li> <li>- Recomendamos mirar el capítulo "intoxicación por metanol" de la presente guía, en donde se explica de forma detallada fórmula para cálculo de dosis de carga y de mantenimiento, según presentación de licor que se disponga.</li> </ul>
Efectos adversos	Hipoglicemia, deshidratación, síntomas gastrointestinales, depresión del sistema nervioso central, embriaguez <sup>65</sup> .

### Etanol

Contraindicación	Precaución con alcoholes en soluciones de dextrosa en pacientes en coma diabético y en pacientes con antecedente de epilepsia.
Compatibilidad	Dextrosa en agua destilada 5% y solución salina.
Interacciones farmacológicas	Riesgo de efecto antabuse con: disulfiran, metronidazol, tinidazol, algunas cefalosporinas, isotretinoína, sulfas, ketoconazol. Mayor alteración estado de conciencia con depresores de sistema nervioso central <sup>65</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	Pacientes con antecedente de alcoholismo pueden metabolizar más rápido etanol por lo que pueden requerir dosis más altas. Ajustar dosis en hemodiálisis.
Observaciones	Evaluar riesgo-beneficio en embarazo <sup>65</sup> . Categoría D en el embarazo. Se excreta por leche materna.

### Fomepizol

Presentación disponible	Fomepizol. Ampolla de 1.5 ml ( 1gr/ml) <sup>66</sup> .
Indicaciones	Intoxicación por Metanol y Etilenglicol <sup>64</sup> :
Mecanismo de acción	Inhibidor directo de la enzima alcohol deshidrogenasa <sup>64, 66, 67</sup> .
Dosis recomendadas	El etanol debe iniciarse si la concentración de metanol o de etilenglicol es mayor a 20 mg/dl, o hay historia documentada de ingesta reciente de cantidades tóxicas de metanol o etilenglicol, junto con un osmolal gap >10mosm/L o si hay alta sospecha de ingesta de metanol o etilenglicol con al menos dos de los siguientes criterios: pH arterial menor 7.3, bicarbonato plasmático o concentración de CO2 menor 20mmol/L u osmolal gap mayor a 10mosm/L <sup>10</sup> . <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis de carga de 15mg/kg IV la cual se administra durante 30 minutos.</li> <li>- Luego 10mg/kg durante 30 minutos cada 12 horas IV por 4 dosis.</li> <li>- Posteriormente aumentar la dosis a 15 mg/kg durante 30 minutos cada 12 horas hasta que: los niveles de séricos de los alcoholes tóxicos sean menores de 20 mg/dl, pH arterial normal o paciente asintomático<sup>64, 66, 67</sup>.</li> </ul>
Efectos adversos	Hipertrigliceridemia (30%), náuseas (11%), cefalea (12%). Otros efectos son alteraciones visuales, nistagmos, vértigo, ansiedad.
Contraindicación	Antecedente de hipersensibilidad a fomepizole.
Compatibilidad	Lactato de Ringer y solución salina normal.
Interacciones farmacológicas	Con etanol hace efecto inhibitorio mutuo principalmente en eliminación.
Ajuste a función hepática o renal	En pacientes con terapia extracorpórea se debe ajustar dosis. Si han pasado más de 6 horas antes de iniciar hemodiálisis se da dosis de 15 mg/cada 4 horas. Durante la hemodiálisis dar 15 mg/cada 4 horas si han pasado entre 1-3 después de terminar la hemodiálisis administrar 7.5 mg/k; si han pasado más de tres horas administrar 15 mg/k <sup>64, 66, 67</sup> .
Observaciones	Categoría C en el embarazo. No dar en bolo directo o sin diluir. Requiere administración lenta de mínimo 30 minutos <sup>64, 66, 67</sup> .



### Flumazenilo

Presentación disponible	Flumazenilo 0.5 mg/5ml solución inyectable.
Indicaciones	Sobredosis de benzodicepinas – análogos de benzodicepinas. Pacientes con depresión respiratoria. No se recomienda usar de forma rutinaria en pacientes con sospecha o evidencia intoxicación con benzodicepinas que ingresan al servicio de urgencias por mayor riesgo de eventos adversos serios y no serios <sup>68-70</sup> . Se recomienda uso en pacientes con intoxicación iatrogénica o sobredosificación con benzodicepinas <sup>71</sup> .
Mecanismo de acción	Antagonista competitivo del receptor GABA <sub>A</sub> por lo que disminuye la frecuencia de apertura de canales de cloro y se evita hiperpolarización celular <sup>70</sup> .
Dosis recomendadas	Bolo inicial de 0.2 mg intravenosos (0,01 mg/kg en niños) si no hay respuesta suministrar 0.3 mg con intervalos entre 30 segundos y 1 minuto, titular hasta un máximo de 5 mg en adultos <sup>72</sup> y máximo 1 mg en niños. En pacientes adictos a las benzodicepinas o con sospecha se debe titular la dosis.
Efectos adversos	Convulsiones y arritmias. Aumento de la presión intracraneana en pacientes con trauma craneo encefálico (TCE) <sup>48</sup> .
Contraindicación	Hipersensibilidad al flumazenilo, benzodicepinas, o cualquier componente de la formulación. Usar con precaución en intoxicación por antidepresivos tricíclicos <sup>70</sup> .
Compatibilidad	Lactato de Ringer y solución salina normal.
Interacciones farmacológicas	Hipnóticos <sup>70</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	No requiere.
Observaciones	No hay estudios adecuados realizados en embarazadas ni se conoce si se excreta por leche materna <sup>70</sup> .

### Glucagón

Presentaciones disponibles	Ampolla de clorhidrato de glucagón de 1 mg.
Indicaciones	Sobredosis graves de antagonistas beta-adrenérgicos y bloqueadores de canales de calcio <sup>73</sup> .
Mecanismo de acción	Activación de la adenilato ciclasa cardiaca. Inotrópico y cronotrópico positivo <sup>73, 74</sup> .
Dosis recomendadas	Dosis de carga de 5-10 mg, seguido de infusión de 1-10 mg/h <sup>42, 44, 45</sup> . Niños: bolo IV inicial de 50 µg / kg, en infusión durante 1 a 2 minutos <sup>42, 48</sup> .
Efectos adversos	Nauseas, emésis, taquicardia ventricular, hipoglicemia, hipocalcemia <sup>75, 76</sup> .
Contraindicación	Hipersensibilidad conocida a glucagón (feocromocitoma, insulinoma, glucagonoma) <sup>73</sup> .
Compatibilidad	Solución salina.

### Glucagón

Interacciones farmacológicas	Anticolinérgicos, antidiabéticos, indometacina y warfarina <sup>73, 76</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	No requiere.
Observaciones	No es arritmogénico en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva crónica grave. Categoría B en el embarazo. No se ha podido descartar riesgos durante la lactancia <sup>76</sup> .

### Insulina ( dosis altas de insulina con glicemia normal)

Presentaciones disponibles	Insulina Humana Regular. Ampolla de 100 UI / ml en frasco x 10 ml.
Indicaciones	Choque cardiogénico secundario a intoxicación por bloqueadores de canales de calcio o beta-bloqueadores <sup>44, 45, 77</sup> .
Mecanismo de acción	La insulina a altas dosis mejora el inotropismo y favorece la perfusión microvascular a nivel capilar y precapilar <sup>45, 48, 74, 77, 78</sup> . Además permite el transporte de glucosa intracelular en el músculo esquelético cardíaco y aumenta la disponibilidad de calcio intracelular <sup>78</sup> .
Dosis recomendadas	Administrar de forma intravenosa bolos de 1 U/kg de insulina humana regular acompañados de bolos de dextrosa de 0.5 g/kg <sup>44, 77, 78</sup> . Continuar tratamiento con infusión de 0.5-2 gr/k/h de insulina y 0.5 g/kg/h de dextrosa <sup>44, 77, 78</sup> . Si el nivel de glucosa sérico se encuentra por encima de 300 mg/dL (16.7 mmol/L), no se requiere de administrar bolo de dextrosa <sup>78</sup> . Se puede iniciar dextrosa al 10% por vía periférica, sin embargo se recomienda utilizar dextrosa al 25%-50% por vía central, para evitar sobrecarga hídrica <sup>77</sup> . Si la función cardíaca persiste comprometida, se puede aumentar dosis de insulina, hasta de 10-20 U/kg/h <sup>44, 77, 78</sup> .
Efectos adversos	Hipoglicemia, fatiga, diaforesis, náuseas, palpitaciones, cefalea, tremor, visión borrosa. En pacientes con intoxicación con betabloqueadores los síntomas asociados a hipoglicemia pueden no manifestarse <sup>78</sup> . Otros efectos adversos: hipotasemia, reacción anafiláctica <sup>44, 77-79</sup> .
Contraindicación	Hipoglicemia no tratada, antecedente de hipersensibilidad a insulina regular humana <sup>79, 80</sup> .
Compatibilidad	Solución salina normal, dextrosa en agua destilada al 5%, dextrosa el agua destilada al 10% <sup>79</sup> .
Interacciones farmacológicas	Riesgo de hipoglicemia con fluoroquinolonas, beta-bloqueadores, linezolid, bloqueadores de receptor de angiotensina, etanol <sup>80</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	No requiere <sup>80</sup> .
Observaciones	Categoría B en el embarazo <sup>80</sup> . Se debe evaluar niveles de glucosa cada 10-15 minutos hasta cuando el paciente se estabilice y luego cada 1-2 horas <sup>44, 45, 77, 78</sup> . La infusión de dextrosa se debe titular para mantener niveles de 100-250 mg/dL y en caso de niveles inferiores se recomienda aumentar dosis de dextrosa en vez de disminuir dosis de insulina <sup>44, 77, 78</sup> .

### N-acetil cisteína (NAC)

Presentaciones disponibles	Ampolla 300 mg/3 ml para aplicación intravenosa Sobres de 100, 200 y 600 mg.
Indicaciones	Antídoto en intoxicación por acetaminofén <sup>81-83</sup> . Usado también dentro del tratamiento por intoxicación por paraquat, hongos hepatotóxicos como el fósforo blanco y tetracloruro de carbono <sup>81-83</sup> .
Mecanismo de acción	Precursor en la síntesis de glutatión, el cual se combina con N-acetil-p-benzoquinoneimina (metabolito tóxico de acetaminofén) <sup>81-84</sup> . El glutatión también actúa como antioxidante <sup>85, 86</sup> .
Dosis recomendadas	Adultos <sup>48, 81, 83, 84, 87</sup> : dosis inicial IV de 150 mg/kg en DAD 5%, pasar en 1 hora. Luego administrar 50 mg/kg para pasar en 4 horas y continuar con dosis de 100 mg/kg en DAD 5%, para pasar en 16 horas. En niños se recomienda misma dosis de NAC pero con menos volumen de dextrosa. Administración oral <sup>48, 81, 83, 84, 87</sup> : administrar dosis de carga de 140 mg/kg por vía oral o por tubo enteral. Luego administrar 70 mg/kg cada 4 horas, hasta completar 17 dosis.
Efectos adversos	Reacción de hipersensibilidad. Los tiempos de infusión menor a 60 minutos se han asociado con aumento de riesgo de este efecto adversos <sup>88, 89</sup> . Además: rubor, taquicardia, edema, urticaria, prurito, emesis, náuseas <sup>88, 89</sup> .
Contraindicación	Hipersensibilidad es una contraindicación relativa, evaluar riesgo-beneficio <sup>88</sup> .
Compatibilidad	Dextrosa en agua destilada al 5%, solución salina a 0.45% <sup>84, 88, 89</sup> .
Interacciones farmacológicas	N-acetilcisteína puede potenciar el efecto hipotensor de la nitroglicerina.
Ajuste a función hepática o renal	No requiere.
Observaciones	Se puede usar en embarazo. Si a pesar de terminar el esquema de N-acetilcisteína se elevan o persisten elevadas transaminasas, se debe continuar dosis de mantenimiento 100 mg/kg en 16 horas hasta que estas disminuyan.

### Naloxona

Presentación disponible	Ampolla de 0.4 mg/ml. ( Ampolla por 1 ml).
Indicaciones	Alteración de estado de conciencia o depresión respiratoria secundaria a intoxicación por opioides <sup>48, 90-93</sup> . También se ha usado para manejo coadyuvante de intoxicaciones con captopril, clonidina y ácido valpróico <sup>92, 94</sup> .
Mecanismo de acción	Actual como antagonista competitivo de receptores opioides, principalmente de los tipo $\mu$ <sup>48, 74, 90, 92, 93, 95</sup> .
Dosis recomendadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adultos sin historia de dependencia a opioides: iniciar dosis de 0.4 mg. Niños 0.01 mg/kg máximo 6 dosis<sup>90, 92, 93, 96</sup>.</li> <li>- Sospecha de dependencia a opioides o con antecedentes desconocidos: iniciar dosis de 0.04 mg. Si no hay respuesta titular a 0.4 mg y reevaluar cada 2-3 minutos y administrar 2mg hasta un máximo de 15 mg<sup>90, 92, 93, 96</sup>.</li> </ul>

### Naloxona

Dosis recomendadas	- Dosis de mantenimiento: administrar 2/3 de la dosis inicial requerida para estabilizar al paciente y aplicar en goteo por hora hasta obtener estabilización de patrón respiratorio sin requerimiento de antidoto <sup>90, 92, 93, 96</sup> .
Efectos adversos	Síndrome de abstinencia en pacientes con dependencia a opioides; cefalea, diaforesis, edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda <sup>97, 98</sup> .
Contraindicación	Antecedente de hipersensibilidad a naloxona o cualquiera de sus constituyentes <sup>97, 98</sup> .
Compatibilidad	Dextrosa en agua destilada al 5%, solución salina normal <sup>25, 26</sup> .
Interacciones farmacológicas	Clonidina-naloxona puede disminuir efecto hipotensor de clonidina.
Ajuste a función hepática o renal	No requiere.
Observaciones	Antes de iniciar naloxona se debe ventilar previamente al paciente. En caso de no obtener respuesta favorable, reconsiderar diagnóstico <sup>90, 92, 93, 96</sup> .

### Nitrito de amilo

Presentaciones disponibles	Ampolla o “perla” para inhalación de 0.3 mL.
Indicaciones	Intoxicación por cianuro. Se debe aplicar mientras se logra acceso venoso para aplicación de nitrito de sodio en caso de estar disponible <sup>99-102</sup> .
Mecanismo de acción	Promueve la formación de una cantidad mínima de metahemoglobina <sup>74, 103, 104</sup> .
Dosis recomendadas	Romper ampolla en una gasa y colocarla en frente de la boca del paciente (o en tubo endotraqueal si se encuentra intubado). Se debe inhalar de 15-30 segundos y descansar al menos 30 segundos, por 3 minutos <sup>99-102</sup> .
Efectos adversos	Hipotensión, ortostatismo, metahemoglobinemia, cianosis, síncope, dolor abdominal, náuseas, emesis, visión borrosa <sup>99, 100, 102, 104</sup> .
Interacciones farmacológicas	Puede potenciar efecto hipotensor de otros medicamentos.
Ajuste a función hepática o renal	No requiere <sup>105, 106</sup> .
Observaciones	Actualmente no disponible en Colombia en forma de medicamento.

### Nitrito de sodio

Presentaciones disponibles	Ampolla de 10 mL al 3% (300 mg).
Indicaciones	Intoxicación por cianuro <sup>99-102</sup> .
Mecanismo de acción	Promueve la formación de metahemoglobina. El cianuro se combina con metahemoglobina para formar cianometahemoglobina y así se evita que se afecte la enzima citocromo oxidasa <sup>99-104</sup> .

### Nitrito de sodio

Dosis recomendadas	Adultos: aplicar por vía intravenosa 300 mg (una ampolla) de forma lenta, de 2-4 minutos. Niños: aplicar 6-8 mL / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal. Se debe administrar inmediatamente tiosulfato de sodio (ver sección correspondiente) <sup>99-104</sup> .
Efectos adversos	Hipotensión, ortostatismo, metahemoglobinemia, cianosis, síncope, dolor abdominal, náuseas, emesis, visión borrosa <sup>107</sup> .
Compatibilidad	Solución salina normal, dextrosa en agua destilada al 5% <sup>107</sup> .
Interacciones farmacológicas	Puede potenciar efecto hipotensor de otros medicamentos.
Ajuste a función hepática o renal	No se requiere ajustar dosis, sin embargo se elimina por vía renal y por lo tanto puede aumentar efectos adversos cuando hay compromiso renal <sup>99, 100, 102, 107</sup> .
Observaciones	Actualmente no disponible en Colombia. Metahemoglobinemia del 30% es tolerable, mientras que del 50-70% puede ser peligrosa <sup>74, 100-104</sup> .

### Octreotido

Presentaciones disponibles	Ampolla 0.1 mg/ mL, 0.2 mg/mL y de 1 mg/5mL.
Indicaciones	Intoxicación por sulfurinureas con evidencia de hipoglicemia <sup>108-112</sup> .
Mecanismo de acción	Análogo de somatostatina, por lo que inhibe la secreción de insulina <sup>108-112</sup> .
Dosis recomendadas	- Adulto: dosis 50 µg IV o SC cada 6 horas en 18-24 horas <sup>108-112</sup> . - Niños: dosis inicial de 1 – 1.5 µg/kg IV o SC cada 6 horas en 18-24 horas <sup>108-112</sup> . Durante el tratamiento, la infusión de dextrosa para control de hipoglicemia se debe suspender de forma gradual. Si el paciente presenta cualquier episodio de hipoglicemia recurrente se recomienda manejar con octreotido y dextrosa <sup>108-111</sup> .
Efectos adversos	Bradycardia sinusal, adinamia, cefalea, hiperglicemia, dolor en sitio de inyección, lumbalgia, mialgia, coleditiasis, pancreatitis <sup>113</sup> .
Contraindicación	Antecedente de hipersensibilidad a octreotido o a alguno de sus componentes <sup>113</sup> .
Compatibilidad	Dextrosa en agua destilada al 5%, solución salina normal <sup>113</sup> .
Interacciones farmacológicas	Potencia el efecto de medicamentos que prolongan intervalo QT <sup>113, 114</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	Pacientes adultos mayores o con deterioro de función renal o cirrosis hepática requieren dosis menores. Vigilar por mayor riesgo de efectos adverso <sup>113, 114</sup> .
Observaciones	Durante el tratamiento con octreotido y dextrosa se debe tomar glicemia cada hora hasta 16-24 horas después de suspenderlo y se debe vigilar potasio sérico <sup>109-112</sup> .

### Piridoxina

Presentaciones disponibles	Tableta de 50 mg. Ampolla de 100mg/2 ml.
----------------------------	--

### Piridoxina

Indicaciones	Prevención y tratamiento de intoxicación por isoniazida, tratamiento de intoxicación con hongos de la familia <i>Gyromitra spp</i> <sup>41, 48, 115, 116</sup> . Tratamiento coadyuvante en intoxicación por etilenglicol <sup>10, 48, 74, 116-118</sup> .
Mecanismo de acción	Cofactor necesario para que la enzima ácido glutámico descarboxilasa genere GABA <sup>41, 48, 115, 116</sup> . En etilenglicol disminuye la formación de oxalato de calcio <sup>48, 116, 117</sup> .
Dosis recomendadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intoxicación por isoniazida: en adultos, administrar 1 gr de piridoxina por cada gramo de isoniazida ingerido o 5 gr de forma IV, diluido en DAD 5%<sup>41, 115, 116</sup>. En niños, administrar 70 mg/kg siendo dosis máxima 5 gramos de forma IV(41, 115, 116). La administrar por vía intravenosa se debe hacer lentamente, de 0.5gr - 1 gr/min<sup>41, 115, 116</sup>.</li> <li>- Intoxicación por etilenglicol: administrar una o varias dosis de 50 mg<sup>10, 48, 116, 117</sup>.</li> </ul>
Efectos adversos	Nauseas, parestesias, cefalea, neuropatía, somnolencia <sup>119, 120</sup> . Puede disminuir niveles de ácido fólico <sup>120</sup> .
Contraindicación	Antecedente de hipersensibilidad a productos con piridoxina <sup>119, 120</sup> .
Compatibilidad	Solución salina normal, dextrosa en agua destilada al 5% <sup>119, 120</sup> .
Interacciones farmacológicas	No interacciones significativas <sup>119, 120</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	No requiere ajuste <sup>41, 115, 116, 118, 121</sup> .
Observaciones	Una vez que las convulsiones se controlen, el resto de la dosis debe administrarse por infusión durante 4-6 h para mantener la disponibilidad de piridoxina, mientras isoniazida es eliminada <sup>41, 115, 116</sup> . La dosis de antídoto puede repetirse a intervalos de 20-30 min si las convulsiones no resuelven o si el paciente no recupera estado de conciencia <sup>41, 115, 116</sup> .

### Pralidoxima

Presentaciones disponibles	Polvo liofilizado de 10 ml al 2%.
Indicaciones	Intoxicación por pesticidas organofosforados y por agentes nerviosos (gases de guerra) <sup>18, 122-125</sup> .
Mecanismo de acción	Impide envejecimiento y deterioro de la enzima acetilcolinesterasa <sup>18, 122-124</sup> .
Dosis recomendadas	<p>Se puede aplicar intramuscular o intravenoso<sup>18, 122-124</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niños: dosis de carga de 20-50 mg/kg (no exceder 2 gr/dosis), administradas de 15-30 minutos y continuar con infusión 10-20 mg/kg/h.</li> <li>- Adultos: dosis inicial de 30 mg/kg administradas en 15-30 minutos y continuar en infusión a 8 mg/kg/h o administrar 30 mg/kg cada 4 horas.</li> </ul>

### Pralidoxima

Efectos adversos	Emesis, náuseas, hipertensión arterial, visión borrosa, diplopía. La administración rápida puede producir colapso cardiovascular y respiratorio secundario a laringoespamo y rigidez muscular <sup>125, 126</sup> .
Contraindicación	El antecedente de hipersensibilidad a pralidoxina se cataloga como una contraindicación relativa <sup>125, 126</sup> .
Compatibilidad	Solución salina normal <sup>125, 126</sup> .
Interacciones farmacológicas	No interacciones significativas <sup>126</sup> .
Ajuste a función hepática o renal	Pralidoxima se elimina por vía renal, no hay guías de ajuste pero se recomienda vigilar <sup>125, 126</sup> .
Observaciones	Categoría C en el embarazo. No se recomienda administrar durante lactancia. Cuenta con registro Invima, sin embargo no es de fácil disponibilidad.

### Protamina

Presentaciones disponibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulfato de protamina: ampolla de 71.5 mg/5 ml.</li> <li>- Clorhidrato de protamina: ampolla de 5000 UI/ 5 mL (que equivale a 50 mg de protamina).</li> </ul> <p>Las dos formas de protamina disponibles son medicamentos vitales no disponibles. El clorhidrato de protamina tiene registro Invima vigente.</p>
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Heparina no fraccionada<sup>127-131</sup>. Heparinas de bajo peso molecular (menor efectividad)<sup>127, 128, 132-134</sup>.</li> </ul>
Mecanismo de acción	La heparina se une más fácil a la protamina que a la antitrombina III, formando un complejo inactivo que es eliminado por el sistema retículo endotelial <sup>129, 131, 133-135</sup> .
Dosis recomendadas	<p>Depende del momento en el que se administró la heparina. Se debe administrar por vía intravenosa 50 mg en 10 minutos para evitar hipotensión<sup>127-130, 132</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si la administración de heparina es de inicio reciente, se considera que 1 mg - 1.5 mg de protamina van a neutralizar 100 UI de heparina.</li> <li>- Si la administración de heparina fue en un transcurso de 30-60 minutos, 0.5 mg - 0.75 mg de protamina van a neutralizar 100 UI de heparina.</li> </ul> <p>Si la administración fue en un transcurso de tiempo mayor a 2 horas, se considera que 0.25 mg - 0.375 mg de protamina van a neutralizar 100 UI de heparina. No contrarresta por completo la actividad anti Xa de la heparina de bajo peso molecular (máximo en un 60-75%)<sup>127, 128, 131, 133, 134</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Enoxaparina</i>: si ha transcurrido un intervalo de tiempo menor a 8 horas, se recomienda administrar 1 mg de protamina por cada 1 mg de enoxaparina utilizado en las últimas 8 horas. Si la enoxaparina fue administrada en un intervalo de tiempo mayor a 8 horas se debe administrar 0.5 mg de protamina por cada 1 mg de enoxaparina.</li> <li>- Dalteparina o tinzaparina: administrar 1 mg de protamina por cada 100 UI de dalteparina o tinzaparina.</li> </ul>

### Protamina

Efectos adversos	Reacción anafiláctica, trombocitopenia, náuseas, emesis hipotensión, bradicardia, disnea <sup>129, 130</sup> .
Contraindicación	Antecedente de hipersensibilidad a protamina <sup>129, 130</sup> .
Compatibilidad	Dextrosa en agua destilada al 5% y solución salina normal <sup>130</sup> .
Interacciones farmacológicas	No presenta interacciones significativas.
Ajuste a función hepática o renal	No requiere.
Observaciones	Categoría C en el embarazo <sup>130</sup> . Protamina neutraliza solo la heparina no fraccionada infundida 120-180 minutos previos al inicio del antídoto <sup>127-130, 132</sup> .

### Succimer

Presentaciones disponibles	Cápsulas de 100 mg y 200 mg.
Indicaciones	Manejo quelante en intoxicación por plomo. Manejo quelante en intoxicación por arsénico y por mercurio inorgánico, mercurio elemental y metilmercurio <sup>31, 32, 54, 136-140</sup> .
Mecanismo de acción	Forma complejos solubles en agua dependientes de pH <sup>31, 32, 54, 136-140</sup> .
Dosis recomendadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adultos: 10 mg/ kg /dosis cada 8 horas durante 5 días<sup>31, 32, 54, 138</sup>.</li> <li>- Niños: 10 mg/kg (o 350 mg/ m<sup>2</sup>) cada 8 horas durante 5 días. Después de 5 días, la dosis debe reducirse a 10 mg/ kg (o 350 mg / metro<sup>2</sup>) cada 12 horas durante 14 días<sup>31, 32, 54, 138</sup>.</li> <li>- Mercurio y arsénico: se recomienda iniciar con dosis de 10 mg/kg cada 8 horas durante 5 días y posteriormente reducir la dosis a 10 mg/ kg cada 12 horas durante 14 días<sup>31, 32, 54, 138</sup>.</li> </ul>
Efectos adversos	Brote generalizado, aumento de enzimas hepáticas, eosinofilia, neutropenia y arritmias cardiacas <sup>139</sup> .
Contraindicación	Antecedente de reacción de hipersensibilidad a succimer <sup>139</sup> .
Compatibilidad	No aplica.
Interacciones farmacológicas	No interacciones significativas.
Ajuste a función hepática o renal	Se debe tener vigilancia estrecha en paciente con función renal alterada o con enfermedad hepática <sup>31, 138, 139</sup> .
Observaciones	Se considera categoría C en el embarazo. En lactancia, se recomienda suspenderla hasta lograr niveles de plomo sérico menores a 40 mcg/dL <sup>139</sup> . El paciente debe estar a hidratado previo a administración. En caso de no sea posible ingerir la cápsula, esta se puede separar y disolver en alimentos blandos o en una cuchara <sup>31, 32, 54, 138</sup> .



### Antiveneno polivalente antibotrópico, anticrotálico y/o antilachesico

Presentaciones disponibles	<p>Históricamente se ha utilizado las siguientes presentaciones sin embargo la disponibilidad de las mismas puede variar por condiciones de producción e importación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiveneno Polivalente del Instituto Nacional de Salud (Colombia)</li> <li>- Antiveneno Polivalente del Instituto Clodomiro Picado (Costa Rica)</li> <li>- Antiveneno Polivalente Liofilizado del Instituto Bioclon® (México)</li> <li>- Antiveneno Polivalente Liofilizado de Probiol® (Colombia)</li> <li>- Antiveneno Polivalente del Instituto Butantan (Brasil, no disponible en Colombia).</li> </ul>
Indicaciones	<p>Evidencia o alta sospecha de envenenamiento por mordedura de serpientes del género <i>Bothrops spp</i>, <i>Crotalus spp</i> y <i>Lachesis spp</i> (familia <i>Viperidae</i> - serpientes talla X, pudridora, granadilla, cabeza de candado, patoco, cascabel, verrucosa)<sup>74, 141-143</sup>.</p>
Mecanismo de acción	<p>Son inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas que se unen al veneno y lo inactivan<sup>141-143</sup>.</p>
Dosis recomendadas	<p>Las dosis varían según el tipo de antiveneno a utilizar, estado clínico del paciente y género de serpiente involucrado. La dosificación se realiza por número de ampollas de la siguiente manera<sup>143</sup>.</p> <p>Envenenamiento botrópico: si presenta cuadro clínico compatible con envenenamiento leve utilizar 2 ampollas de antiveneno polivalente del Instituto Nacional de Salud o 4 ampollas de antiveneno polivalente de los institutos y laboratorios Clodomiro Picado y Bioclon<sup>143</sup>. Si el envenenamiento es moderado utilizar 4 ampollas de antiveneno polivalente del Instituto Nacional de Salud u 8 ampollas de antiveneno miento severo utilizar 6 ampollas de antiveneno polivalente del Instituto Nacional de Salud o 12 ampollas de antiveneno polivalente de los institutos Clodomiro Picado y Bioclon<sup>143</sup>.</p> <p>Envenenamiento crotálico: no se recomienda usar antiveneno del Instituto Clodomiro Picado porque no neutraliza de forma apropiada el veneno de serpientes del género <i>Crotalus spp</i> suramericanas, aunque podría servir para aquellas especies de Choco (recomendación del capítulo de accidente ofídico de la presente guía, mas no del fabricante)<sup>143</sup>. En envenenamiento moderado utilizar 12 ampollas (aplica para el antiveneno del Instituto Nacional de Salud y Bioclon) y en envenenamiento severo utilizar 20 ampollas<sup>143</sup>.</p> <p>Envenenamiento lachésico: siempre se considera como envenenamiento grave. Se recomienda utilizar 12 ampollas de antiveneno polivalente de los institutos y laboratorios Clodomiro Picado y Bioclon<sup>143</sup>. El Instituto Nacional de Salud no siempre cuenta con antiveneno adecuado para este tipo de envenenamiento y por eso siempre se recomienda revisar el inserto para verificar antes de aplicarlo<sup>143</sup>.</p>

### Antiveneno polivalente antibotrópico, anticrotálico y/o antilachesico

Dosis recomendadas	Siempre se debe administrar de forma intravenosa, diluyendo la dosis calculada en 250 mL de SSN (100 mL de SSN en niños) y administrar en una hora, iniciando con un goteo muy lento con el fin de verificar y tratar de manera oportuna reacciones adversas. En caso de presentarse reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia se debe suspender administración, tratar evento adverso y luego reiniciar a una velocidad de infusión menor <sup>74, 141-143</sup> .
Efectos adversos	Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, hipotensión, síndrome de hipersensibilidad retardada, enfermedad del suero, artralgia, linfadenopatía y fiebre.
Contraindicación	Las reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia son contraindicaciones relativas. El paciente debe estar monitorizado al aplicarse.
Compatibilidad	Solución salina normal.
Ajuste a función hepática o renal	No requiere.
Observaciones	No contraindicado su uso en el embarazo. Siempre verificar en el inserto los géneros de serpientes que cubre el antiveneno en caso de envenenamiento <sup>143</sup> . Si se requiere dosis adicionales, se recomienda administrar 2 ampollas de antiveneno del Instituto Nacional de Salud y 4 ampollas de antiveneno de los demás laboratorios e institutos mencionados <sup>143</sup> .

### Suero antiofídico monovalente antielápidido

Presentaciones disponibles	Históricamente se ha utilizado las siguientes presentaciones sin embargo la disponibilidad de las mismas puede variar por condiciones de producción e importación: - Antiveneno Monovalente del Instituto Clodomiro Picado (Costa Rica) - Antiveneno Monovalente Liofilizado del Instituto Bioclon® (México) - Antiveneno Monovalente Liofilizado de Probiol® (Colombia) - Antiveneno Monovalente del Instituto Butantan (Brasil, no disponible en Colombia).
Indicaciones	Evidencia o alta sospecha de envenenamiento por mordedura de serpientes del género <i>Micrurus spp</i> y <i>Microides spp</i> (Familia <i>Elapidae</i> – serpiente coral, rabo de ají, cabeza de chocho) <sup>144-147</sup> .
Mecanismo de acción	Son inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas que se unen al veneno y lo inactivan <sup>141, 142</sup> .
Dosis recomendadas	Las dosis varían según el tipo de suero a utilizar y estado clínico del paciente. La dosificación se realiza por número de ampollas de la siguiente manera: <sup>143-147</sup> .  Se recomienda aplicar de 5-10 ampollas, las cuales se deben preparar según instrucciones del fabricante <sup>144-147</sup> . En el caso de antiveneno proveniente del Instituto Clodomiro Picado, se recomienda dosis inicial de 10 ampollas para los casos moderados-graves para las especies de serpiente <i>Micrurus dumerilii</i> (Coralilla) y <i>Micrurus nigrocinctus</i> y no es efectivo para la especie <i>Micrurus mipartitus</i> (Rabo de ají) <sup>144-147</sup> .

### Suero antiofídico monovalente antielápidio

Dosis recomendadas	Siempre se debe administrar de forma intravenosa, diluyendo la dosis calculada en 250 mL de SSN (100 mL de SSN en niños) y administrar en una hora, iniciando con un goteo muy lento con el fin de verificar y tratar de manera oportuna reacciones adversas <sup>(144-147)</sup> . En caso de presentarse reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia se debe suspender administración, tratar evento adverso y luego reiniciar a una velocidad de infusión menor <sup>144-147</sup> .
Efectos adversos	Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, hipotensión, síndrome de hipersensibilidad retardada, enfermedad del suero, artralgia, linfadenopatía y fiebre <sup>144-147</sup> .
Contraindicación	Las reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia son contraindicaciones relativas. El paciente debe estar monitorizado al aplicarse.
Compatibilidad	Solución salina normal.
Ajuste a función hepática o renal	No requiere.
Observaciones	No contraindicado su uso en el embarazo. Siempre verificar en el inserto los géneros de serpientes que cubre el antiveneno en caso de envenenamiento <sup>143</sup> . Si se requiere dosis adicionales, se recomienda administrar dosis adicional de 5-10 ampollas de antiveneno <sup>143-147</sup> .

### Tiamina

Presentaciones disponibles	Ampolla 100 mg/ml. Tabletas de 100 y 300 mg.
Indicaciones	Paciente con alteración del estado de conciencia <sup>148</sup> que ingresa a urgencias por consumo de alcohol. Sospecha de alcoholismo <sup>(149-154)</sup> . Pacientes con cetoacidosis alcohólica <sup>148, 155</sup> . Pacientes con intoxicación por etilenglicol <sup>10</sup> .
Mecanismo de acción	Participa como coenzima de la complejo piruvato deshidrogenasa y por este mecanismo facilita la conversión de piruvato a acetilcoenzima A <sup>149-156</sup> . También favorece eliminación del ácido glioxálico <sup>10, 117</sup> .
Dosis recomendadas	Encefalopatía de Wernicke: 500 mg cada 8 horas IV/IM por 5-7 días <sup>152, 156</sup> , seguido de 100 mg de tiamina oral tres veces al día por 1-2 semanas y luego continua con 100 mg de tiamina oral al día <sup>(152, 156)</sup> . Delirium Tremens: 500 mg una o dos veces al día por tres días por vía IV/IM <sup>152</sup> , seguido de 100 mg de tiamina oral tres veces al día por 1-2 semanas y luego continua con 100 mg de tiamina oral al día <sup>152, 156</sup> . Intoxicación con etilenglicol y cetoacidosis alcohólica: se recomienda administrar 100 mg al día IV/IM por 3-5 días <sup>10, 117, 148</sup> .
Efectos adversos	Reacción de hipersensibilidad, dolor en el sitio de inyección <sup>157</sup> .
Contraindicación	Antecedente de hipersensibilidad a tiamina <sup>157</sup> .
Compatibilidad	Dextrosa en agua destilada, solución salina normal, lactato de Ringer <sup>157</sup> .

Interacciones farmacológicas	No interacciones clínicamente significativas.
Ajuste a función hepática o renal	No requiere.
Observaciones	Las mujeres en estado de embarazo y personas con antecedente de cirugía bariátrica pueden tener déficit de tiamina por lo que se recomienda administrar en forma de suplemento <sup>148, 156, 157</sup> . No se recomienda iniciar manejo oral con tiamina debido a que por esta vía no se logran niveles séricos adecuados y su absorción es impredecible <sup>148, 154</sup> . Por vía intravenosa se recomienda administrar en 30 minutos <sup>151, 157</sup> .

### Tiosulfato de sodio

Presentaciones disponibles	Ampolla de 2,5 g/10 ml, ampolla de 5 g/10ml, ampolla al 20% en 5 ml, ampolla al 25% en 10mL.
Indicaciones	Intoxicación por cianuro <sup>158-161</sup> . Manejo profiláctico de nefropatía por cisplatino <sup>159</sup> .
Mecanismo de acción	Aporta sulfato que se une al cianuro y forma tiocianato por medio de las enzimas rodanasa y mercaptopiruvato sulfuro transferasa <sup>158, 159</sup> .
Dosis recomendadas	Se debe administrar lentamente e idealmente utilizar después de administración de nitrito de sodio. - Adulto: administrar 12.5 g (50 ml de solución de 20%) diluidos en 200 ml DAD 5% para pasar en media hora. Repetir a la mitad de la dosis en caso de reaparición o persistencia de síntomas <sup>101, 102, 159, 161</sup> . - Niños: administrar dosis de 1 ml/kg usando una solución del 25% (250mg/kg o aproximadamente 30-40 mL/m <sup>2</sup> de área de superficie corporal), hasta un máximo de 12.5 gr <sup>101, 102, 159, 161</sup> .
Efectos adversos	Hipotensión, cefalea, náusea, emesis, diarrea sabor metálico, aumento de tiempos de coagulación <sup>158</sup> .
Contraindicación	Antecedente de hipersensibilidad a tiosulfato de sodio <sup>162</sup> .
Compatibilidad	Dextrosa en agua destilada al 5%, solución salina normal <sup>162</sup> .
Interacciones farmacológicas	No interacciones significativas.
Ajuste a función hepática o renal	No requiere, sin embargo en pacientes con lesión renal puede verse alterada eliminación <sup>162</sup> .
Observaciones	Categoría C en el embarazo <sup>162</sup> . En caso de víctimas de incendio, verificar que el paciente no tenga intoxicación por monóxido de carbono y cianuro <sup>100, 103, 158</sup> .

### Vitamina K1 (Fitomenadiona)

Presentaciones disponibles	Ampolla de 10 mg/ml, ampolla de 1 mg/ml, ampolla de 2 mg/ml y grageas de 5 mg
Indicaciones	Warfarina o rodenticidas "superwarfarínicos" y para disminuir efecto terapéutico de warfarina <sup>163-167</sup> .

Mecanismo de acción	Participa en la $\gamma$ -carboxilación de residuos de glutamato de los factores de coagulación II, VII, IX, X, proteína C y proteína S <sup>163-165, 168</sup> .
Dosis recomendadas	<p>Las dosis varían según estado clínico y valor de INR<sup>131, 163, 164</sup>. No se recomienda administración subcutánea debido a que por esta vía no logra un efecto óptimo ni predecible<sup>163, 164, 169</sup>. Por vía intravenosa se debe aplicar lentamente, en una infusión de no menor a 10 minutos<sup>170</sup>.</p> <p><i>Paciente con elevación de INR sin sangrado que venía recibiendo anticoagulación con warfarina</i><sup>164, 169</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- INR 4.5-10: uso de vitamina K usualmente es innecesario según evidencia, sin embargo se puede considerar administrara 1.0–2.0 mg por vía oral o 0.5–1.0 mg por vía intravenosa (consenso de expertos).</li> <li>- INR &gt; 10: administrar 3-5 mg de vitamina K por vía oral o intravenosa y si presenta alto riesgo de sangrado considerar combinar otras medidas terapéuticas.</li> </ul> <p><i>Paciente con elevación de INR con sangrado que venía recibiendo anticoagulación con warfarina</i><sup>(164, 169)</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- INR <math>\geq</math> 1.5 con sangrado que compromete la vida: vitamina K 5-10 mg intravenoso y considerar combinar otras medidas terapéuticas.</li> <li>- INR <math>\geq</math> 2 con sangrado significativo que no compromete la vida: vitamina K 5-10 mg intravenoso y considerar combinar otras medidas terapéuticas.</li> </ul> <p><i>Cualquier INR con sangrado menor</i><sup>164, 169</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si el riesgo de hemorragia es alto o tiene INR &gt; 4.5 considerar administrar 1.0–2.0 mg por vía oral o 0.5–1.0 mg por vía intravenosa (consenso de expertos).</li> </ul> <p>En caso de intoxicación con superwarfarinas de acción larga (como por ejemplo rodenticidas) no hay un consenso de esquema terapéutico ideal, sin embargo las dosis más frecuentemente reportadas han sido de 10-200 mg al día y con dosis de mantenimiento de 20-100 mg al día dividido en tres dosis<sup>165-168</sup>.</p>
Efectos adversos	Reacciones de hipersensibilidad, lesiones eritematosas en piel, prurito, lesiones de tipo escleroderma, alteración en gusto, disnea, diaforesis, cianosis <sup>170</sup> .
Contraindicación	Antecedente de reacción de hipersensibilidad <sup>170</sup> .
Compatibilidad	Dextrosa en agua destilada al 5%, solución salina normal, lactato de Ringer <sup>170</sup> .
Interacciones farmacológicas	Sustancias a base de aceite mineral y medicamento Olestra pueden reducir absorción oral de vitamina K, por lo que se recomienda administrarlas en un intervalo no menor a 2 horas.
Ajuste a función hepática o renal	No se requiere ajustar dosis.
Observaciones	Altas dosis de fitometadiona puede producir resistencia a la warfarina <sup>167</sup> . En paciente asintomático por superwarfarinicos tomar PT al inicio de la atención para definir conducta terapéuticas.

Fuente: tablas elaboradas los autores.

**Nota: Si se requiere la importación de medicamentos vitales no disponibles Ver anexo N° 5**

## Referencias

1. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. República de Colombia. Semana epidemiológica número 52 de 2015 (27 dic. al 02 ene.). Colombia2015.
2. Marraffa JM, Cohen V, Howland MA. Antidotes for toxicological emergencies: a practical review. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(3):199-212.
3. Galvao TF, Bucaretychi F, De Capitani EM, Pereira MG, Silva MT. [Antidotes and medicines used to treat poisoning in Brazil: needs, availability and opportunities]. *Cad Saude Publica.* 2013;29 Suppl 1:S167-77.
4. Mazer-Amirshahi M, Hawley KL, Zocchi M, Fox E, Pines JM, Nelson LS. Drug shortages: Implications for medical toxicology. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53(6):519-24.
5. Mayor S. Only half of British acute care hospitals stock all essential antidotes to poisons, survey shows. *Bmj.* 2012;345:e5491.
6. Blumenthal DK, Garrison JC. Pharmacodynamics: Molecular Mechanisms of Drug Action. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2011.
7. Paloucek FP. Effective Use of Antidotes. In: Leikin JB, Paloucek FP, editors. *Poisoning and Toxicology Compendium*. Firts ed. Canada: Lexi-Comp, Incorporated; 1998. p. 1014-6.
8. Byrns MC, Penning TM. Environmental Toxicology: Carcinogens and Heavy Metals. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2011.
9. Howland MA. Foliates: Leucovorin (Folinic Acid) and Folic Acid. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 693-7.
10. Kruse JA. Methanol and ethylene glycol intoxication. *Crit Care Clin.* 2012;28(4):661-711.
11. Leucovorin Calcium. En: *Micromedex® 1.0 (Healthcare Series)* [Internet]. Truven Health Analytics Inc 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
12. Leucovorin: Drug information. En: *UptoDate®* [Internet]. Wolters Kluwer Health. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/>.
13. Roberts DM, Gallapatthy G, Dunuwille A, Chan BS. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):488-95.
14. Chan BS, Buckley NA. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(8):824-36.

15. Kanji S, MacLean RD. Cardiac glycoside toxicity: more than 200 years and counting. *Crit Care Clin.* 2012;28(4):527-35.
16. Howland MA. Antidotes in Depth. Digoxin-Specific Antibody Fragments. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 904-8.
17. Drug Monographs. Digoxin Immune Fab. En: Access Medicine [Internet]. McGraw-Hill Medical/Education. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ez.urosario.edu.co/drugs.aspx?gbosID=131134>.
18. King AM, Aaron CK. Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg Med Clin North Am.* 2015;33(1):133-51.
19. Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):462-70.
20. Howland MA. Antidotes in Depth. Atropine. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1425-8.
21. Castaño PA. Intoxicación por inhibidores de colinesterasas. En: Peña LM, Zuluaga AF editores. *Protocolos de manejo del paciente intoxicado*. Primera edición. Dirección Seccional de Salud y Protección Social de Antioquía. Medellín, Antioquia. Disponible en: <https://www.dssa.gov.co/index.php/descargas/1016-protocolos-manejode-intoxicados-versionabreviada2011/file>.
22. Atropine Sulfate. En: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
23. Howland MA. Antidotes in Depth. Methylene Blue. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1631-3.
24. Lo JC, Darracq MA, Clark RF. A review of methylene blue treatment for cardiovascular collapse. *J Emerg Med.* 2014;46(5):670-9.
25. Ashurst J, Wasson M. Methemoglobinemia: a systematic review of the pathophysiology, detection, and treatment. *Del Med J.* 2011;83(7):203-8.
26. Schirmer RH, Adler H, Pickhardt M, Mandelkow E. "Lest we forget you--methylene blue...". *Neurobiol Aging.* 2011;32(12):2325.e7-16.
27. Skold A, Cosco DL, Klein R. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *South Med J.* 2011;104(11):757-61.
28. Methylene Blue. En: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.

29. Sue Y-J. Mercury. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1250-8.
30. Aaseth J, Skaug MA, Cao Y, Andersen O. Chelation in metal intoxication--Principles and paradigms. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:260-6.
31. Cao Y, Skaug MA, Andersen O, Aaseth J. Chelation therapy in intoxications with mercury, lead and copper. *J Trace Elem Med Biol.* 2015;31:188-92.
32. Kosnett MJ. The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning. *J Med Toxicol.* 2013;9(4):347-54.
33. Howland MA. Antidotes in Depth. Dimercaprol (British Anti-Lewisite or BAL). In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1181-3.
34. Dimercaprol. En: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
35. Mathieu D, Mathieu-Nolf M, Germain-Alonso M, Neviere R, Furon D, Wattel F. Massive arsenic poisoning--effect of hemodialysis and dimercaprol on arsenic kinetics. *Intensive Care Med.* 1992;18(1):47-50.
36. Ellis EN, Brouhard BH, Lynch RE, Dawson EB, Tisdell R, Nichols MM, et al. Effects of hemodialysis and dimercaprol in acute dichromate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1982;19(3):249-58.
37. Bruccoleri RE, Burns MM. A Literature Review of the Use of Sodium Bicarbonate for the Treatment of QRS Widening. *J Med Toxicol.* 2016;12(1):121-9.
38. Yates C, Galvao T, Sowinski KM, Mardini K, Botnaru T, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for tricyclic antidepressant poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Semin Dial.* 2014;27(4):381-9.
39. Wax PM. Antidotes in Depth. Sodium Bicarbonate. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 528-35.
40. Liebelt EL. Cyclic Antidepressants. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 972-82.
41. Sharma AN, Hoffman RJ. Toxin-related seizures. *Emerg Med Clin North Am.* 2011;29(1):125-39.
42. Arroyo AM, Kao LW. Calcium channel blocker toxicity. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25(8):532-8; quiz 9-40.
43. Howland MA. Antidotes in Depth. Calcium. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic



- Emergencies. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1330-3.
44. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):453-61.
45. St-Onge M, Dube PA, Gosselin S, Guimont C, Godwin J, Archambault PM, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52(9):926-44.
46. Calcium Gluconate. En: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
47. Olaya A. Tablas de Toxicología. In: Severiche D, editor. *Medicina práctica: tablas diagnósticas y terapéuticas en urgencias UCI y medicina interna*. 1ra ed. Colombia: Distribuna Editorial; 2012. p. 262.
48. Smith SW. Drugs and pharmaceuticals: management of intoxication and antidotes. *Exs*. 2010;100:397-460.
49. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:93.
50. Sutin KM. Antidotes in Depth. Dantrolene Sodium. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 955-7.
51. Musselman ME, Saely S. Diagnosis and treatment of drug-induced hyperthermia. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(1):34-42.
52. Correia AC, Silva PC, da Silva BA. Malignant hyperthermia: clinical and molecular aspects. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(6):820-37.
53. Howland MA. Antidotes in Depth. Deferoxamine. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 623-7.
54. Smith SW. The role of chelation in the treatment of other metal poisonings. *J Med Toxicol*. 2013;9(4):355-69.
55. Calcium Disodium Versenate. NDA 8-922/S-016. Graceway Pharmaceuticals, LLC Bristol, TN 37620 By: Luitpold Pharmaceuticals, Inc. Shirley, NY. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/008922s016lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/008922s016lbl.pdf).
56. Howland MA. Antidotes in Depht. Edetate Calcium Disodium (CaNa<sub>2</sub>EDTA) In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1241-44.
57. ACMT Position Statement: Guidance for the Use of Intravenous Lipid Emulsion. *J Med Toxicol*. 2016.
58. Hayes BD, Gosselin S, Calello DP, Nacca N, Rollins CJ, Abourbih D, et al. Systematic review of clinical adverse events reported after

- acute intravenous lipid emulsion administration. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(5):365-404.
59. Hoegberg LC, Bania TC, Lavergne V, Bailey B, Turgeon AF, Thomas SH, et al. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(3):167-93.
60. Lam SH, Majlesi N, Vilke GM. Use of Intravenous Fat Emulsion in the Emergency Department for the Critically Ill Poisoned Patient. *J Emerg Med*. 2016.
61. Levine M, Hoffman RS, Lavergne V, Stork CM, Graudins A, Chuang R, et al. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(3):194-221.
62. Bania TC. Antidotes in Depth. Intravenous Fat Emulsion. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 931-7.
63. Ozcan MS, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity. *J Intensive Care Med*. 2014;29(2):59-70.
64. McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):505-15.
65. Howland MA. Antidotes in Depth. Ethanol. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1369-72.
66. Howland MA. Antidotes in Depth. Fomepizole. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1364-68.
67. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med*. 2001;344(6):424-9.
68. Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jurgens G. Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication--A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(1):37-44.
69. Sivilotti ML. Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):428-36.
70. Howland MA. Antidotes in Depth. Flumazenil. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1013-7.
71. Yonel Z, Asuni A, Taneja P. Defining Over-Sedation: Literature Review and National Survey of Dental Hospitals Within the United Kingdom. *SAAD Dig*. 2016;32:28-33.

72. Olaya A. Tablas de Toxicología. In: Severiche D, editor. Medicina práctica, tablas diagnósticas y terapéuticas en urgencias, UCI y medicina interna. Colombia: Distribuna Editorial; 2012. p. 262.
73. Howland MA. Antidotes in Depth. Glucagon. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 870-3.
74. Betten DP, Vohra RB, Cook MD, Matteucci MJ, Clark RF. Antidote use in the critically ill poisoned patient. J Intensive Care Med. 2006;21(5):255-77.
75. Mann S. Management of calcium channel blocker overdose. Emerg Nurse. 2014;21(10):36-9.
76. Glucagon Hydrochloride. En: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
77. Bartlett D. beta-Blocker and Calcium Channel Blocker Poisoning: High-Dose Insulin/Glucose Therapy. Crit Care Nurse. 2016;36(2):45-50.
78. Stellpflug SJ, Kerns W. Antidotes in Depth. High-Dose Insulin Euglycemia. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Tenth ed: McGraw-Hill Education / Medical; 2014. p. 851-5.
79. Drug Monographs. Insulin Regular. En: Access Medicine [Internet]. McGraw Hill Medical/Education. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs>.
80. Insulin Human Regular. In: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
81. Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, et al. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. Clin Toxicol (Phila). 2014;52(8):856-67.
82. Bass S, Zook N. Intravenous acetylcysteine for indications other than acetaminophen overdose. Am J Health Syst Pharm. 2013;70(17):1496-501.
83. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. Crit Care Clin. 2012;28(4):499-516.
84. Hendrickson RG, A HM. Antidotes in Depth. N-Acetylcysteine. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 465-72.
85. Gil HW, Hong JR, Jang SH, Hong SY. Diagnostic and therapeutic approach for acute paraquat intoxication. J Korean Med Sci. 2014;29(11):1441-9.
86. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(5):745-57.
87. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, et al. Reduction of adverse effects from intravenous

- acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9918):697-704.
88. Acetylcysteine: Drug information En: UptoDate® [Internet]. Wolters Kluwer Health. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/>.
  89. Acetylcysteine. En: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
  90. Kim HK, Nelson LS. Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone : a pharmacologic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(7):1137-46.
  91. Davis CS, Southwell JK, Niehaus VR, Walley AY, Dailey MW. Emergency medical services naloxone access: a national systematic legal review. *Acad Emerg Med*. 2014;21(10):1173-7.
  92. Nelson LS, Howland MA. Antidotes in Depth. Opioid Antagonist. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 511-5.
  93. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med*. 2012;367(2):146-55.
  94. Ahmad SA, Scolnik D, Snehal V, Glatstein M. Use of naloxone for clonidine intoxication in the pediatric age group: case report and review of the literature. *Am J Ther*. 2015;22(1):e14-6.
  95. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain--Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1253-63.
  96. Larney S, Gowing L, Mattick RP, Farrell M, Hall W, Degenhardt L. A systematic review and meta-analysis of naltrexone implants for the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Rev*. 2014;33(2):115-28.
  97. Drug Monographs. Naloxone. En: Access Medicine [Internet]. Access Medicine. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ez.urosario.edu.co/drugs>.
  98. Naloxone Hydrochloride. In: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
  99. Howland MA. Antidotes in Depth. Sodium and Amyl Nitrite. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1612-4.
  100. Mintegi S, Clerigue N, Tipo V, Ponticiello E, Lonati D, Burillo-Putze G, et al. Pediatric cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. Toxicology Surveillance System of the Intoxications Working Group of the Spanish Society of Paediatric Emergencies. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(11):1234-40.

101. Borron SW, Baud FJ. Antidotes for acute cyanide poisoning. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(10):1940-8.
102. Reade MC, Davies SR, Morley PT, Dennett J, Jacobs IC. Review article: management of cyanide poisoning. *Emerg Med Australas.* 2012;24(3):225-38.
103. Anseeuw K, Delvau N, Burillo-Putze G, De Iaco F, Geldner G, Holmstrom P, et al. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. *Eur J Emerg Med.* 2013;20(1):2-9.
104. Morocco AP. Cyanides. *Crit Care Clin.* 2005;21(4):691-705, vi.
105. Drug Monographs. Amyl Nitrite. En: Access Medicine [Internet]. McGraw-Hill Medical/Education. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ez.urosario.edu.co/drugs>.
106. Amyl Nitrite. En: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
107. Sodium nitrite: Drug information. En: UptoDate® [Internet]. Wolters Kluwer Health. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/>.
108. Howland MA, Smith SW. Antidotes in Depth. Octreotide. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 738-42.
109. Dougherty PP, Lee SC, Lung D, Klein-Schwartz W. Evaluation of the use and safety of octreotide as antidotal therapy for sulfonyleurea overdose in children. *Pediatr Emerg Care.* 2013;29(3):292-5.
110. Llamado R, Czaja A, Stence N, Davidson J. Continuous octreotide infusion for sulfonyleurea-induced hypoglycemia in a toddler. *J Emerg Med.* 2013;45(6):e209-13.
111. Glatstein M, Scolnik D, Bentur Y. Octreotide for the treatment of sulfonyleurea poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50(9):795-804.
112. Dougherty PP, Klein-Schwartz W. Octreotide's role in the management of sulfonyleurea-induced hypoglycemia. *J Med Toxicol.* 2010;6(2):199-206.
113. Drug Monographs. Octreotide. En: Access Medicine [Internet]. McGraw-Hill Medical/Education. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ez.urosario.edu.co/drugs>.
114. Octreotide Acetate. En: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
115. Chen HY, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):412-9.
116. Howland MA. Antidotes in Depth. Pyridoxine. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 797-9.

117. Caravati EM, Erdman AR, Christianson G, Manoguerra AS, Booze LL, Woolf AD, et al. Ethylene glycol exposure: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43(5):327-45.
118. Lheureux P, Penaloza A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: a review. *Eur J Emerg Med*. 2005;12(2):78-85.
119. Pyridoxine. En: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
120. Vitamin B6 (pyridoxine): Drug information. En: UptoDate® [Internet]. Wolters Kluwer Health. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/>.
121. Umapathi T, Chaudhry V. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(5):574-80.
122. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(2):Cd005085.
123. Worek F, Thiermann H. The value of novel oximes for treatment of poisoning by organophosphorus compounds. *Pharmacol Ther*. 2013;139(2):249-59.
124. Barelli A, Soave PM, Del Vicario M, Barelli R. New experimental Oximes in the management of organophosphorus pesticides poisoning. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77(12):1197-203.
125. A HM. Antidotes in Depth. Pralidoxime. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1429-34.
126. Pralidoxime Chloride. En: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
127. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):931-42.
128. Gomez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernandez AI, Vargas-Castrillon E. Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2014;9(1):2-10.
129. Howland MA. Antidotes in Depth. Protamine. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 839-42.
130. Protamine sulfate: Drug information. En: UptoDate® [Internet]. Wolters Kluwer Health. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/>.
131. Suryanarayan D, Schulman S. Potential antidotes for reversal of old and new oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 2:S158-66.

132. Khan LM, Al-Harthi SE, Alkreathy HM, Osman AM, Ali AS. Detection of adverse drug reactions by medication antidote signals and comparison of their sensitivity with common methods of ADR detection. *Saudi Pharm J.* 2015;23(5):515-22.
133. van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, et al. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(7):565-70.
134. Monte AA, Bodmer M, Schaeffer TH. Low-molecular-weight heparin overdose: management by observation. *Ann Pharmacother.* 2010;44(11):1836-9.
135. Nemeno JG, Lee S, Yang W, Lee KM, Lee JI. Applications and implications of heparin and protamine in tissue engineering and regenerative medicine. *Biomed Res Int.* 2014;2014:936196.
136. Cao Y, Chen A, Jones RL, Radcliffe J, Dietrich KN, Caldwell KL, et al. Efficacy of succimer chelation of mercury at background exposures in toddlers: a randomized trial. *J Pediatr.* 2011;158(3):480-5.e1.
137. Bradberry S, Vale A. Dimercaptosuccinic acid (succimer; DMSA) in inorganic lead poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47(7):617-31.
138. Howland MA. Antidotes in Depth. Succimer (2,3-Dimercaptosuccinic acid). In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1235-8.
139. Succimer. En: *Micromedex® 1.0 (Healthcare Series)* [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
140. Jin Y, Yu F, Liao Y, Liu S, Liu M, Xu J, et al. Therapeutic efficiency of succimer used with calcium and ascorbic acid in the treatment of mild lead-poisoning. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2011;31(1):137-42.
141. Hifumi T, Sakai A, Kondo Y, Yamamoto A, Morine N, Ato M, et al. Venomous snake bites: clinical diagnosis and treatment. *J Intensive Care.* 2015;3(1):16.
142. Maduwage K, Buckley NA, de Silva HJ, Lalloo DG, Isbister GK. Snake antivenom for snake venom induced consumption coagulopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD011428.
143. Lastra SM, Rodríguez A, La Rota JF. Anexo 3. Recomendaciones para el uso del suero antiofídico polivalente del Instituto Clodomiro Picado de Costa Rica en accidentes ofídicos producidos en el territorio colombiano. En: *Protocolo de vigilancia epidemiológica. Accidente ofídico.* Bogotá, Colombia: Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud y Gobierno de República de Colombia; 2014. p. 26.
144. Lastra SM, Rodríguez A, La Rota JF. Anexo 3. Recomendaciones para el uso del suero antiofídico polivalente del Instituto Clodomiro Picado de Costa Rica en accidentes ofídicos producidos en el territorio colombiano. En: *Protocolo de vigilancia epidemiológica. Accidente ofídico.* Bogotá,

- Colombia: Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud y Gobierno de República de Colombia; 2014. p. 25.
145. Instituto Clodomiro Picado. (2009). El envenenamiento por mordedura de serpiente en Centroamérica. Montes de Oca, San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica.
  146. Instituto Clodomiro Picado. (2009). Tratamiento del envenenamiento por mordedura de serpiente. San José: Instituto Clodomiro Picado.
  147. Peña L, Martínez V (2010). Accidente ofídico elapídico. En: Peña L, Arroyave L, Aristizabal JJ, Gómez U. Toxicología clínica. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas. p 465-77.
  148. Hoffman RS. Antidotes in Depth. Thiamine Hydrochloride. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1094-100.
  149. de la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2014;127(1):71-90.
  150. Hillbom M, Saloheimo P, Fujioka S, Wszolek ZK, Juvela S, Leone MA. Diagnosis and management of Marchiafava-Bignami disease: a review of CT/MRI confirmed cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(2):168-73.
  151. Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Intern Med J.* 2014;44(9):911-5.
  152. Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med.* 2014;371(22):2109-13.
  153. Day E, Bentham PW, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:Cd004033.
  154. Ridley NJ, Draper B, Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimers Res Ther.* 2013;5(1):3.
  155. Scalzo SJ, Bowden SC, Ambrose ML, Whelan G, Cook MJ. Wernicke-Korsakoff syndrome not related to alcohol use: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(12):1362-8.
  156. Kerns JC, Arundel C, Chawla LS. Thiamin deficiency in people with obesity. *Adv Nutr.* 2015;6(2):147-53.
  157. Thiamine. En: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
  158. MacLennan L, Moiemmen N. Management of cyanide toxicity in patients with burns. *Burns.* 2015;41(1):18-24.
  159. Howland MA. Antidotes in Depth. Sodium Thiosulfate. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 1615-7.



160. Streitz MJ, Bebartá VS, Borys DJ, Morgan DL. Patterns of cyanide antidote use since regulatory approval of hydroxocobalamin in the United States. *Am J Ther.* 2014;21(4):244-9.
161. De La Calzada-Jeanlouie M, Coombs J, Shaukat N, Olsen D. Utility of sodium thiosulfate in acute cyanide toxicity. *Ann Emerg Med.* 2013;61(1):124-5.
162. Sodium thiosulfate: Drug information. En: UptoDate® [Internet]. Wolters Kluwer Health. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/>.
163. Matthews SS, Ringeisen AL, Wedro B. Intentional overdose of warfarin in an adult: anticoagulant reversal in the ED. *Am J Emerg Med.* 2014;32(9):1150.e1-2.
164. Patriquin C, Crowther M. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with vitamin K. *Expert Rev Hematol.* 2011;4(6):657-65; quiz 66-7.
165. Spahr JE, Maul JS, Rodgers GM. Superwarfarin poisoning: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol.* 2007;82(7):656-60.
166. Bates D, Mintz M. Phytonadione therapy in a multiple-drug overdose involving warfarin. *Pharmacotherapy.* 2000;20(10):1208-15.
167. Howland MA. Antidotes in Depth. Vitamin K1. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Tenth ed. New York, EU: McGraw-Hill Education/Medical 2014. p. 836-8.
168. King N, Tran MH. Long-Acting Anticoagulant Rodenticide (Superwarfarin) Poisoning: A Review of Its Historical Development, Epidemiology, and Clinical Management. *Transfus Med Rev.* 2015;29(4):250-8.
169. Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust.* 2013;198(4):198-9.
170. Phytonadione. En: Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2016 [cited Abril 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.



**12**

**Laboratorio de toxicología**



## 12.1 Laboratorio de toxicología clínica

**Nancy Patiño Reyes**

*Magister en Gestión Ambiental Universidad Javeriana Bogotá  
Profesor Asociado – Docente de Toxicología Analítica  
Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia*

### Laboratorio de toxicología

La toxicología de urgencias requiere la identificación rápida y confiable de la(s) sustancia(s) tóxica(s) que causan un cuadro clínico en estudio, presentado por un paciente recibido en los Servicios de Urgencias. Un estudio toxicológico es la búsqueda por parte del laboratorio de los posibles agentes etiológicos de un cuadro clínico de una supuesta intoxicación.

Dada la gran variedad de sustancias con que se puede intoxicar un individuo, los laboratorios deben trabajar coordinadamente con los médicos tratantes, para acordar, los exámenes de laboratorio analítico de toxicología necesarios en cada caso y el probable tiempo de respuesta.

Lo más importante para la confiabilidad de dicho análisis es la obtención y manejo de la muestra biológica para estudio. Frente a la sospecha clínica de una intoxicación, siempre se debe tomar muestras de sangre y orina al momento del ingreso del paciente al Servicio de Urgencias y éstas deben ser enviadas al laboratorio de toxicología, con la solicitud respectiva, consignando en la respectiva solicitud médica la(s) sospecha(s) o impresión(es) diagnóstica(s). El examen físico y la historia clínica completa realizada por el médico tratante determinan el número y tipo de pruebas analíticas que debe solicitar.

La función primordial del laboratorio de toxicología clínica, es el análisis de muestras de fluidos biológicos, tejidos y aún elementos sospechosos, provenientes de la Sala de Urgencias. Dichas muestras son analizadas con el propósito de aislar, identificar y/o cuantificar sustancias tóxicas tales como drogas, metales, plaguicidas, venenos u otras sustancias químicas, para ayudar al médico a determinar la causa de la intoxicación o descartar dicho diagnóstico y ayudar a establecer un tratamiento adecuado.

Los laboratorios toxicológicos deben proveer dos niveles de exámenes:

- Los análisis específicos de drogas en sangre/orina con técnicas analíticas simples que no necesitan de alta tecnología o reactivos costosos, tales pruebas podrían llevarse a cabo en laboratorios básicos que están habilitados en la mayoría de los hospitales.

- Los estudios toxicológicos avanzados o ampliados en estas mismas muestras u otras tomadas al ingreso para ser analizadas con equipos de alta tecnología y precisión. Por esta razón, el laboratorio debe tener procedimientos escritos para el correcto almacenamiento y preservación de las muestras, que por lo general se deben mantener refrigeradas bajo la cadena de custodia para su uso debido.

## El laboratorio de toxicología y su función en la red de laboratorios

La Red de Laboratorios de Toxicología Clínica, es coordinada generalmente por el Laboratorio de Salud Pública regional, y reúne los Laboratorios de Toxicología Clínica de un perímetro geográfico, ya que es una de sus funciones según el decreto 2323 del 2006 Ministerio de Protección Social de Colombia<sup>1</sup> debe reunirse con frecuencia para tocar temas de interés para la comunidad médica frente al diagnóstico clínico y su correlación con los exámenes de Toxicología, desde el año 2013 se ha visto énfasis en sustancias Psicoactivas que son casi el 70% de las pruebas que se realizan en los Laboratorios Clínicos de las ciudades capitales.

### Cadena de custodia

Indiscutiblemente, el término cadena de custodia<sup>2</sup>, después de aparecer el nuevo Sistema Penal Acusatorio en Colombia, **implica a todo el personal médico y paramédico que se desempeña en los servicios de urgencias** y se debe tener en cuenta que cualquier paciente que ingrese a este tipo de servicio, puede llegar a ser involucrado en un caso médico-legal lo cual obliga a tener un procedimiento claro y ordenado de los pasos que se sucedieron desde su ingreso hasta su deceso o recuperación del evento tóxico en todas las instituciones de atención médica de pacientes intoxicados.

A continuación, se enumeran algunos procedimientos de ayuda y se recomienda que queden consignados en un protocolo escrito institucional de manera que todo profesional pueda consultar, conocer y aplicar con claridad.

1. El personal que tome la muestra es responsable de que se rotule, de su conservación antes de que llegue al laboratorio y de su transporte, además de diligenciar los documentos necesarios con todos los datos requeridos (solicitud de peritaje).
2. La toma de la muestra debe ser supervisada con el objetivo de que no sea adulterada o sustituida, lo que conlleva a la invalidación de la misma.
3. El grupo de expertos de Brucelas<sup>3</sup>. recomienda la orina como muestra idónea para el análisis de drogas de abuso, de manera que dicha muestra debe tomarse por duplicado en frascos de 50 ml de capacidad y deben llenarse sus 2/3 partes.

4. Inmediatamente después de la recolección debe medirse la temperatura (que debe estar entre 32 y 38 °C dentro de los 4 minutos después de su recolección). Si se sospecha cualquier adulteración se debe notificar al laboratorio. La orina debe chequearse si tiene algún precipitado, su color, si tiene espuma, etc. Se recomienda también la determinación de creatinuria por cualquier método analítico, (180 ± 80 mg/dl: normal; 10-30 mg/dl "probablemente esta diluida"; £ 10 mg/dl "diluida" y la determinación de la gravidez específica (1.007 - 1.035 "normal").
5. Es importante mantener las muestras en frío y en lugar oscuro en el período transcurrido entre su toma y el análisis de las mismas.
6. Cuando la muestra llega al laboratorio se debe revisar y chequear contra la solicitud de análisis para asegurar que los datos coincidan plenamente, guardándose una de las dos muestras para reiteración de los análisis si fuese necesario.
7. Las solicitudes de análisis deben contener:
  - Institución que solicita el análisis y antecedentes del caso.
  - Nombre y apellidos del paciente o implicado, edad y peso.
  - Fecha, hora y tipo de muestra que se colecta.
  - Tiempo aproximado del último consumo.
  - Sustancias consumidas en las últimas horas o días.
  - Patrón de consumo.
  - Temperatura y pH de la muestra en el momento de su colección.
8. Cada caso se debe inscribir en un registro de entrada, asignándole un número consecutivo que será a su vez escrito en los frascos y en la solicitud, por la persona que la reciba, anotando también la cantidad de muestra recibida, hora de recepción, etc. como determine el laboratorio receptor.
9. Si los análisis no se comienzan en el momento de la recepción las muestras deben guardarse en congelación.
10. Es importante mantener una completa seguridad y confidencialidad en todo momento. Cualquier información relacionada con el caso debe considerarse secreta y colocarse en un lugar seguro.
11. Al concluir el caso debe realizarse un informe dirigido (preferible) en sobre cerrado a la dependencia correspondiente de la instrucción que lo solicitó, el cual debe reflejar no sólo los resultados de los análisis sino todos los procedimientos que se utilizaron para llegar a los mismos.
12. Todas las muestras deben guardarse en congelación antes y después de los análisis y las muestras de sangre para determinación de Etanol deben conservarse con fluoruro de sodio al 2%.

## Laboratorio

Los marcadores biológicos, también denominados determinantes o indicadores biológicos de exposición a un compuesto químico<sup>4</sup> pueden ser, según su naturaleza, el propio compuesto, sus metabolitos característicos, productos procedentes

de reacciones de conjugación del compuesto o de metabolitos que se puedan producir en los ciclos bioquímicos endógenos, aductos formados por reacción del compuesto o por sus metabolitos con macromoléculas, interferencias bioquímicas o enzimáticos medibles, etc.<sup>5</sup>

Para poder medir estas sustancias se hace necesario conocer cada sustancia química, la muestra indicada para su determinación y el recipiente en que debe recolectarse, el método analítico a utilizar, la vida media y los valores de referencia que se disponen<sup>6,7</sup>.

A continuación, se resume ésta información en varias tablas:

**Listado de los diferentes tubos al vacío que se utilizan para la extracción de muestras de sangre:**

TAPON DEL TUBO	TAPON CONVENCIONAL	ADITIVO DEL TUBO	USO DEL LABORATORIO
		Activador del coágulo y gel separador	Determinaciones en suero
		Activador del coágulo (plástico)	Determinaciones en suero
		K <sub>2</sub> EDTA (plástico) K <sub>3</sub> EDTA (vidrio)	Sangre total para determinaciones en Hematología e Inmunohematología
		Citrato de sodio	Pruebas de coagulación
		Heparina sódica	Determinaciones en plasma (Química)
		Oxalato potásico + fluoruro de sodio	Determinación de ácido láctico
		K <sub>2</sub> EDTA con gel	Biología Molecular (carga viral VIH)
		Citrato de sodio	Velocidad de sedimentación globular

Fuente: Unidad de Patología Clínica  
([http://www.upc.com.mx/referencia/muestras\\_tipos](http://www.upc.com.mx/referencia/muestras_tipos)).



## Alcoholes

**Tabla N° 107. Pruebas analíticas de diagnóstico toxicológico para etanol**

Nombre de la prueba	Tipo de muestra	Método analítico	Vida media de la sustancia	Valor de referencia
Etanol	Sangre tubo tapa gris	Microdifusión en Cámara de Conway- Método de Oxido reducción	De 0 a 4 horas después de la ingestión	Positivo a partir de 21 mg/dl
Etanol	Sangre tubo tapa gris	Métodos bioquímicos RIA, IA, FPIA, reacciones de óxido reducción del NAD, con medición espectrofotométrica	De 0 a 4 horas después de la ingestión	Positivo a partir de 21 mg/dl, se puede cuantificar desde cero, presenta interferencias con propanol, metanol
Etanol	Sangre tubo tapa gris	Cromatografía de gases con detector de ionización de llama	De 4 a 8 horas después de la ingestión	No detectable

**Tabla N° 108. Pruebas analíticas de diagnóstico toxicológico para etilen glicol**

Nombre de la prueba	Tipo de muestra	Método analítico	Vida media de la sustancia	Valor de referencia
Etilen glicol en sangre	Sangre tubo tapa gris	Cromatografía de gases con detector de ionización de llama	De 30 minutos a 3 horas	0,2 g/L son tóxicas, y superiores a 2 g/L resultan potencialmente mortales
Cristales de oxalato de calcio	Orina	Análisis del sedimento Urinario	De 0 a 4 horas después de la ingestión	Concentración por campo

**Tabla N° 109. Pruebas analíticas de diagnóstico toxicológico para metanol**

Nombre de la prueba	Tipo de muestra	Método analítico	Vida media de la sustancia	Valor de referencia
Metanol	Sangre tubo tapa roja	Espectrotométrico cuantitativo por UV-VIS	De 0 a 8 horas después de la ingestión	Niveles Tóxicos de 5 ug/dl a 20 ug/dl Mayor de 20 ug/dl niveles fatales

Nombre de la prueba	Tipo de muestra	Método analítico	Vida media de la sustancia	Valor de referencia
Metanol	Sangre con anticoagulante	Cromatografía de gases	De 0 a 8 horas después de la ingestión	No detectable Dosis tóxica 20 mg/dl
Formaldehído	Sangre tubo tapa roja	Espectrofotométrico UV-VIS	De 4 a 8 horas	No detectable o Negativo
Ácido fórmico	Orina	Espectrofotométrico UV-VIS	De 8 a 36 horas	No detectable

**Tabla N° 110. Pruebas analíticas de diagnóstico toxicológico de inhalantes y sustancias psicoactivas**

Nombre de la prueba	Tipo de muestra	Método analítico	Vida media de la sustancia	Valor de referencia
Dick (Diclorometano)	Sangre tubo tapa Lila,	Carboxihemoglobina Indicador Biológico para Diclorometano	De 0 a 2 días después de la exposición	Población General Normal hasta a partir de 2 %
Popers (nitrito de amilo) Prueba metahemoglobina en sangre ò nitritos en orina	Sangre tubo tapa Lila y Orina	Metahemoglobina en Sangre Colorimétrico en Orina	De 0 a 4 horas después de la exposición	Metahemoglobina Normal de 0 a 3% en Población general. De 0 a 200 mg/L de Nitritos en orina
Cocaina y metabolitos	Orina	Inmunoensayo Cromatografía de gases masas	De 1 a 3 días consumidores agudos de 1 a 8 días consumidores crónicos	Positivo a partir de 300 ng/ ml según NIDA
Marihuana y Metabolitos	Orina	Inmunoensayo Cromatografía de gases masas	De 1 a 3 días consumidores agudos de 1 a 8 días consumidores crónicos	Positivo a partir de 50 ng/ ml según NIDA
Opiáceos	Orina	Inmunoensayo Cromatografía de gases masas	De 1 a 3 días consumidores agudos de 1 a 8 días consumidores crónicos	Positivo a partir de 1000 ng/ ml según NIDA

**Tabla N° 111. Pruebas para tóxicos volátiles**

Sustancia	Clase de muestra	Método analítico	Clase de método	Valores de referencia
Cianuro	Sangre, contenido gástrico muestras no biológicas	Ensayo cualitativo de coloración con papel de cyantesmo <sup>8</sup> .	Colorimétrico	El cianuro como producto del catabolismo 0.015 mg/L sangre valor normal.
		Ensayo de Magnin o formación del azul de Prusia		En sangre, niveles de cianuro mayores de 1 mg/L es asociado con casos fatales
Tiocianato Metabolito de cianuro	Orina	Colorimétrico	Colorimétrico	Población general hasta 2 mg/ L Población fumadora hasta 5 mg/ L Población ocupacionalmente expuesta a ACN( acrilonitrilos) de 5 a 10 µg/ L
Carboxihemoglobina	Sangre con anticoagulante	Espectrofotométrico UV-VIS	Método Colorimétrico Haldene	Población general hasta 2%
Metahemoglobinizantes	Sangre Con Anticoagulante	Espectrofotométrico UV-VIS	Colorimétrico	Metahemoglobina normal de 0 a 3% en población general

**Tabla N° 112. Indicadores biológicos de exposición a plaguicidas**

Sustancia	Muestra	Indicador Biológico	Métodos Analítico	Valor de Referencia
Piretrinas y piretroides	Orina	Presencia de ácido crisantémico o de sus derivados en la orina y el 3 Fenoxibencilo	Colorimétrico con Oxido de Mercurio Rojo ò	Color Rojo Positivo para Piretroides mayor de 5 mg/ L
			Cromatografía e Gases Masas	Referencia para el Ácido Crisantemico aún no se han reportado.

Sustancia	Muestra	Indicador Biológico	Métodos Analítico	Valor de Referencia
Paraquat	Sangre, orina o contenido gástrico	Paraquat en sangre y en orina	Ditionito de sodio es cualitativa Cuantificación por espectrofotometría UV-VIS	0.0 mg/ L No se admiten niveles de este plaguicida en el organismo
Rodenticidas anticoagulantes	Sangre tubo tapa azul	Sangre	Prueba para Anticoagulantes PT Y PPT	
Organofosforados	Sangre tubo tapa verde o lila	Actividad colinesterasa plaguicidas	Electrométrico Mitchell	Normal de 91 a 164 Ud de delta pH/ hora
	Orina	Organofosforados y metabolitos	Cromatografía de gases	
Carbamatos	Sangre tubo tapa verde o lila	Actividad Colinesterasa Plaguicidas carbámicos	Electrométrico Mitchell	Normal de 91 a 164 Uds delta pH/hora
	Orina	Naftol Isopropoxifenol	Cromatografía de gases	

Fuente: 9, 10.

**Tabla N° 113. Organofosforados**

Sustancia	Clase de muestra	Método analítico	Clase de método	Valores de referencia
Órgano fosforados	Sangre tubo tapa verde o lila	Actividad de la enzima colinesterasa	Método Enzimático Mitchell	Normal de 91 a 164 Uds delta pH/hora
Órgano fosforados	Sangre sin anticoagulante	Cromatografía de gases	Prueba química	No detectable o Negativo

Fuente 9,10.

**Tabla N° 114. Medicamentos de uso delictivo y otros medicamentos de venta libre**

Sustancia	Muestra	Vida media	Método analítico y sensibilidad	Valor de referencia
Benzodiazepinas	Orina para análisis toxicológico	Dependiendo de grupo usado su vida media va de 3.5 horas a 90 horas	Inmunoensayo Positivo a partir de 200 ng/ ml posee falsos positivos en un 26% su resultado debe confirmarse con otro método Cromatografía de capa fina TLC- Sensibilidad 25 ng /ml	No debe estar presente en Personas Sanas.  Un valor de benzodiazepinas en orina de pacientes NO tratados , puede considerarse como positivo
Fenotiacinas	Orina ; se conocen 2 grupos: las alifáticas y las piperazinas	36 horas	Cromatografía de capa fina específica para este grupo y Cromatografía de líquidos, sensibilidad de 40 ug/ L	No debe estar presente en Personas Sanas
Escopolamina	Orina Vida media 8 horas		Cromatografía de capa fina Análisis de alcaloides atropinicos , HPLC	No debe estar presente en personas sanas
Antidepresivos Tricíclicos	Sangre		Nivel toxico mayor de 100 ng/ ml	Terapéutico Hasta 100 ng/ ml Mayor de 100 ng/ ml puede cursar con problemas cardiacos
Acetaminofén <sup>11,12</sup>	Sangre	4 horas	Inmunoensayo y colorimétrico	Nivel Toxico superior a 100 microgramos /ml
Salicilatos <sup>11</sup>	Sangre- Orina	4 horas	Inmunoensayo y colorimétrico	Nivel Toxico superior a 300 microgramos /ml

**Tabla N° 115. Métodos para análisis de metales**

Agente químico	Clase de muestra	Límite de tolerancia biológica población general	Método analítico
Arsénico	Orina de 24 horas	20 µg/L	Espectrofotometría de absorción atómica, vapor llama

Agente químico	Clase de muestra	Límite de tolerancia biológica población general	Método analítico
Hierro	Sangre-Suero	Normal de 50 a 175 µg/ dl Niveles toxico de 300 a 500 µg/ dl Nivel letal mayor de 1000 µg/ dl	Espectrofotometría de absorción atómica, llama
Litio	Sangre-Suero	0,5 a 1,5 mEq/L nivel terapéutico, Mayor de 3 mEq/L nivel toxico	Espectrofotometría de absorción atómica, llama
Mercurio	Orina de 24 horas	≤ 10 µg/L < 5 µg /g creatinina	Espectrofotometría de absorción atómica vapor frío
Mercurio	Orina	≤ 10 µg/L < 5 µg /g creatinina	DMA-80 Analizador Directo de Mercurio-Método EPA.
Mercurio	Sangre	5 - 10 µg/L	Espectrofotometría de absorción atómica vapor frío
Mercurio	Sangre	5 - 10 µg/l	DMA-80 Analizador Directo de Mercurio-Método EPA
Mercurio	Cabello	2 µg/g	Espectrofotometría de absorción atómica vapor frío
Mercurio	Cabello	2 µg/g	DMA-80 Analizador Directo de Mercurio-Método EPA
Plomo	Sangre con anticoagulante EDTA	38 µg/dl.	Espectrofotometría de absorción atómica horno de grafito
Plomo *	Sangre con anticoagulante EDTA	40 µg/dl.	Quimioluminiscencia prueba indirecta- tamiz
Plomo *	Sangre con anticoagulante EDTA	60 µg/dl.	ZPP- Prueba indirecta-tamiz

\* Estas pruebas se pueden aplicar para Diagnóstico pero NO para seguimiento en tratamiento ya que se basan en el glóbulo rojo, cuyo recambio es cada 120 días. Por lo cual debería esperar ese tiempo para un nuevo análisis por esos métodos, en caso de seguimiento inmediato después del tratamiento se recomienda usar la Prueba de Oro- Absorción Atómica<sup>7,13</sup>.

NOTA: fuente de Tablas 107 a 115: autora, datos tomados de 5-13.

## Referencias

1. Decreto 2323 de 2006, Invima. Ministerio de Protección Social. República de Colombia. Disponible en: [https://www.invima.gov.co/images/pdf/red-nal-laboratorios/decretos/DECRETO\\_2323\\_DE\\_2006.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/red-nal-laboratorios/decretos/DECRETO_2323_DE_2006.pdf)
2. Cadena de Custodia Nuevo Código de Procedimiento Penal. Ley 906 de 2004.
3. Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de Drogas (PNUFID) Disponible en: <https://www.unodc.org/documents/scientific/ST-NAR-27-S.pdf>
4. G. Bertelli G, A. Berlin A, R. Roy R, L. Alessio, L. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a compuestos químicos industriales: Acrilonitrilo. G. Bertelli, A. Berlin R. Roy, L. Alessio. EUR 8903, Comunidad Económica Europea.
5. Que Hee S.S. Biological Monitoring en: Di Nardi S.R. The Occupational Environment. Its evaluation and control. Fairfax, Virginia, Ed. AIHA Press, 1997
6. Patiño Reyes N. Guía Académica, El Laboratorio de Toxicología, Clínica. Publicación Revista de Medicina Universidad Nacional, enero marzo 2003. Disponible en: <https://encolombia.com > Medicina > Guías para Médicos > Urgencias Toxicológicas.SIVIGILAProtocolos. 2016. Disponible en: www.ins.gov.co/lineas-de.../Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Intoxicaciones.pdf>, 13 Octubre de 2016
7. SIVIGILA, Protocolos. 2016. Disponible en: [www.ins.gov.co/lineas-de.../Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Intoxicaciones.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de.../Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Intoxicaciones.pdf)
8. Cyantesmo, Disponible en: [ftp://ftp.mn-net.com/espanol/hoja\\_de\\_instrucciones/Papel\\_de.../90604es.pdf](ftp://ftp.mn-net.com/espanol/hoja_de_instrucciones/Papel_de.../90604es.pdf)
9. Ministerio de Salud de la Nación. Plaguicidas. Disponible en: [www.sertox.com.ar/img/item\\_full/LIBRO%20X%20final.pdf](http://www.sertox.com.ar/img/item_full/LIBRO%20X%20final.pdf).
10. Henaó S, Corey G. Plaguicidas Inhibidores de las Colinesterasa. Serie vigilancia Nro. 11 Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud Programa de Salud Ambiental, organización Panamericana de la salud, Organización Mundial de la Salud, Metepec, Estado de, México.
11. Niveles de Fármacos Terapéuticos, Disponible en: <https://medlineplus.gov > Página Principal > Enciclopedia médica>.
12. Pérez Olguín H. Cuantificación de niveles tóxicos de acetaminofén en niños. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/conapeme/pm-1999/pm997d.pdf>
13. WHO -World Health Organization-, UNEP United Nations Environment Programme, IOMC Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. 2008. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/mercuryexposure.pdf>.





**13**

**Incidentes con materiales  
peligrosos**



## 13.1 Cadena de supervivencia en el manejo inicial de incidentes con materiales peligrosos

### **Heriberto Puello Castillo**

MD Universidad de Cartagena

Médico NUSE 123, Bogotá D.C.

Especialista en Gerencia de Instituciones de Salud

Especialista en Auditoría de Instituciones de Salud

Instructor de BLS, ACLS, Laboratorio de Simulación FUCS

Instructor de apoyo para componente Médico de la Dirección Nacional de Bomberos (DNB)

Residente Especialidad Medicina de Urgencias, Pontificia Universidad Javeriana

### **Álvaro Cruz Quintero**

MD Universidad de Cartagena

Especialista en Medicina de Emergencias, Universidad de Costa Rica

Especialista en Auditoría de la Calidad, Universidad de Cartagena

Magíster en Toxicología, Universidad Nacional de Colombia

Docente Universidad de Cartagena

Director de Centro Regulador de Urgencias Emergencias y Desastres de Cartagena

Coordinador del Centro de Información y Atención de Toxicología de Cartagena

Médico HAZMAT

Instructor BLS - ACLS de la AHA

Administración de Servicios de Emergencias JICA Japón

## Introducción

Los materiales considerados peligrosos difieren ampliamente en el origen, la naturaleza, condiciones de almacenamiento, propiedades físicas y químicas. Dentro de las principales propiedades que poseen son:

1. Toxicidad.
2. Latencia.
3. Persistencia.
4. Transmisibilidad.

La sintomatología en casos de incidentes Hazmat, se producen por la latencia específica del producto químico<sup>1</sup>.

La toxicidad y la latencia del producto que genera la toxicidad, determinan el inicio del cuadro y la fisiopatología del envenenamiento, por lo tanto orientan en el manejo clínico de las víctimas del incidente<sup>1, 6</sup>.

La persistencia y transmisibilidad de la sustancia determinan el nivel de peligro para el personal de respuesta y condicionan las actividades operacionales, sistema de evacuación a utilizar, al igual que el orden de las acciones en la gestión logística<sup>1, 3</sup>.

La condición de persistencia en los productos químicos, se definen por la habilidad del agente tóxico de permanecer en el ambiente, dadas por sus propiedades

físico químicas. La persistencia puede ser variable, desde cortos periodos de tiempo (esporas de ántrax) hasta largos periodos de tiempo (otros productos químicos)<sup>1</sup>. La persistencia puede variar por otras condiciones en las que el producto químico se vea afectado, como ejemplo están algunos agroquímicos como el paraquat, el cual si aplicado de manera adecuada se inactiva al contacto con el suelo (electronegativo), por ser una sustancia electropositiva; no así en casos de uso suicida, lo que pudiese generar la mortalidad en alto porcentaje.

En los incidentes con materiales peligrosos (**HAZMAT**) pueden presentarse situaciones de fuego, explosiones, nubes de humo toxico, derrame y escorrentías de productos químicos, que magnifican y generan variabilidad en el manejo del mismo, lo que afectaría a la población civil, esto dado por las propiedades del producto químico, las condiciones de almacenamiento y las condiciones ambientales. Esto cambia de manera drástica el manejo del incidente. Dentro de los efectos que se pueden generar están muerte directa en el sitio, lesiones, evacuación de grandes zonas pobladas, daño en propiedades públicas o privadas, daño ambiental, alteración en el tráfico, contaminación entre otras.

Los desastres químicos son únicos en su manejo, tienen la particularidad en la que la víctima posterior al evento está contaminada; el personal de salud podría estar en contacto directo con estas víctimas de manera incidental, durante y después del proceso de descontaminación cuando se ha hecho una coordinación con los grupos de manejo de este tipo de situaciones<sup>2</sup>.

Figura N° 15. Guía de respuestas en caso de emergencia



Fig. 1, GRE. Guía de respuesta en caso de emergencia, 2016.

Fig. 2, Instructivo de uso de la GRE, Emergencias, 2016.

La exposición de los grupos sanitarios con víctimas contaminadas se da principalmente:

1. Deficiencia en el suministro de información por parte del usuario de las líneas de emergencias.
2. Falta de coordinación con los grupos de primera respuesta.
3. Falta de entrenamiento del personal de salud.

Las primeras acciones por parte del personal de salud están definidas en:

- a. Recolección de la mayor cantidad de información del incidente.

- b. Identificación de situaciones o condiciones que pudiesen generar riesgos para ellos, el personal de primera respuesta de otras instituciones, la comunidad, el ambiente.
- c. Uso de las medidas de protección contra químicos en el ambiente.
- d. Información de absorción dérmica en la población expuesta sin síntomas.

El personal de salud debe tener conocimiento, preparación y entrenamiento a nivel estratégico, táctico, planeamiento modular integral, comunicaciones, evaluación inicial de la escena, equipos de protección del personal de respuesta en el sitio, durante el traslado y al ser aceptado el paciente en el hospital.

En ambientes donde hay productos químicos, se mantiene la integridad frente a la exposición de la piel no protegida, esto se da por pocos minutos, después se inician procesos de contaminación secundaria, si no se inicia el proceso de descontaminación de manera rápida. Esto dado la exposición de las personas (ropa corta, vestidos largos) el tipo de ropa de calle utilizado (algodón, poliéster, lana, etc.) y los factores ambientales (clima frío, clima cálido, viento, etc.).

La piel intacta provee una buena barrera a la penetración de ciertos productos. Cierta tipo de prendas son utilizadas como barreras frente a otros tipos de productos (ropa industrial), pero dependiendo de las características de toxicidad, latencia, persistencia, y transmisibilidad del producto se podría presentar una contaminación secundaria. Lo anterior determina la importancia de quitar la ropa a los afectados, para prevenir este fenómeno<sup>3</sup>.

La respuesta pre hospitalaria a los incidentes con Materiales Peligrosos, es complicada por múltiples factores tales como las operaciones en ambientes peligrosos, el manejo potencial de víctimas contaminadas, la necesidad de aseguramiento de la escena tanto para las víctimas y los respondedores a la emergencia, dificultad para suministrar medidas básicas a víctimas por falta de equipos de protección personal adecuados<sup>4</sup>.

El planeamiento general que se debe realizar previo a las situaciones de riesgo, está enmarcado en las fases de manejo de este tipo de situaciones, las cuales son:

- a. Mitigación.
- b. Preparación.
- c. Respuesta.
- d. Recuperación.

Una de las consideraciones a tener en cuenta es qué paciente atender primero, con lo cual se debe realizar la aplicación de sistemas de **TRIAGE, adaptados a la situación** (Figura N° 16)<sup>24</sup>.

Para este tipo de incidentes, los hospitales deben tener de antemano unos procesos, los cuales deben ser además de robustos, practicados, puestos a prueba y socializados<sup>5</sup>.

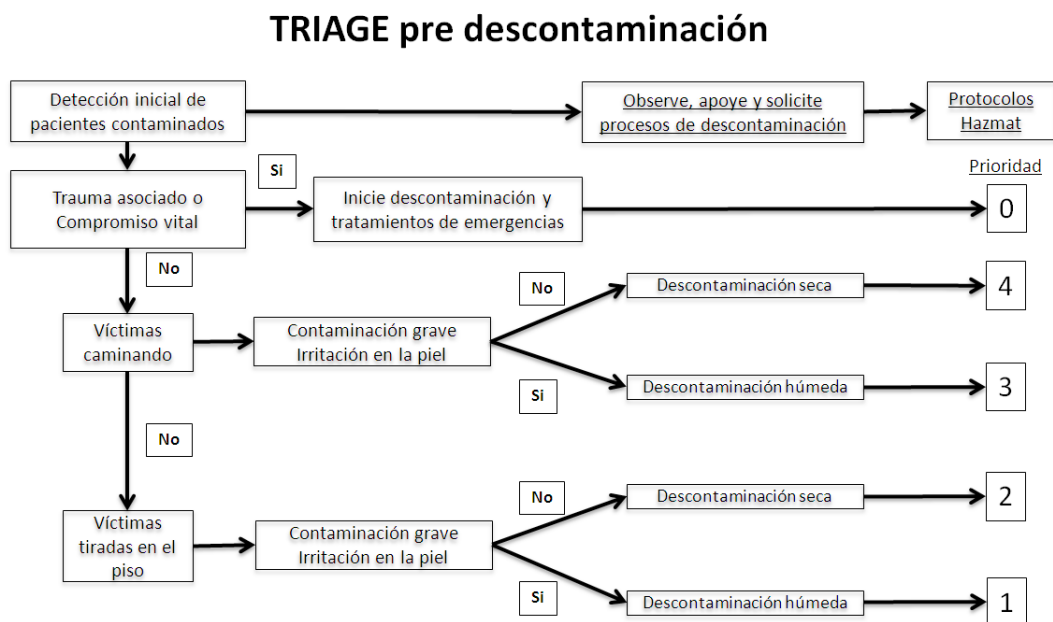
Las instituciones de salud, deben tener un mapa de riesgos, plasmado en los planes hospitalarios de emergencias, para que en casos de ocurrencia, se pueda realizar la activación del personal de salud y las instituciones hospitalarias, dentro de los factores a tener en cuenta tenemos<sup>6</sup>:

- Conocimiento de tóxicos industriales en el área de influencia.
- Información acerca de derrames deliberados.
- Priorización de riesgos.
- Mitigación de riesgos.
- Planeamiento de emergencias y preparativos frente a estos incidentes.

En casos de incidentes de gran escala con personas lesionadas, las agencias sanitarias deben de estar disponibles desde el principio, para dar indicaciones, apoyar las acciones en salud.

La relación entre lesiones en masa y múltiples víctimas fatales, depende mucho de las medidas de protección, organización y cuidados de emergencias por el evento<sup>7</sup>.

**Figura N° 16. Triage pre descontaminación**



Fuente: Prehosp Disaster Med. 2004 Apr-Jun; 19(2):174-8.  
Civilian exposure to toxic agents: emergency medical response.

El personal de salud tanto pre como hospitalario deben estar entrenado para<sup>8</sup>:

1. Uso de equipos de protección personal adecuados para este tipo de situaciones.
2. Evaluación de las víctimas que han sufrido contaminación por sustancias o materiales peligrosos.
3. Técnicas de descontaminación fina y descontaminación terminal de víctimas referenciadas desde el ámbito pre hospitalario.
4. Identificación de los principales síndromes toxicológicos producidos por las sustancias químicas y/o materiales peligrosos (toxíndromes).
5. Uso de antídotos específicos en casos de intoxicación.

La mayoría de los incidentes que involucran materiales peligrosos, generan una cantidad no determinada de pacientes que requieren atención médica de emergencia.

Posterior al incidente, solo se tendrán víctimas contaminadas con productos químicos, por lo que prima la descontaminación. Solo posterior a una descontaminación gruesa generada por los grupos de bomberos, se podrá manejar el concepto de paciente; en casos de múltiples víctimas, muchos de los sistemas de clasificación categorizaran estas víctimas como TRIAGE NEGRO, o de baja prioridad.

Hasta el momento se le ha dado el mayor énfasis e importancia al aislamiento, descontaminación, antes de iniciar las acciones de intervención médica en incidentes con materiales peligrosos, lo que podría generar aumento en la mortalidad de pacientes por lo demorado a veces de estas acciones, originando la llegada de manera espontánea a centros asistenciales de pacientes que no son referenciados de manera adecuada<sup>9</sup>.

El personal de salud que haga parte de la primera línea de respuesta en casos de incidentes Hazmat, debe tener a la mano y para su uso un equipo de protección personal.

La mayoría de las activaciones en líneas de emergencias por incidentes con materiales peligrosos se dan en los hogares, calles y autopistas. Los eventos en la industria no superan el 5.4%.

El aumento significativo del número de incidentes con materiales peligrosos ha puesto de manifiesto la necesidad de una formación extensa y continuada para el personal de apoyo a la primera respuesta, con el fin de garantizar una atención de calidad de los pacientes expuestos a productos químicos.



Los principales signos y síntomas presentados por las víctimas de incidentes con materiales peligrosos, identificados por el personal pre hospitalario, son<sup>10</sup>:

1. Dolor (29.6%)
2. Problemas respiratorios (12.2%)
3. Alteración del estado de conciencia (9.6%)
4. Debilidad (8.2%)
5. Requerimiento de transporte (5.4%)
6. Sangrado (4.8%)
7. Trastornos psiquiátricos (3.3%)
8. Nausea/vomito (2.9%)
9. Heridas (2.9%)

Dentro de los elementos utilizados para la orientación de la respuesta inicial podemos contar con la guía de respuesta a emergencias, la cual proporciona a los primeros respondedores a incidentes con materiales peligrosos información importante para estas primeras acciones, pero no determina el manejo final de las víctimas de este tipo de situaciones a nivel hospitalario. Dentro de la información en la que orienta las acciones de primera respuesta están:

1. Tipo de ropa protectora.
2. Procedimientos iniciales o incipientes de respuesta.
3. Información general acerca del producto.

El personal tanto de respuesta como de apoyo deben revisar y practicar el uso de la guía de respuesta a emergencias (GRE) manera regular<sup>11, 12</sup>.

Las aplicaciones en los teléfonos celulares (apps) vienen incrementando la posibilidad que los equipos de primera respuesta puedan manejar en un periodo inicial las emergencias con materiales peligrosos. Dentro de las ayudas más comunes están<sup>13</sup>:

1. Textos.
2. Guías de manejo.
3. Bases de datos para medicamentos.
4. Calculadoras médicas.
5. Imágenes.

Estas aplicaciones no deben reemplazar el entrenamiento adecuado y periódico del personal en las instituciones hospitalarias.

El nivel de preparación de las instituciones en los Sistemas de Emergencias Médicas en los hospitales frente a eventos que involucran materiales peligrosos es a veces desconocido o no es una prioridad para las administraciones en

ciertas instituciones públicas o privadas, a pesar de los esfuerzos del orden Nacional establecidos por el Ministerio de Salud. El número de incidentes que involucran materiales peligrosos viene en aumento, aunque persiste el subregistro de las mismas por condicionantes dados por la falta de cultura de reporte, desconocimiento de este tipo de situaciones o falta de trabajo articulado con instituciones de primera respuesta.

En los países donde si existe esta capacidad de respuesta, se sabe que puede llegar hasta un 20% de la red hospitalaria, dado principalmente por los hospitales universitarios, donde la capacidad clínica pasa a ser además de una actividad académica a un patrón de respuesta a este tipo de incidentes. Además de la capacidad de respuesta del personal humano, los hospitales deben de tener la capacidad del manejo y adecuada disposición de los residuos generados por la descontaminación de las víctimas.

Se está exigiendo cada día más que las agencias de emergencias, los trabajadores del área de la salud, los administradores de emergencias, los funcionarios de las áreas de salud pública y de primera respuesta en salud, en el ámbito pre y hospitalario tengan un entrenamiento que genere la trazabilidad de las acciones y el reporte.

La gestión de las acciones en la escena del incidente, el enfoque de la atención a las víctimas varía alrededor del mundo, esto por estar más basado en el dogma que en los datos científicos<sup>14</sup>.

El manejo de este tipo de incidentes tanto a nivel pre hospitalario como en los hospitales por el personal de salud, debe estar basada en la planificación eficaz, la evaluación crítica de los criterios de respuesta, lo que generara una trazabilidad de las acciones para evitar errores como la contaminación de las áreas de atención en los servicios de urgencias.

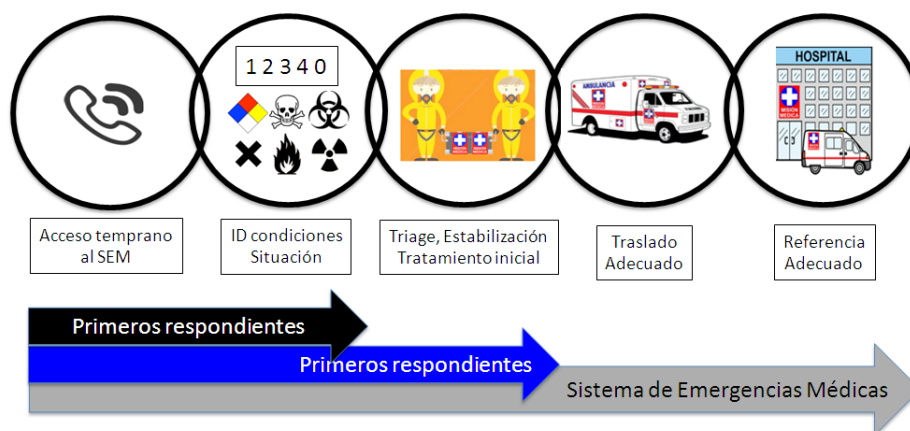
El manejo de incidentes que involucran materiales peligrosos no se limita a la contención del producto involucrado por parte de parte de los grupos de primera respuesta; equivale también a la realización de procesos de descontaminación adecuados, la aplicación de un sistema de triage que permita la gestión médica de estas víctimas, aplicación de antídotos adecuados, según la capacidad resolutive de la institución.

Hay muy pocos esfuerzos dirigidos a aspectos como el manejo médico de pacientes expuestos a agentes químicos, tales como descontaminación, equipo de protección personal y terapia de apoyo específica, lo que genera que muy pocas instituciones sean verdaderos referentes de este tipo de casos<sup>15</sup>.

## Cadena de supervivencia frente a incidentes con materiales peligrosos

La prioridad para el manejo adecuado de este tipo de víctimas, es establecer una adecuada cadena de supervivencia frente a este tipo de incidentes y que la aplicación de los antidotos u otros tipos de medicamentos hagan parte de esta cadena.

**Figura N° 17. Cadena de supervivencia prehospitalaria, en el manejo médico de incidentes con materiales peligrosos**



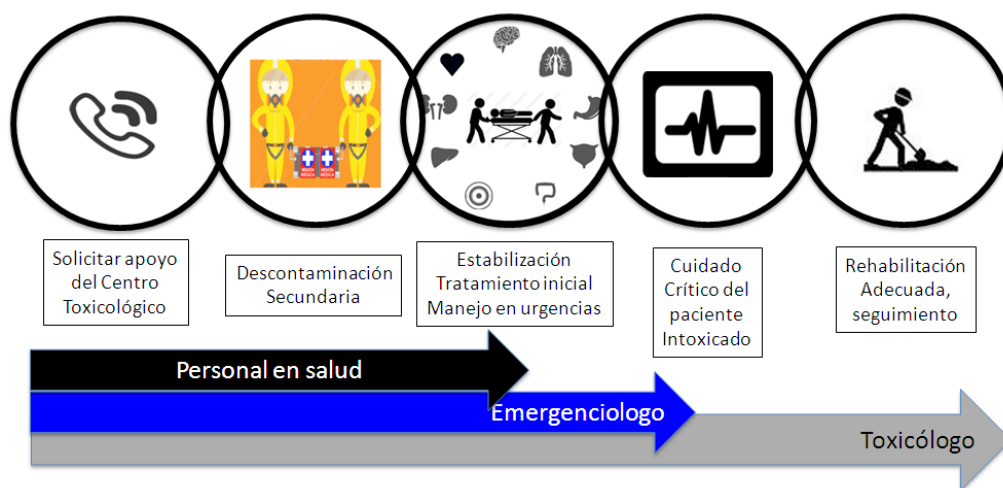
En casos de incidentes con materiales peligrosos cualquiera de los actores definidos como primer respondiente (ciudadano con un entrenamiento básico), primer respondedor (bomberos, entidades de respuesta operativa) u otro personal del Sistema de Emergencias Médicas (SEM), la identificación de la situación de riesgo, es una de las prioridades.

El nivel de responsabilidad de los primeros respondientes, va orientado al análisis inicial del incidente con Materiales peligrosos al acceso temprano a una línea de emergencia, lo que debe realizarse indicando la presencia de una sustancia o productos químicos, para activar una adecuada respuesta de los grupos de respuesta entrenados para esto<sup>16</sup>.

El manejo inicial, debe hacerse por los responsables de ley, en Colombia esta actividad en el nivel pre hospitalario está bajo la responsabilidad de los Cuerpos oficiales y voluntarios de Bomberos<sup>17</sup>.

El transporte de los pacientes que ya pasaron el proceso de descontaminación, debe hacerse al centro de atención más cercano y del nivel de complejidad más adecuado de para este tipo de casos.

A nivel hospitalario, el manejo de este tipo de situaciones debe obedecer a una serie de pasos dentro de los cuales están la referencia adecuada el acceso a una asesoría por un experto en toxicología, la continuidad en el manejo de la descontaminación del paciente y la adecuada disposición de los productos de desecho, en manejo básico y avanzado inicial con el posterior manejo hospitalario.



La mayoría de los proveedores en salud a nivel hospitalario, carecen de conocimientos o experiencia adecuados en:

1. Procesos adecuados de descontaminación de pacientes (remoción física, remoción mecánica, remoción química).
2. Protocolos de manejo de desastres específicos que involucren materiales peligrosos.
3. Manejo y coordinación con otras agencias de eventos Hazmat.
4. Manejo de equipos de protección personal para eventos Hazmat.
5. Suministro de antídotos y otros medicamentos necesarios para el manejo adecuado de pacientes contaminados.

El primer paso posterior a la solicitud de acompañamiento por parte de personal entrenado en manejo de tóxicos, es eliminar el agente, con esto se evita más daño a la víctima y contaminación de los establecimientos de salud. Los hospitales deben tener capacidad efectiva para poder realizar una descontaminación de cuerpo entero, rápida y eficaz<sup>25</sup>. La mayoría de los descontaminantes comerciales, pueden ser caros, podrían generar reacciones exotérmicas con los activadores, y algunos podrían generar lesiones térmicas o por residuos. Los descontaminantes ideales para su uso en humanos son el jabón neutro y el agua tibia<sup>25, 26, 27</sup>.

Los casos especiales de descontaminación están definidos para pacientes pediátricos, contaminación con metales puros. Las víctimas fallecidas, mantienen

el estado de triage no prioritario hasta no se haya finalizado con la descontaminación de las víctimas vivas.

La mayoría de las víctimas de este tipo de incidentes, son consideradas triage no prioritario, por lo que están deambulando, y muchas veces ayudan con los procesos de auto descontaminación y la de los pacientes que están en las camillas<sup>25, 27</sup>.

En el plan de emergencias institucional, en la contingencia de víctimas por materiales peligrosos, deben estar los procedimientos para impedir que cualquier producto químico que no sea anunciado ingrese al hospital. Dentro de las medidas a tomar, si el paciente llega adecuadamente referenciado, están:

1. Entrenamiento del personal acerca de los signos y síntomas de exposición química (seguridad, recepción y TRIAGE).
2. Aislamiento del paciente para facilitar su descontaminación (adentro o afuera del hospital).
3. Mantener equipo de protección adecuado al alcance del personal de urgencias (médico, administrativo y de seguridad).
4. Facilidad de activación de las áreas de descontaminación y su fácil acceso por el personal médico.
5. Entrenamiento del personal en las técnicas de descontaminación.

En casos en que el paciente ingrese por demanda espontánea, sin la adecuada referencia se debe:

1. Aislar el paciente, idealmente fuera de las instalaciones del hospital.
2. Retirar las prendas del paciente.
3. Aislar la ropa y desechos del paciente.
4. Proceder a la descontaminación total del paciente, no olvidar zonas de pliegues y cuero cabelludo, que son sitios donde puede ocurrir intoxicación residual.
5. Evaluar la necesidad de limpiar las superficies y el equipo utilizado.
6. Realizar adecuaciones de ingeniería en la obra para la ventilación de los cuartos contaminados.
7. Realizar seguimiento de las exposiciones directas, indirectas y las potenciales.

Los Elementos de Protección Personal (EPP), recomendados para la descontaminación hospitalaria de víctimas, es mínimo nivel C, frente a lo cual el personal debe tener entrenamiento en la forma de colocárselo y la adecuada disposición posterior a su utilización. Los parámetros de seguridad son similares a los utilizados en el ambiente prehospitalario.

Los retos que el personal de salud debe tener frente al uso de los equipos de protección personal son:

1. Fatiga térmica.
2. Manejo de sistemas de comunicaciones, en ambientes cerrados.
3. Identificación de los roles (médico, enfermera, etc).
4. Movilidad y destreza limitadas por los trajes.
5. Visión limitada por la transpiración y las altas temperaturas generadas dentro de los trajes.
6. Sensación de confinamiento o claustrofobia.
7. Uso de lenguaje corporal para dar indicaciones a los pacientes descontaminados.

La descontaminación en el ambiente hospitalario debe manejarse con:

1. Instalaciones fijas o portátiles.
2. Con equipos para suministro de maniobras de reanimación en caso de requerirse.
3. Ambiente privado, fuera de la vista de curiosos.
4. Respeto por el género, separación por sexo.
5. Control ambiental, para evitar contaminación residual.
6. Cadena de custodia con las pertenencias.

Las situaciones o incidentes NBQR (Nucleares, Biológicos, Químicos y Radiológicos), por ser de baja incidencia, no genera la importancia para las instituciones sanitarias, lo que arroja como indicador el deficiente entrenamiento del personal en salud de los centros asistenciales que conforman las redes hospitalarias, tanto pública como privada<sup>18, 19</sup>.

Aunque los antídotos son herramientas indispensables en casos de cierto tipo de envenenamientos, el almacenamiento de antídotos no puede considerarse el único objetivo de una preparación médica integral para emergencias químicas.

## Referencias

1. Baker DJ, Critical care requirements after mass toxic agent release, *Crit Care Med.* 2005; Vol. 33, No. 1 (Suppl.)
2. Totenhofer RI, Kierce M. It's a disaster: emergency departments' preparation for a chemical incident or disaster. *Accid Emerg Nurs.* 1999 Jul; 7 (3):141-7.
3. Gaskina S, Pisanielloa D, Edwards JW, Bromwich D, Reed S, Logan M, Baxter C. Application of skin contamination studies of ammonia gas for management of hazardous material incidents. *Journal of Hazardous Materials*, 15 May 2013; Volumes 252–253: 338–346.

4. Journal of Hazardous Materials (2016). Variable neighborhood search to solve the vehicle routing problem for hazardous materials transportation.
5. Moore BL. Hospital Preparedness for Chemical and Radiological Disasters. *Emerg Med Clin N Am.* 2015; 33: 37-49.
6. Rusell D. Emergency planning and preparedness for the deliberate release of toxic industrial chemicals. *Journal Clinical Toxicology*, 2010; Volume 48, - Issue 3.
7. *Prehosp Disaster Med.* 2004 Apr-Jun; 19(2):174-8. Civilian exposure to toxic agents: emergency medical response.
8. AHLS, Advanced Hazmat Life Support, 2016.
9. Baker DJ. Advanced life support for acute toxic injury (TOXALS). *Eur J Emerg Med.* 1996 Dec; 3 (4):256-62.
10. Maniscalco PM. Hazardous-materials response. *Emerg Med Serv.* 1990 May; 19 (5):64-8.
11. *Emerg Med Serv.* 2007 Apr; 36 (4):88-90. A guide to hazmat response.
12. Consejo Colombiano de Seguridad. Disponible en: [http://ccs.org.co/img/CPQ313\\_2016\\_GUIAS%20GRE%202016%20WEB.pdf](http://ccs.org.co/img/CPQ313_2016_GUIAS%20GRE%202016%20WEB.pdf)
13. *Prehospital and Disaster Medicine*, Volume 30, Issue 5 , October 2015, pp. 486-490 Emergency Preparedness and Disaster Response: There's An App for That.
14. Levitin HW, Siegelson HJ, Dickinson S, Halpern P, Haraguchi Y, Nocera A, Turineck D. Decontamination of mass casualties re-evaluating existing dogma. *Prehosp Disaster Med.* 2003 Jul-Sep; 18(3):200-7.
15. Barelli A, Biondi I, Soave M, Tafani C, Bononi F. The comprehensive medical preparedness in chemical emergencies: 'the chain of chemical survival. *European Journal of Emergency, Medicine.* 2008; 15: 110 – 118.
16. NFPA 407, 2015.
17. Ley 1575 del 2012. Presidencia de la República.
18. Kotora JG. An assessment of Chemical, Biological, Radiologic, Nuclear, and Explosive preparedness among emergency department healthcare providers in an inner city emergency department. *J Emerg Manag.* 2015 Sep-Oct; 13 (5):431-46.
19. Totenhofer RI, Kierce M. It's a disaster: emergency departments preparation for a chemical incident or disaster. *Accid Emerg Nurs.* 1999 Jul; 7 (3): 141 - 7.
20. A guide to hazmat response. *Emerg Med Serv.* 2007 Apr; 36 (4): 88-90.
21. Emergency Preparedness and Disaster Response: There's An App for That, *Prehospital and Disaster Medicine*, Volume 30, Issue 5 , October 2015, pp. 486-490,
22. Levitin HW, Siegelson HJ, Dickinson S, Halpern P, Haraguchi Y, Nocera A, Turineck D. Decontamination of mass casualties--re-evaluating existing dogma. *Prehosp Disaster Med.* 2003 Jul-Sep; 18 (3): 200 -7.

23. Barelli A, Biondi I, Soave M, Tafani Ch, Bononi F. The comprehensive medical preparedness in chemical emergencies: 'the chain of chemical survival' European Journal of Emergency, Medicine 2008; 15: 110–118.
24. Prehospital and Disaster Medicine, Special report, August 2016. Development of Mass-casualty Life Support CBRNE (MCLS-CBRNE) in Japan.
25. Manual Jane´s para situaciones con un número elevado de víctimas: Hospital, Preparación para las emergencias y respuesta, primera Edición, 2010. Biblioteca del Congreso de los Estados Unidos de Norte América.
26. Gold M, Bongiovanni R, Scharf B, Gresham V, Woodward C. Journal Drug and Chemical Toxicology, Volume 17, 1994 - Issue 4, Hypochlorite Solution as a Decontaminant in Sulfur Mustard Contaminated Skin Defects in the Euthymic Hairless Guinea Pig
27. Jane´s Chem – Bio Handbook, Third edition, Ken Alibek, Thomas Dashiell.



**14**

**Notificación de eventos  
tóxicos al SIVIGILA**



## 14.1 Importancia de la notificación de los eventos toxicológicos

El registro, la notificación de datos fidedignos, la recopilación de la información relativa a los eventos toxicológicos son instrumentos imprescindibles para la prevención, al permitir identificar y analizar las causas y sus determinantes. Es de destacar que las intoxicaciones están adquiriendo cada día mayor importancia epidemiológica y sus principales causas son prevenibles.

El análisis y la divulgación de la situación de los eventos toxicológicos, con base en la información generada por la vigilancia y otras fuentes, proporciona una valiosa orientación para definir áreas prioritarias de intervención en salud pública y orientar las acciones de prevención y control sectoriales e intersectoriales en el territorio y con la comunidad.

Las direcciones municipales de salud o la dependencia que haga sus veces, las entidades promotoras de salud y entidades adaptadas, las administradoras del régimen subsidiado, las empresas de medicina prepagada y las entidades responsables de los regímenes de excepción de que tratan el Artículo 279 de la Ley 100 de 1993 y la Ley 647 de 2001, las UPGD y otras entidades que participen en los procesos de vigilancia, todas deben cumplir con las funciones en relación con la Salud Pública descritos en el Decreto 3518 de 2006.

Es importante destacar que el artículo 20 del Decreto 3518 de 2006 establece en relación a la Notificación obligatoria que “Todos los integrantes del Sistema de Vigilancia en Salud Pública, Sivigila, que generen información de interés en salud pública, deberán realizar la notificación de aquellos eventos de reporte obligatorio definidos en los modelos y protocolos de vigilancia, dentro de los términos de estructura de datos, responsabilidad, clasificación, periodicidad y destino señalados en los mismos y observando los estándares de calidad, veracidad y oportunidad de la información notificada”.

Ver anexo N° 6. **“Eventos toxicológicos que actualmente son de notificación obligatoria al Sistema de Vigilancia en Salud Pública, SIVIGILA”**. En esta tabla se mencionan las ayudas para facilitar este proceso.



**15**

**Accidente laboral**



## 15.1. Normatividad ante accidente laboral

### Normatividad

La **Ley 1562 de 2012** de la República de Colombia en su artículo 3° define el accidente de trabajo de la siguiente forma:

“Es accidente de trabajo todo suceso repentino que sobrevenga por causa o con ocasión del trabajo, y que produzca en el trabajador una lesión orgánica, una perturbación funcional o psiquiátrica, una invalidez o la muerte.

Es también accidente de trabajo aquel que se produce durante la ejecución de órdenes del empleador, o contratante durante la ejecución de una labor bajo su autoridad, aún fuera del lugar y horas de trabajo.

Igualmente se considera accidente de trabajo el que se produzca durante el traslado de los trabajadores o contratistas desde su residencia a los lugares de trabajo o viceversa, cuando el transporte lo suministre el empleador.

También se considerará como accidente de trabajo el ocurrido durante el ejercicio de la función sindical, aunque el trabajador se encuentre en permiso sindical siempre que el accidente se produzca en cumplimiento de dicha función.

De igual forma se considera accidente de trabajo el que se produzca por la ejecución de actividades recreativas, deportivas o culturales, cuando se actúe por cuenta o en representación del empleador o de la empresa usuaria cuando se trate de trabajadores de empresas de servicios temporales que se encuentren en misión”.

La **Ley 1295 de 1994** de la República de Colombia, en su artículo 62° sobre Información de Riesgos Profesionales reza:

“Los empleadores están obligados a informar a sus trabajadores los riesgos a que pueden verse expuestos en la ejecución de la labor encomendada o contratada. Todo accidente de trabajo o enfermedad profesional que ocurra en una empresa o actividad económica, deberá ser informado por el respectivo empleador a la entidad administradora de riesgos profesionales y a la entidad promotora de salud, en forma simultánea, dentro de los dos días hábiles siguientes de ocurrido el accidente o diagnosticada la enfermedad”.

Los accidentes de trabajo se deben categorizar como una de las principales actividades que una empresa debe vigilar permanentemente para lograr un mejoramiento continuo de las condiciones de salud, seguridad y medio ambiente de sus trabajadores.

El adecuado análisis de la información de los eventos y la recolección cronológica de los datos relacionados con los mismos ayudan a identificar factores de riesgo de las actividades y las áreas más sensibles, la naturaleza de las lesiones, los agentes más comunes, entre otros aspectos. Esta identificación debe generar estrategias de mejora continua, además da pautas para la generación de políticas y programas de protección en el ambiente laboral.

La **Resolución 1570 de 2005**, del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia, establece las variables y mecanismos para la recolección de la información en salud ocupacional y riesgos profesionales, establece la obligatoriedad de registrar de manera clara y completa el Formato Único de Reporte de Accidentes de Trabajo FURAT.

La Resolución establece que el reporte debe ser diligenciado completamente y firmado por el empleador o contratante o por quien él designe. Así mismo, define que el empleador es responsable de la información que contenga el reporte. La Resolución ratifica que es el empleador o el contratante el responsable de reportar a la EPS y a la ARP la ocurrencia de los accidentes de trabajo o las enfermedades profesionales. Dicho reporte deberá realizarse dentro de los dos días siguientes a la ocurrencia del accidente o del diagnóstico de la enfermedad. Cuando el empleador no diligencie en su totalidad el formulario de reporte, la ARP, EPS o la IPS podrán solicitarle la información faltante, la cual deberá ser suministrada por el empleador dentro de los dos días hábiles siguientes, de lo contrario, la entidad dará aviso al Ministerio de la Protección Social quien iniciará la investigación correspondiente.

Es importante que los datos que se recojan estén basados en hechos demostrables sin opiniones personalizadas.

Al diligenciar el formato se debe entregar copia al trabajador, a la empresa, a la institución prestadora de servicios de salud y a la Administradora de Riesgos Laborales.

El trabajador accidentado debe asegurarse de conservar la copia que le corresponde del reporte del accidente de trabajo.

### **¿Qué hacer en caso de un accidente de trabajo?**

En estos casos el empleado debe recibir la atención médica necesaria y también tiene la obligación de comunicarle inmediatamente al jefe o encargado lo sucedido, a fin de iniciar los trámites que garanticen la prestación de los servicios de salud y el pago de las prestaciones derivadas del accidente o enfermedad laboral. El trámite no tiene costo y no necesita abogado.



Todo accidente de trabajo o enfermedad laboral que ocurra en una empresa o actividad económica, deberá ser informado por el respectivo empleador a la entidad Administradora de Riesgos Laborales (**ARL**) y a la Entidad Promotora de Salud (**EPS**), en forma simultánea, dentro de los dos días hábiles siguientes de ocurrido el accidente o diagnosticada la enfermedad (Art. 62 del decreto ley 1295 de 1994).

### ¿Dónde acudir?

- Administradora de Riesgos Laborales
- Empresa Promotora de Salud EPS
- Jefe o empresa empleadora

### ¿Qué debe hacer?

1. Ocurrido un accidente de trabajo debe informar a su jefe o al encargado sobre la ocurrencia del hecho. El empleado tendrá que acudir al Servicio de Urgencias más cercano para recibir la atención médica requerida.

En caso de no poder moverse, la empresa dispondrá de personas que realicen los primeros auxilios mientras los servicios de emergencia realizan el traslado al Servicio Médico más cercano o a la IPS más cercana que la Aseguradora de Riesgos Laborales (ARL) a la cual se debe encontrar afiliada la empresa informe, para recibir la atención y tratamiento médico adecuados.

2. El empleador, una vez enterado de la ocurrencia del accidente tendrá que realizar el informe del mismo, poniendo en conocimiento de la Aseguradora de Riesgos Laborales ARL, la EPS o IPS según sea el caso y de ser un accidente mortal o muy grave, al Ministerio del Trabajo sobre las circunstancias y consecuencias de este.

Para este informe el empleador cuenta con 2 días hábiles.

### Tenga en cuenta

- Cuando para el empleado sea imposible informar por la gravedad de las heridas, cualquier persona puede dar informe al jefe o encargado y se entenderá realizado el informe.
- No es posible que el jefe despida a un trabajador cuando se encuentra en una incapacidad temporal por la enfermedad o haya sufrido accidente laboral, por el contrario, cuando termine la incapacidad, el trabajador debe ser reubicado en el mismo cargo o en otro de la misma categoría.

La notificación oportuna y completa de los accidentes de trabajo:

- Facilita la identificación de las causas durante la investigación del evento.
- Entrega información al Ministerio para determinar políticas y programas.
- Evita posibles sanciones de los entes de control por información incompleta.
- Es una manifestación de la responsabilidad y el compromiso del empleador con su equipo de trabajo.

Para la empresa y el trabajador es importante que el hecho se investigue para:

- Identificar y analizar las causas.
- Definir las acciones para evitar que se repitan situaciones similares.
- Asignar un responsable de la ejecución de las medidas preventivas.
- Compartir las lecciones aprendidas con los demás miembros de la empresa.

## Exposición a sustancias químicas

El empresario tiene la obligación de informar a los trabajadores sobre los riesgos que supone para su salud cada una de las sustancias, mezclas y residuos de los procesos a los que puede estar expuesto. Así mismo, deberá facilitar la formación óptima y adecuada para poder realizar la detección de los riesgos, comprender el significado de la señalización establecida en el lugar de trabajo y estar en disposición de hacer uso de las medidas preventivas necesarias.

La información facilitada a los trabajadores deberá incluir como mínimo el contenido y significado del etiquetado y las fichas de seguridad o las hojas de seguridad de las sustancias químicas. Esta información debe estar disponible para todos los trabajadores que pudieran estar expuestos. Se debe garantizar que esta información sea comprendida y se pueda realizar su trabajo en adecuadas condiciones de seguridad.

## Referencias

1. Ministerio de Trabajo. Fondo de Riesgos Laborales. Disponible en: <http://fondoriesgoslaborales.gov.co/seccion/normatividad/>
2. ARL Sura. Cartillas de Educación para el Cuidado. Disponible en: <https://www.arlsura.com/index.php/255-temporal/2340-consulta-de-cartillas-formacion-para-la-cultura-del-cuidado>
3. Ley 1295 del 22 de junio de 1994. República de Colombia. Disponible en: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=2629>
4. Resolución 1570 del 2 de junio de 2005. Ministerio de Protección Social, República de Colombia. Disponible en: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=16656>

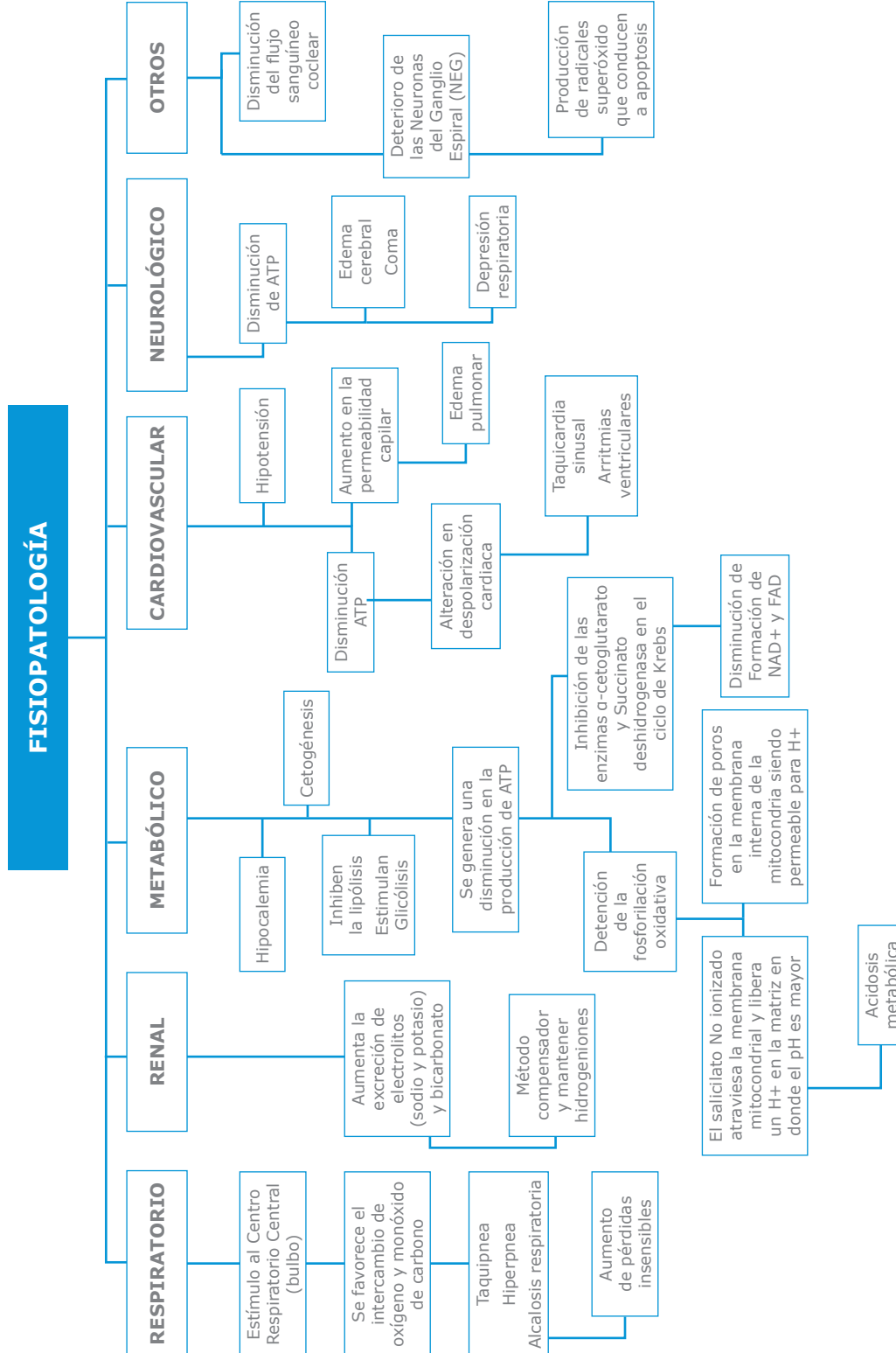
5. Ley 1562 de 2012 del 11 de julio de 2012. Ministerio de Trabajo. República de Colombia. Disponible en: <http://mintrabajo.gov.co/normatividad-julio-leyes-2012/712-ley-1562-del-11-de-julio-de-2012.html>
6. Formato único para el Reporte de Accidentes. Disponible en: <https://planbasicoidea.wikispaces.com/file/view/FURAT.pdf>



# Anexos



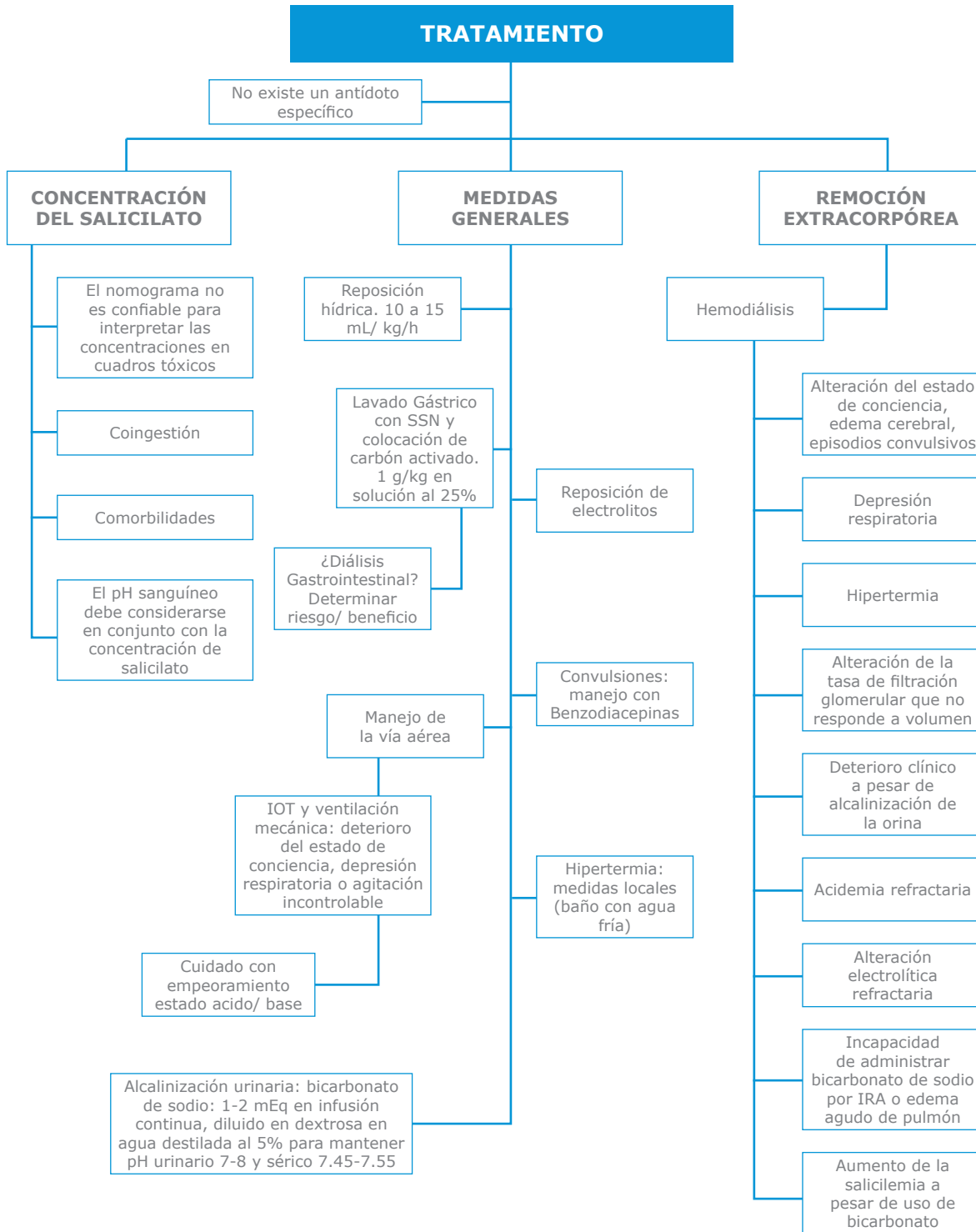
## Anexo N° 1. Salicilatos. Fisiopatología







## Anexo N° 2. Salicilatos - Tratamiento





## Anexo N° 3 - 4. Treatment Guidelines for Neonatal Narcotic Abstinence Syndrome with Diluted Oral Morphine and Clonidine

### Background

Morphine sulfate has been recommended by the AAP as the first-line agent for the pharmacologic treatment for neonatal narcotic abstinence syndrome (NNAS).

Clonidine has been widely used as a non-opioid alternative for managing opioid withdrawal in adults. A recent study (Agthe et al, Pediatrics 2009) comparing Morphine with a combination of Morphine and Clonidine for the treatment of NNAS demonstrated shorter duration of therapy, lower Morphine doses, and shorter hospital stays for infants receiving combination therapy. Clonidine use has been shown to be associated with a clinically-insignificant lowering of the heart rate (5bpm) and blood pressure (5mmHg). No other adverse effects were noted.

### Management

The pharmaceutical treatment should be used in combination with supportive measures including: swaddling, holding, decreasing environmental stimuli, pacifiers, and rocking.

### INITIATION

1. Begin NNAS scoring every **4-6 hrs (every other feeding)**.
2. Initiate combination therapy with oral Morphine and Clonidine for three consecutive withdrawal scores are  $\geq 8$  or any one time score is  $\geq 12$  using the Neonatal Withdrawal Inventory (NWI) scale.
3. Initial doses:
  - a. Morphine at 0.05 mg/kg/dose PO every 3 hours with feedings.
  - b. Clonidine at 0.75 mcg/kg/dose every 3 hours (rounded to nearest 0.1mcg)
4. Increase Morphine dose by 0.01mg/kg/dose every 12 hours until withdrawal symptoms are controlled (two consecutive NWI scores  $< 8$ ). Morphine dosing should be titrated to the desired effect, with a usual **maximum dose of 0.2 mg/kg** every 3 hours.
5. Adjust Clonidine dose to weight weekly to maintain daily dose of 6mcg/kg/day.

6. If maximum dose for Morphine is reached (0.2 mg/kg/dose): Consider adding Phenobarbital (loading dose 20mg/kg in two divided dose of 10mg/kg every 12 hours), followed by a maintenance dose of 5mg/kg/day once daily. Clonidine should be discontinued 24 hours after completion of the Phenobarbital loading dose.

## WEANING

1. Weaning should begin after NNAS symptoms are controlled for 48 hrs (total NWI score  $\leq 24$  over three consecutive measurements).
2. Begin weaning Morphine **by 0.04mg (flat dose) or by 10% of the highest dose, whichever is greater.** Weaning can be done every day provided that the NWI scores are stable during weaning. If two scores in a 24-hour period are  $\geq 8$ , consider increasing the dose back to the previous effective dose.
3. Morphine may be discontinued from a dose of **0.06mg (flat dose).**
4. After 24 hours off Morphine, the Clonidine may be decreased by 50%. If NWI scores remain stable for 12 hours, the Clonidine may be discontinued. If total NWI scores exceed 24 over the next three measurements after stopping Clonidine, restart Morphine at 0.04mg every 3-4 hours with feeding.
5. Patient may be discharged if NWI scores remain stable (total NWI Score  $\leq 24$  over three consecutive measurements for 1-2 days) off medication and the following criteria are met -
  - a. Infant is taking oral feeds and gaining weight
  - b. All newborn assessments/procedures have been completed (Hepatitis B Vaccination, hearing screening test, State Screening Tests)
  - c. Social work has cleared the infant and a suitable home is arranged
  - d. VNA is set up if deemed necessary
  - e. Follow-up with the PMD is arranged

## BP MONITORING

1. Monitor BP per unit protocol (at least q shift) for the first 48 hours after starting Clonidine. If blood pressure remains stable, continue BP measurements every 12 hours during treatment.
2. Monitor BP per unit protocol (at least q shift) when discontinuing Clonidine and for the first 24 hours off Clonidine.

## References

1. AAP Committee on Drugs. Neonatal Drug Withdrawal. Pediatrics 1998; 101: 1079-1088.
2. Agthe AG, et al. Clonidine as an Adjunct Therapy to Opioids for Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized, Controlled Trial. Pediatrics. 2009 May;123(5):e849-56. Epub 2009 Apr 27.
3. Opiate Treatment for Opiate Withdrawal in Newborn Infants. 2005 Cochrane Review.
4. Zahorodny W, Rom C, Whitney W, Giddens S, Samuel M, Maichuk G, Marshall R. The neonatal withdrawal inventory: a simplified score of newborn withdrawal. J Dev Behav Pediatr. 1998 Apr;19(2):89-93.

## Reviewed by

Yogangi Malhotra, MD, Dael Nelson, PAC, David Cheromcha, MD, Richard Ehrenkranz, MD, Matthew Grossman, MD, Barbara Sabo, APRN.

*Neonatal withdrawal inventory scale*

Score	# 1	# 2	# 3	# 4	# 1	# 2	# 3	# 4	# 1	# 2	# 3	# 4	# 1	# 2	# 3	# 4	# 1	# 2	# 3	# 4	
Hypertonia	2																				
Regurgitation/Vomiting	2																				
Loose, watery stool	2																				
Sneezing or yawning	1																				
Sweating or mottling	2																				
Hyperactive Moro Reflex	2																				
Tremors when disturbed OR	3																				
Tremors undisturbed	4																				
Irritability OR	1																				
Crying or frantic fist sucking OR	2																				
Excoriation OR	3																				
Continuous Crying (restless even after intervention)	4																				
TOTAL																					

Morphine Dose mg/kg																						
Clonidine Dose mcg/kg																						
Other: _____ Dose _____/kg																						
Other: _____ Dose _____/kg																						
Temperature _____ celcius																						
Respiratory Rate																						
DATE:																						
TIME:																						
INITIALS:																						

### *Neonatal withdrawal inventory scale*

Signature/Initials			
Print			
Signature/Initials			
Print			
Signature/Initials			
Print			
Signature/Initials			
Print			

### **Neonatal withdrawal inventory scale helpful hints:**

#### **STEPS IN SCORING**

1. Conduct scoring within one hour prior to every other feeding (a 6 hour caregiving interval). If NPO conduct scoring every 6 hours.
2. Observe infant without disturbing the infant for 1 minute.
3. Encourage the baby to a quiet awake state. Take note of the infant's ability to transition states smoothly.
4. While in quiet awake state, assess moro reflex, measure axillary temperature, inspect skin for signs of excoriation and change diaper.
5. Following your observations, score the infant using the neonatal withdrawal inventory criteria.

#### **SCORING FYIs**

##### **HYPERTONIA**

Score for increased tone that may interfere with suck swallow coordination as compared with a non-withdrawing newborn of comparable gestation and condition.

For the intubated or NPO infant, this section should assess the infant's muscle tone as compared to the non-withdrawing newborn of comparable gestation and condition.

##### **REGURGITATION**

Score for true emesis of formula/BM seen in the mouth not associated with burping following a feeding.

For the intubated who is feeding score for true emesis seen following a gavage feeding or for an aspirate prior to the feeding greater than 1/3 of the previous feeding

For NPO infants, only score if infant has large aspirate or is vomiting.

### **LOOSE, WATERY STOOLS**

Stools are minimally formed or no solid stool noted. Often you will see a water ring in the diaper.

### **SNEEZING OR YAWNING**

Score if the baby sneezes or yawns at least 6-8 times in the 6 hour time frame.

### **SWEATING OR MOTTLING**

Score if you see sweating on the upper lip or forehead. Ensure the infant is not over bundled and the isolette is not overheated. Score for mottling not associated with hypothermia/cold stress (axillary temp < 36.0).

### **HYPERACTIVE MORO RELEEX**

A moro reflex is expected... Score infant if an exaggerated moro response is exhibited compared to the non-withdrawing newborn of comparable gestation and condition. For the intubated infant do a modified moro.

### **TREMORS**

Tremors are high frequency, low amplitude "shaking" of the arms and/or legs. If tremors are only present when disturbed such as after a physical exam, unbundling, taking vital , etc. then score as 3. If the tremors are present without any stimulation, then score a 4.

### **BEHAVIOR**

Choose the one description which describes the baby ANY TIME during the 6 hour scoring interval.

**Irritable:** remains restless even after feeding or other intervention to calm infant such as swaddling, rocking, offering pacifier, kangaroo care.

### **Crying or frantic first sucking**



**Fresh excoriation of chin, face, knees or elbows.** This means the baby is so irritable he/she is rubbing the face or extremities on the bedding, causing excoriation of the points of contact. Do not score for a diaper rash.

**Continuous crying** and an inability to sleep or feed despite all interventions for calming the baby.



## Anexo No. 5. Importación de Medicamentos Vitales no Disponibles

### Medicamento vital no disponible

“Es un medicamento indispensable, e irremplazable, para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente, o un grupo de pacientes, y que, por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes (...)”<sup>1</sup>.

### Existen tres modalidades para la solicitud.

Solicitud de importación para más de un paciente (cantidades comerciales), se requiere que el producto se encuentre en normas farmacológicas (es decir tener evaluación farmacológica: demostrar eficacia y seguridad), en los casos de paciente específico y urgencia clínica se debe allegar evidencia científica robusta de la eficacia y seguridad del producto.

Ítem
Autorización importación como medicamento vital no disponible para un paciente.
Autorización de importación como medicamento vital no disponible para varios pacientes y de producción nacional.
Autorización importación vital no disponible en caso de urgencia clínica.

El solicitante podrá ser cualquier entidad pública o privada legalmente constituida, debidamente autorizada para la distribución de medicamentos de acuerdo con las normas vigentes o aquellas que las modifiquen o sustituyan. (Usualmente son importadores que tienen las empresas administradoras de planes de beneficios, EAPB).

Las tarifas las encontrará en <https://www.invima.gov.co/tramites-y-servicios/tarifas.html>

Listado de los códigos de las tarifas para tramitar solicitudes de medicamentos como vitales no disponibles.

Código	Ítem
4002-24	Autorización importación como medicamento vital no disponible para un paciente.
4002-25	Autorización de importación como medicamento vital no disponible para varios pacientes y de producción nacional.
4002-26	Autorización importación vital no disponible en caso de urgencia clínica.

Fuente. [www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

## **Autorización de importación para un paciente específico**

La importación de un medicamento vital no disponible, para un paciente específico, podrá ser realizada por el mismo paciente o por una persona natural o jurídica pública o privada legalmente constituida previo cumplimiento de los siguientes requisitos:

1. Solicitud expresa de la autorización de importación presentada ante el INVIMA.
2. Nombre completo del paciente y su documento de identidad.
3. Principio activo en su denominación genérica y composición del medicamento.
4. Fórmula médica y resumen de la historia clínica en donde se indique la dosis, tiempo de duración del tratamiento, nombre del medicamento y cantidad, la cual debe estar firmada por el médico tratante, con indicación y número de su tarjeta profesional.
5. Copia del recibo de consignación correspondiente.

## **Autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para uso exclusivo en casos de urgencia clínica.**

En el caso de medicamentos vitales no disponibles de uso exclusivo en urgencia clínica, se podrá autorizar la importación de cantidades no comerciales sin la documentación referida al paciente, en cuyo evento bastará la sustentación médica correspondiente.

La EPS solicita en forma directa, o a través de una importadora, a la Dirección de Operaciones Sanitarias la autorización para la importación de este medicamento allegando los soportes listados previamente y cancelando la tarifa correspondiente

El Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles actualizado se puede consultar en: [https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala\\_Especializada\\_de\\_Medicamentos/LISTADO-DE-MEDICAMENTOS-VITALES-NO-DISPONIBLES\\_Noviembre-2016.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/LISTADO-DE-MEDICAMENTOS-VITALES-NO-DISPONIBLES_Noviembre-2016.pdf)

## **Referencias**

1. Ministerio de la Protección Social. Decreto N° 0481 de 2004. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Decreto-0481-de-2004.pdf>

## Anexo No. 6. Eventos toxicológicos que actualmente son de notificación obligatoria al Sistema de Vigilancia en Salud Pública ( SIVIGILA)

Protocolo de Vigilancia en Salud Pública	Enlace página Web del Instituto Nacional de Salud -INS	Aspectos relevantes	Ficha de Notificación. Datos básicos	Ficha de Notificación. Datos complementarios:
Consumo de sustancias psicoactivas con énfasis en sustancias inyectables	<a href="http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Consumo%20de%20sustancias%20psicoactivas.pdf">http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Consumo%20de%20sustancias%20psicoactivas.pdf</a>	Para la vigilancia del evento, se ha planteado la vigilancia mediante fuentes secundarias. De acuerdo a esto, la principal fuente de información para la vigilancia serán los servicios de tratamiento para usuarios de sustancias psicoactivas (SPA), a través del Sistema único de Indicadores sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas (SUISPA), dado que es a estos servicios donde ingresan los casos de abuso y dependencia a sustancias psicoactivas y los registros individuales de prestación de servicios (RIPS).	No aplica	<a href="http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Fichas%20de%20Notificacin%20SIVIGILA/Consumo%20sustancias%20psicoactivas%2020202.pdf">http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Fichas%20de%20Notificacin%20SIVIGILA/Consumo%20sustancias%20psicoactivas%2020202.pdf</a>
Intoxicaciones por sustancias químicas	<a href="http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Intoxicaciones.pdf">http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Intoxicaciones.pdf</a>	La ficha única de notificación de intoxicaciones por sustancias químicas código de notificación 365 cuenta con los siguientes grupos de sustancias para la vigilancia con sus respectivos códigos: 1. Medicamentos: incluye medicamentos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos fitoterapéuticos, suplementos dietarios, productos homeopáticos, drogas blancas, productos oficinales y medicamentos veterinarios. 2. Plaguicidas, 3. Metanol, 4. Metales, 5. Solventes, 6. Otras sustancias químicas, 7. Gases, 8. Sustancias psicoactivas.	<a href="http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Fichas%20de%20Notificacin%20SIVIGILA/Datos%20b%C3%A1sicos.pdf">http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Fichas%20de%20Notificacin%20SIVIGILA/Datos%20b%C3%A1sicos.pdf</a>	<a href="http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Fichas%20de%20Notificacin%20SIVIGILA/Intoxicaciones%20365.pdf">http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Fichas%20de%20Notificacin%20SIVIGILA/Intoxicaciones%20365.pdf</a>

Protocolo de Vigilancia en Salud Pública	Enlace página Web del Instituto Nacional de Salud -INS	Aspectos relevantes	Ficha de Notificación. Datos básicos	Ficha de Notificación. Datos complementarios:
Accidente ofídico	<a href="http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Accidente%20Ofidico.pdf">http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Accidente%20Ofidico.pdf</a>	Notificación semanal de todo sujeto que presenta signos y síntomas compatibles con el accidente ofídico por mordedura de una serpiente venenosa identificada o no. Notificación inmediata de todo caso de muerte por accidente ofídico. Debe reportarse de forma inmediata desde todos los niveles (municipal, distrital, departamental y nacional).	<a href="http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Fichas%20de%20Notificacin%20SIVIGILA/Datos%20b%C3%A1sicos.pdf">http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Fichas%20de%20Notificacin%20SIVIGILA/Datos%20b%C3%A1sicos.pdf</a>	<a href="http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Fichas%20de%20Notificacin%20SIVIGILA/Accidente%20of%C3%ADdico%20100.pdf">http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Fichas%20de%20Notificacin%20SIVIGILA/Accidente%20of%C3%ADdico%20100.pdf</a>

Fuente: Instituto Nacional de Salud: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Paginas/protocolos.aspx>  
<http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Paginas/fichas-de-notificacion.aspx>

Elaboró: Gloria Lucía Henao Londoño.

## Anexo No. 7 Ficha de notificación al SIVIGILA

### SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA

#### Subsistema de información SIVIGILA

#### Ficha de notificación

#### Intoxicaciones por sustancias químicas Código INS: 365

La ficha de notificación es para fines de vigilancia en salud pública y todas las entidades que participen en el proceso deben garantizar la confidencialidad de la información LEY 1273/09 y 1266/09

RELACIÓN CON DATOS BÁSICOS				FOR-R02.0000-043 V:06 2017/01/01
A. Nombres y apellidos del paciente		B. Tipo de ID*	C. Número de identificación	
*RC : REGISTRO CIVIL   TI : TARJETA IDENTIDAD   CC : CÉDULA CIUDADANÍA   CE : CÉDULA EXTRANJERÍA   PA : PASAPORTE   MS : MENOR SIN ID   AS : ADULTO SIN ID				
5. DATOS DE LA EXPOSICIÓN				
5.1 Grupo de sustancias				
<input type="radio"/> 1. Medicamentos <input type="radio"/> 3. Metanol <input type="radio"/> 5. Solventes <input type="radio"/> 7. Gases <input type="radio"/> 2. Plaguicidas <input type="radio"/> 4. Metales pesados <input type="radio"/> 6. Otras sustancias químicas <input type="radio"/> 8. Sustancias psicoactivas				
5.2 Nombre del producto:				
5.3 Tipo de exposición				
<input type="radio"/> 1. Ocupacional <input type="radio"/> 3. Intencional suicida <input type="radio"/> 6. Delictiva <input type="radio"/> 9. Intencional psicoactiva / adicción <input type="radio"/> 2. Accidental <input type="radio"/> 4. Intencional homicida <input type="radio"/> 8. Desconocida <input type="radio"/> 10. Automedicación / autoprescripción				
5.4 Lugar donde se produjo la intoxicación				
<input type="radio"/> 1. Hogar <input type="radio"/> 3. Establecimiento militar <input type="radio"/> 5. Establecimiento penitenciario <input type="radio"/> 7. Vía pública /parque <input type="radio"/> 2. Establecimiento educativo <input type="radio"/> 4. Establecimiento comercial <input type="radio"/> 6. Lugar de trabajo <input type="radio"/> 8. Bares/Tabernas/Discotecas.				
5.5 Fecha de exposición (dd/mm/aaaa)	5.5.1 Hora (0 a 24)	5.6 Vía de exposición		<input type="radio"/> 5. Desconocida
		<input type="radio"/> 1. Respiratoria <input type="radio"/> 3. Dérmica/mucosa <input type="radio"/> 6. Parenteral (intramuscular, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal)		
		<input type="radio"/> 2. Oral <input type="radio"/> 4. Ocular <input type="radio"/> 7. Transplacentaria		
6. OTROS DATOS				
6.1 Escolaridad				
<input type="radio"/> 1. Preescolar <input type="radio"/> 4. Media académica o clásica <input type="radio"/> 7. Técnica profesional <input type="radio"/> 10. Especialización <input type="radio"/> 13. Ninguno <input type="radio"/> 2. Básica primaria <input type="radio"/> 5. Media técnica <input type="radio"/> 8. Tecnológica <input type="radio"/> 11. Maestría <input type="radio"/> 14. Sin información <input type="radio"/> 3. Básica secundaria <input type="radio"/> 6. Normalista <input type="radio"/> 9. Profesional <input type="radio"/> 12. Doctorado				
6.2 ¿Afiliado a A.R.L.?		6.2.1 Nombre de la A.R.L.:		
<input type="radio"/> 1. Sí <input type="radio"/> 2. No				
6.3 Estado civil				
<input type="radio"/> 1. Soltero <input type="radio"/> 3. Unión libre <input type="radio"/> 5. Divorciado <input type="radio"/> 2. Casado <input type="radio"/> 4. Viudo				

7. SEGUIMIENTO	
7.1 ¿El caso hace parte de un brote? O 1. Sí O 2. No	7.2 Número de casos en este brote
7.3. Fecha investigación epidemiológica brote (dd/mm/aaaa)	7.4. Situación de alerta O 1. Sí O 2. No
8. DATOS DE LABORATORIO	
8.1 Se tomaron muestras de toxicología O 1. Sí O 2. No	8.2 Tipo de muestras solicitada O 1. Sangre total O 4. Tejido O 17. Agua O 29. Envase/empaque O 32. Uñas O 2. Orina O 13. Suero O 23. Cabello O 30. Otro
8.3 Nombre de la prueba toxicológica	8.4 Diligencie el resultado de la prueba
Correos: sivigila@ins.gov.co / ins.sivigila@gmail.com	

INSTRUCTIVO DILIGENCIAMIENTO FICHAS DE NOTIFICACIÓN DATOS COMPLEMENTARIOS Intoxicación por sustancias químicas Cód INS: 365			
VARIABLE	CATEGORÍAS Y DEFINICIÓN	CRITERIOS SISTEMATIZACIÓN	OBLIG.
RELACIÓN CON DATOS BÁSICOS			
A. Nombres y apellidos del paciente B. Tipo de ID C. Número de identificación	* Se relaciona con el tipo de documento de identidad que tiene el paciente que está siendo notificado. Diligencie una sola opción en esta variable.	* El tipo de documento debe ser coincidente con la edad del paciente. * El tipo y número de documento debe coincidir con la información ingresada en la ficha de datos básicos.	SI
5. DATOS DE A EXPOSICIÓN			
5.1 Grupo de sustancias	Tenga en cuenta que el producto debe incluirse en el grupo específico al que pertenece, que puede ser: 1 = Medicamentos; 2 = Plaguicidas; 3 = Meta-nol; 4 = Metales pesados; 5 = Solventes; 6 = Otras sustancias químicas; 7 = Gases; 8 = Sustancias Psicoactivas	Ingrese en el sistema el número al que pertenece el grupo relacionado con la intoxicación. De lo contrario el sistema no permitirá continuar con el diligenciamiento de los datos.	SI
5.2 Nombre del producto	A partir de la información ingresada en la variable anterior, ingrese en letra clara y legible, el nombre del producto asociado con la intoxicación.	Variable depende de respuesta en 5.1, verificar en lista desplegable que contiene el sistema.	SI
5.3 Tipo de exposición	Marque con una X la opción según corresponda.	Diligencie la variable, de lo contrario el sistema no permitirá continuar con el ingreso de la información.	SI
5.4 Lugar donde se produjo la exposición	Marque con una X la opción según corresponda.	Diligencie la variable, de lo contrario el sistema no permitirá continuar con el ingreso de la información.	SI
5.5 Fecha de exposición	Formato día-mes-año. Diligencie la fecha en la que se produjo la exposición a la sustancia química relacionada con la intoxicación.	Diligencie la variable, de lo contrario el sistema no permitirá continuar con el ingreso de la información.	SI
5.5.1 Hora	Ingrese la hora en formato militar, en la que se produjo la exposición.	Diligencie la variable, de lo contrario el sistema no permitirá continuar con el ingreso de la información.	SI



<b>INSTRUCTIVO DILIGENCIAMIENTO FICHAS DE NOTIFICACIÓN DATOS COMPLEMENTARIOS</b>			
<b>Intoxicación por sustancias químicas Cód INS: 365</b>			
5.6 Vía de la exposición	Marque con una X la opción según corresponda. Se relaciona con el medio por el cual la sustancia química ingresó al organismo.	Diligencie la variable, de lo contrario el sistema no permitirá continuar con el ingreso de la información.	<b>SI</b>
<b>6. OTROS DATOS</b>			
6.1 Escolaridad	Marque con una X la opción según corresponda. Ingrese la escolaridad del caso.	Diligencie la variable, de lo contrario el sistema no permitirá continuar con el ingreso de la información.	<b>SI</b>
6.2 ¿Afiliado a ARL?	En el caso que aplique, verifique que el paciente se encuentre afiliado a una Aseguradora de Riesgos Laborales (ARL). Marque con una X la opción según corresponda.	Diligencie la variable, de lo contrario el sistema no permitirá continuar con el ingreso de la información.	<b>SI</b>
6.2.1 Nombre de la ARL	Ingrese en letra clara y legible, el nombre de la ARL a la que se encuentra afiliado el caso. Verifique la veracidad de la información.	Depende de respuesta en la variable 6.3, opción 1 = Si.	<b>NO</b>
6.3 Estado civil	Marque con una X la opción según corresponda.	Diligencie la variable, de lo contrario el sistema no permitirá continuar con el ingreso de la información.	<b>SI</b>
<b>7. SEGUIMIENTO</b>			
7.1 ¿El caso hace parte de un brote?	Indague sobre la posible relación del caso con otros que se asocian en tiempo, lugar y persona. Marque con una X la opción según corresponda.	Diligencie la variable, de lo contrario el sistema no permitirá continuar con el ingreso de la información.	<b>SI</b>
7.2 Número de casos en este brote	Ingrese en números enteros, las personas relacionadas con el brote al que se asocia el caso (si la respuesta a la variable anterior es SI)	Depende de respuesta en la variable 7.1, opción 1 = Si.	<b>NO</b>
7.3 Fecha de investigación epidemiológica brote	Formato día-mes-año. Diligencie la fecha en la que se realizó la investigación epidemiológica de campo si fue relacionado con un brote.	Depende de respuesta en la variable 7.1, opción 1 = Si.	<b>NO</b>
7.4 Situación de alerta	Alertas: Mujeres gestantes, menores de 5 años, plaguicidas prohibidos en el país. Intoxicaciones relacionadas con asperciones aéreas con Glifosato.	De acuerdo a definición de alertas establecidos en los lineamientos Nacionales de Intoxicaciones por Sustancias Químicas.	<b>SI</b>
<b>8. DATOS DE LABORATORIOS</b>			
8.1 ¿Se tomaron muestras de toxicología?	Marque con una X la opción según corresponda.	Diligencie la variable, de lo contrario el sistema no permitirá continuar con el ingreso de la información.	<b>SI</b>
8.2 Tipo de muestra solicitada	Marque con una X la opción según corresponda.	Depende de respuesta en variable 8.1, opción 1 =Si, obligatorio.	<b>SI</b>
8.3 Nombre de la prueba toxicológica.	Ingrese en letra clara y legible, el nombre de la prueba utilizada para identificar el tipo y cantidad de sustancias químicas relacionadas con el evento.	Depende de respuesta en variable 8.1, opción 1 =Si. Seleccione de acuerdo a la lista desplegable que se encuentra en el sistema.	<b>SI</b>
8.4 Diligencie el resultado de la prueba.	Ingrese en letra clara y legible, el resultado obtenido. Valores/Unidades de medida.	Depende de respuesta en variable 8.1, opción 1 =Si.	<b>SI</b>



## Anexo No. 8. Raticidas artesanales e ilegales

**Diana Marcela Pava Garzón**

Médico Línea Nacional de Toxicología Ministerio de Salud y Protección Social  
Candidata a Magister en Toxicología Universidad Nacional de Colombia  
Miembro Grupo de Investigación sustancias psicoactivas Universidad Nacional de Colombia

En la práctica clínica es frecuente el ingreso de pacientes con intoxicaciones, que involucran raticidas desconocidos o no rotulados ya sean en presentaciones líquidas o sólidas, con diferentes intencionalidades como suicida, accidental (especialmente en población pediátrica), entre otras. Esto causa dificultad en el manejo clínico ante la ausencia de signos y síntomas que los contextualicen en toxidromes clínicos.

En el año 2015, se asesoraron en la Línea Nacional de Toxicología un total de 196 casos, y para el año 2016 fueron 177 casos que registraron eventos causados por raticidas de composición desconocida.

A continuación se presenta la galería de imágenes de algunos raticidas, no registrados ante autoridad competente, implicados en casos de intoxicación, los cuales fueron asesorados por la Línea Nacional de Toxicología año 2015-2016. La composición de estos productos es muy variable, pudiéndose encontrar Aldicarb (Carbamato), o Fluoracetato de sodio, o anticoagulantes, u otras sustancias o mezclas de las anteriores.



“El Sicario”

Fuente: Línea Nacional de Toxicología (MSPS- CCS), 2015 -2016.



Fuente: Línea Nacional de Toxicología (MSPS- CCS), 2015 -2016.



Fuente: Fotos tomadas de casos clínicos (Dra. Myriam Gutiérrez).



Fuente: Línea Nacional de Toxicología (MSPS- CCS), 2015 -2016.



Fuente: Línea Nacional de Toxicología (MSPS- CCS), 2015 -2016.

## Instituciones de control y alertas

### Instituto Colombiano Agropecuario (ICA)

Al reportar e indagar por productos plaguicidas a las Autoridades Nacionales Competentes, se contribuye al Sistema de Vigilancia de Plaguicidas.

Para ello, el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), que es la Autoridad Nacional Competente para el registro y control de los plaguicidas de uso agropecuario, dispone del siguiente contacto:

*Coordinador del Grupo de Planificación Gestión de Calidad y Farmacovigilancia.  
Dirección Técnica de Inocuidad e Insumos Veterinarios.  
Teléfono (57) (1) 3323700 extensión 1227. Bogotá, Colombia.*

### Instituto Nacional de Vigilancia y Control de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)

El INVIMA, es la autoridad nacional competente para el registro y control de los plaguicidas de uso doméstico. Para mayor información acerca de los productos controlados por esta entidad, se puede ingresar al siguiente link:

[http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)

Ejemplo: se realizó consulta de registro en el portal de INVIMA, donde encontró actualizado a fecha 24 de febrero de 2017 los siguientes registros de raticida:

INVIMA Consulta Datos de Productos

Registro  Clasificación ATC

Grupo: **PLAGUICIDAS** Producto: rata

Por nombre del Producto  Por Registro Sanitario  Por Principio Activo Expediente:

Ingrese parte del nombre de producto (mínimo 3 caracteres)

Por favor, introduzca la palabra que se muestra a continuación:

**n8bcf**

Para ver información detallada del producto, haga click en el número de expediente.

La búsqueda enlistó **6** registros para el grupo **PLAGUICIDAS** Fecha/Hora sistema: 2017/02/23 18:32

Expediente	Nombre del Producto	Registro sanitario	Estado Registro	Fecha Vencimiento	
44963	RATAK	INVIMA V-001281	Vencido	2005-06-07	IMPORT
19934219	MATA RATA GUAYAQUIL	INVIMA 2003V-0001700	Cancelado	2013-03-03	FABRIC
19951654	AGAR MATA RATAS	INVIMA 2005V-0003081	Cancelado	2015-02-24	FABRIC
20014806	RATAQUILL SB	INVIMA 2010V-0005010	Vigente	2020-06-24	FABRIC
20028369	RODENTICIDA DOMÉSTICO AGAR MATA RATA	INVIMA 2011V-0005027	Vigente	2021-04-13	FABRIC
20028370	MATA RATA GUAYAQUIL	INVIMA 2011V-0005026	Vigente	2021-04-13	FABRIC





MINSALUD



**TODOS POR UN  
NUEVO PAÍS**  
PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN



Organización  
Panamericana  
de la Salud



Organización  
Mundial de la Salud  
OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**