

Los antidotos: el centro antitoxico como botiquin de referencia

Ballesteros S,*
Ramón F,*
Torrecilla JM,*
Sancho M*

RESUMEN

Las medidas para llevar a cabo la Resolución del Consejo de las Comunidades Europeas incluyen mejorar la disponibilidad de los antidotos en todo el territorio. Se envió una encuesta escrita a los hospitales españoles para determinar la disponibilidad de estas sustancias. Se compararon estos datos con las intoxicaciones que requieren antidotos y con el uso o la necesidad de estos durante un periodo de 8 años (1991-1998) en el SIT. Aunque se consideró adecuado el stock de los antidotos más utilizados, se carece de algunos que se emplean en intoxicaciones potencialmente letales. Se discute a continuación una propuesta de botiquin antidotico en un centro antitoxico a nivel nacional.

PALABRAS CLAVE: Antidotos. Antitoxicos. Intoxicación.

ABSTRACT

Measures to implement the Resolution of the Council of the European Community include to improve the availability of antidotes all over the territory. A written survey was mailed in order to determine whether insufficient availability of antidotes exists in spanish hospitals that provide emergency care. Comparisons with common poisonings and use or need of antidotes during a 8-year period (1991-1998) are also analysed. Although stock of commonly used antidotes could be considered adequate, some potential lifesaving antidotes are not available. Proposal for the presence of emergency antidotes in a national poison centre is discussed.

KEY WORDS: Antidotes. Antitoxics. Poisoning.

Inf Ter Sist Nac Salud 1999; 23: 74-87.

SIGLAS EMPLEADAS

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • BAL: British-Antilewisite o dimercaprol. • 4-DMAP: Dimetilaminofenol, clorhidrato. • DMPS: Acido dimercapto-propano sulfónico o unithiol. • DMSA: Acido dimercapto-succínico o succímico. • DTPA: Pentetato cálcico trisódico o ácido pentético. • EDTA cálcico-disódico: Edetato cálcico disódico. | <ul style="list-style-type: none"> • FAB: Fracción anticuerpo monoclonal. • G6PD: Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. • IPCS: International Programme on Chemical Safety. • 4-MP: 4-metilpirazol. • NAC: N acetil cisteina. • SIT: Servicio de Información Toxicológica. |
|--|--|

La Resolución del Consejo de las Comunidades Europeas que hace referencia a la mejora en la prevención y tratamiento de las intoxicaciones agudas (Diario Oficial de las Comunidades Europeas nº C-329, 31-XII-1990) invitaba a los Estados Miembros a garantizar en su territorio la disponibilidad de los antidotos y aumentar las posibilidades prácticas de utilización de los mismos mediante la elaboración y difusión por parte de la autoridad competente de la relación de los disponibles, así como de los medios para obtenerlos dentro del plazo adecuado.

La Directiva de la antigua CEE de fecha 22-11-1989 dispuso una relación de antidotos y productos antitoxicos incluyendo las sustancias para las que son eficaces y la disponibilidad en función del tiempo. El *International Programme on Chemical Safety* (IPCS) reconoció 51 sustancias como antidotos de las que la OMS en 1992 incluyó como esenciales, 13 (1,2).

Para elaborar un botiquin de antidotos en un centro antitoxico, interesa conocer primeramente la inciden-

cia de las intoxicaciones. Por ello valoramos las intoxicaciones más comunes que potencialmente requirieron antidotos y que fueron consultadas al Servicio de Información Toxicológica (SIT) durante 8 años (1991-1998). Representaron aproximadamente un 15% del total de las intoxicaciones consultadas (9,3% en otros estudios) (3). Por orden de frecuencia estarían las causadas por: benzodiazepinas, opiáceos, inhibidores de la colinesterasa, paracetamol, compuestos fluorados, fármacos de uso cardiovascular, anticolinérgicos, raticidas, mercurio y fertilizantes, que suelen contener nitratos (fig 1). Estos datos concuerdan con las sustancias antidóticas más comúnmente administradas antes de consultar al SIT (fig 2) y con las recomendadas desde nuestro servicio (fig 3). Hemos de considerar que algunas sustancias se aconsejan en función de la posible evolución como la fisostigmina o algunos quelantes.

Para conocer la situación española en cuanto a la disponibilidad de antidotos, se envió un cuestionario a los centros hospitalarios españoles donde básicamente se preguntaba si tenían acceso a los antidotos incluidos en la Directiva de la CEE así como la satisfacción en este sentido. Del estudio se desprende que:

* Servicio de Información Toxicológica. Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

FIGURA 1
NUMERO TOTAL DE INTOXICACIONES QUE POTENCIALMENTE REQUIRIERON ANTIDOTOS

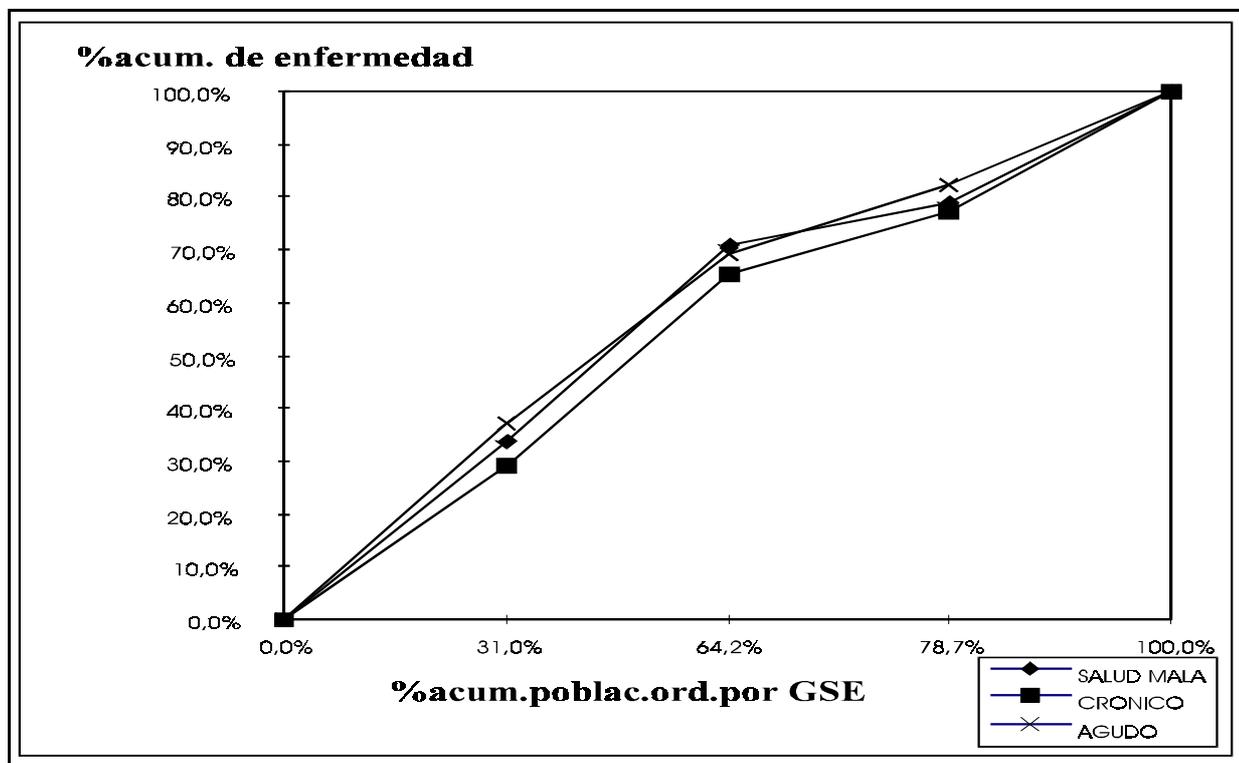


FIGURA 2
ANTIDOTOS ADMINISTRADOS PREVIO A CONSULTAR AL SIT

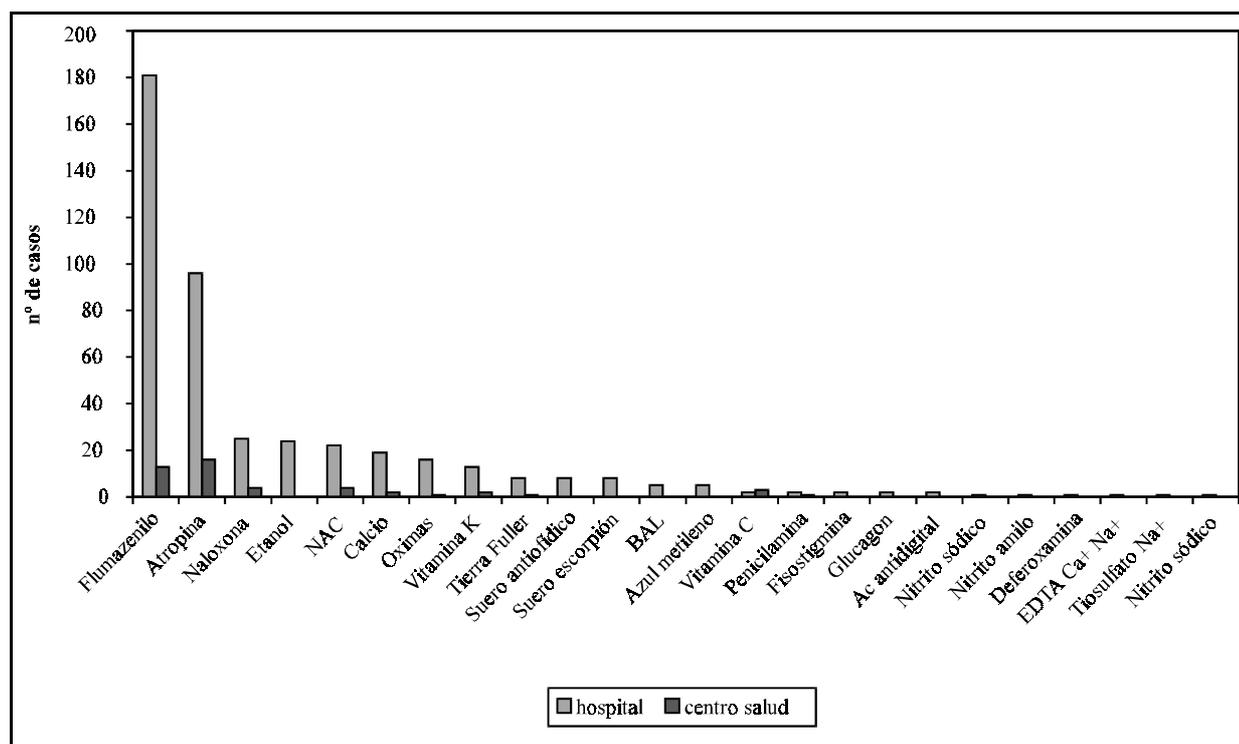
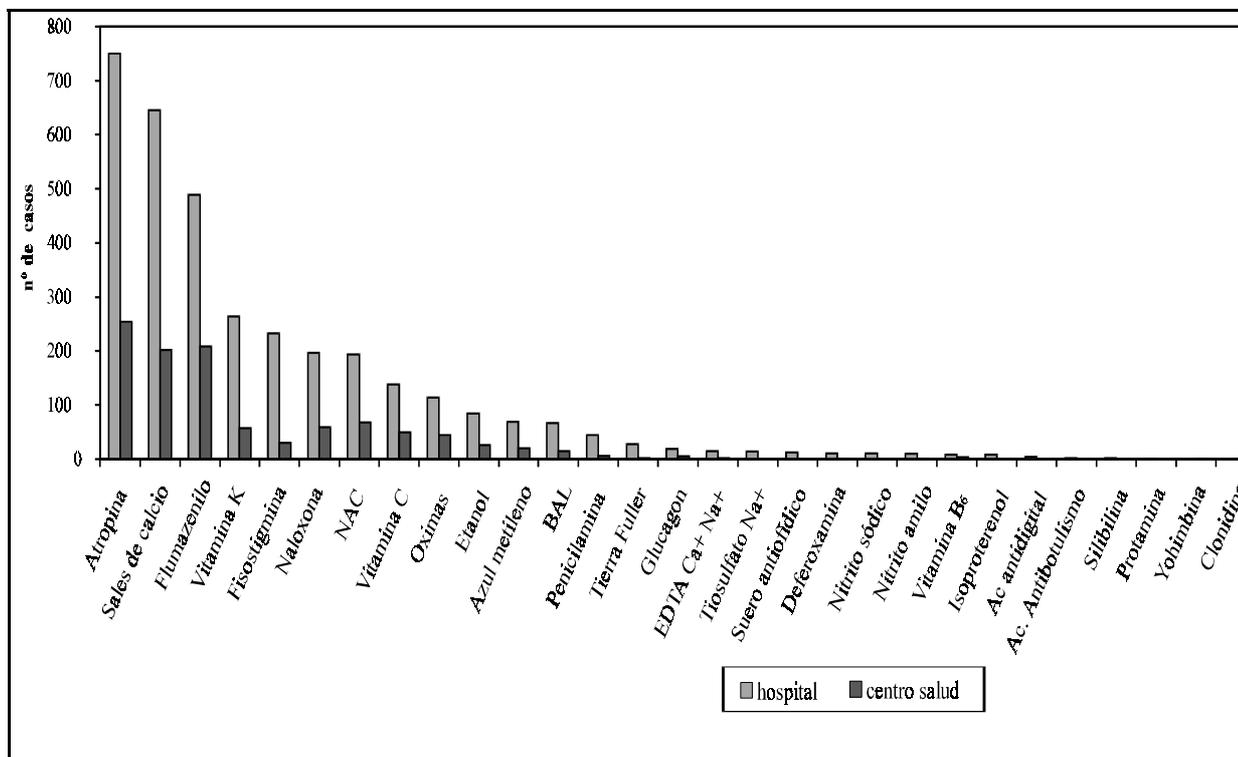


FIGURA 3
ANTIDOTOS RECOMENDADOS POR EL SIT



- De los hospitales que respondieron (75 en total, de las comunidades autónomas reseñadas en la tabla I), un porcentaje importante de ellos tenían N-acetil cisteína (97,1%), naloxona (88,6%), flumazenilo (88,6%) y atropina (65,7%).

- La disponibilidad de los antídotos en función de su eficacia real según el IPCS (*grupo 1*: eficacia bien documentada; *grupo 2*: se requieren más estudios sobre la eficacia o las indicaciones, aunque se usa ampliamente; *grupo 3*: de utilidad cuestionable) se refleja en las figuras 4 y 5. Incluso en el caso de intoxicaciones menos comunes como las producidas por metanol o heparina, se disponía de forma aceptable de los antídotos: el 73,3 y el 94,6% del total de los centros que contestaron poseían etanol y protamina, respectivamente.

- Sin embargo, en ciertas exposiciones potencialmente letales se observaron deficiencias importantes tanto en hospitales pequeños como medianos y de referencia. Destacamos en este sentido los bajos porcentajes de centros que disponían de antídotos para cianuro o para animales venenosos, de agentes quelantes y de azul de metileno. De hecho, el 59% de los directores médicos que respondieron al cuestionario no estaban satisfechos con lo que poseían cuando lo comparaban con las posibles necesidades.

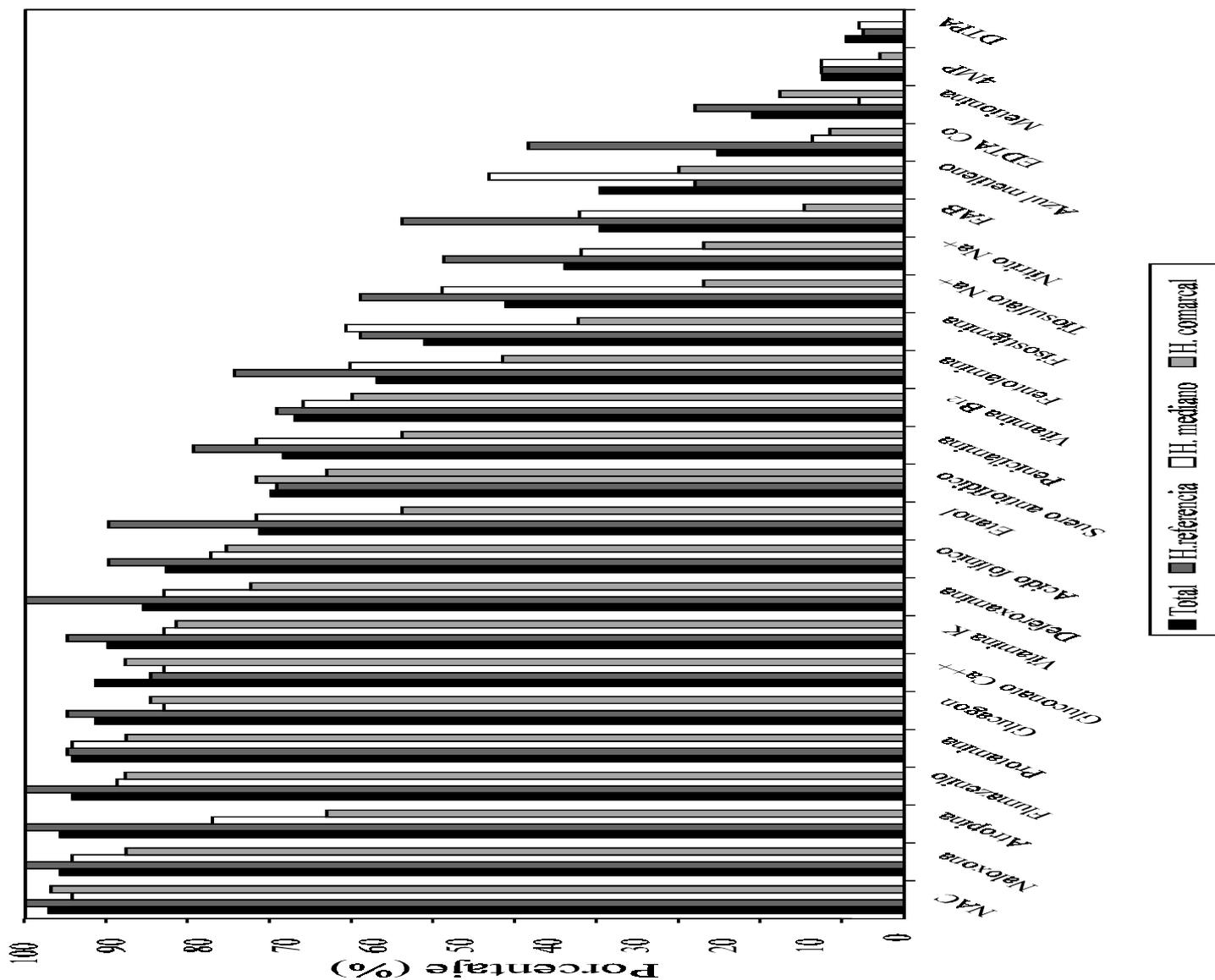
- Hay que destacar que existen carencias aparentes de fármacos que se emplean para otros cuadros clínicos como diazepam o glucagon. Probablemente esto se deba a que no se encuentran recogidos en un botiquín antidótico específico y no a una dificultad de acceso real en el centro médico. También hay que dudar que algunos de los centros realmente posean vitamina B₁₂ en su preparación como antídoto para el cianuro ó 4-metil pirazol, fármaco experimental hasta fecha reciente.

- Si analizamos la Tabla I (porcentaje de hospitales por Comunidad Autónoma que respondió al cuestionario y que tenían cada antídoto), no observamos grandes diferencias entre las zonas españolas salvo una mejor disponibilidad en Castilla-León y algo peor en Cantabria.

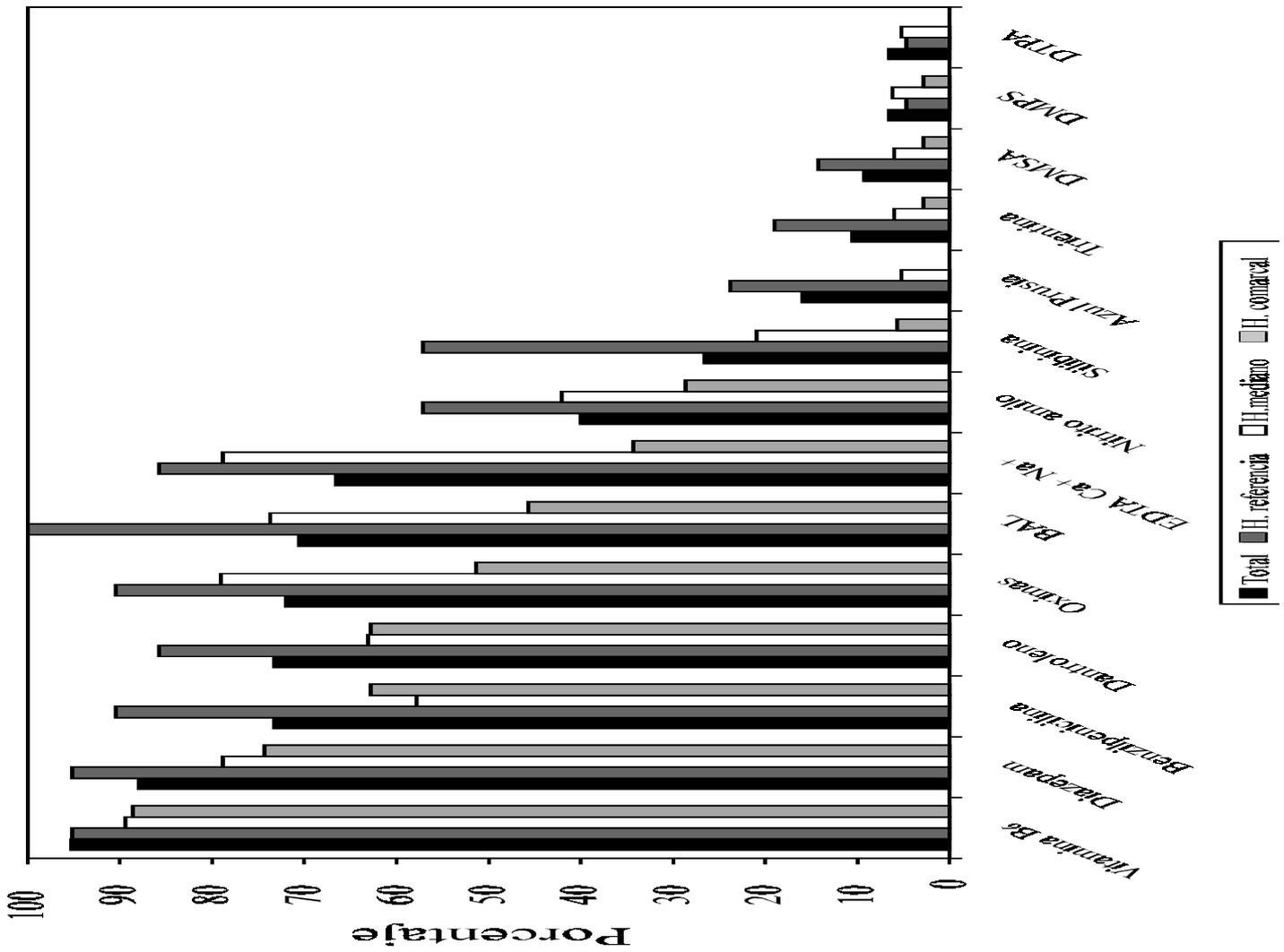
A la hora de tomar la decisión de establecer un botiquín de antídotos en el SIT del Instituto Nacional de Toxicología de Madrid, se han tenido en cuenta además otras consideraciones. La eficacia de los antídotos es desigual, desde un efecto rápido y dramático, en el caso de naloxona y flumazenilo, a una utilidad cuestionable en el caso de los quelantes (4). En general la mayoría de los antídotos son coadyudantes y no sustituyen el tratamiento de soporte que es la piedra angular de la mayoría de las intoxicaciones. La presencia física de los antídotos en el SIT se justifica

TABLA I
DISPONIBILIDAD DE ANTIDOTOS EN HOSPITALES SEGUN COMUNIDAD AUTONOMA

COMUNIDADES AUTÓNOMAS (%) n=Nº HOSPITALES												
ANTIDOTOS	La Rioja n=1	Melilla n=1	Ceuta n=1	Murcia n=4	Madrid n=15	Extremadura n=8	C. Mancha n=11	C. León n=13	Baleares n=3	Cantabria n=3	Asturias n=7	Aragón n=8
N acetil-cisteína	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	87
Nitrito de amilo	0	0	0	25	20	37	54	61	66	33	14	50
S. antiofídico	100	100	100	0	46	75	72	84	0	100	100	87
Atropina	100	100	100	100	93	100	81	84	100	100	100	100
Ben c. penicilina	100	100	100	50	53	62	72	100	100	66	85	62
Glu c. cálcico	100	100	100	75	93	100	81	92	100	100	100	87
EDTA NaCa	100	0	0	25	73	75	72	84	66	33	57	62
Dan troleno	100	100	100	100	60	100	72	76	100	100	42	50
Deferoxamina	100	100	100	100	80	100	81	92	100	66	100	75
Diazepam	100	100	100	100	80	100	72	69	100	100	100	87
EDTA diCo	0	0	0	0	13	37	0	61	33	33	0	12
FAB digital	0	100	100	0	53	50	9	38	33	33	14	25
BAL	100	0	100	50	80	87	90	84	100	33	42	25
4-DMAP	0	100	0	0	0	0	0	0	0	33	0	0
Difenhidramina	0	100	100	25	53	50	36	53	66	66	42	37
Etanol	100	100	100	75	80	50	72	76	100	66	85	50
Etilbenzotropina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	0	0
Flu mazenilo	100	100	100	100	86	100	90	92	100	100	100	75
Ac.Folínico	100	100	100	50	73	100	81	92	100	100	100	62
Glu cagón	100	100	100	100	80	100	90	92	100	100	100	87
Vit.B12	100	100	0	75	80	62	54	69	0	66	85	87
Metionina	0	0	0	25	20	12	9	23	0	0	14	25
4-MP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	0
Azul metileno	0	0	0	0	33	37	18	46	0	0	42	37
N.A.Penicilamina	0	100	0	25	33	25	45	23	33	33	28	12
Naloxona	100	100	100	75	100	100	90	92	100	100	100	87
Neostigmina	100	100	100	75	80	100	90	92	100	100	100	87
Oximas	100	0	0	50	73	100	90	76	66	33	57	62
D-Penicilamina	100	100	0	75	73	75	72	69	66	66	71	37
DTPA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	0
Fen tolamina	100	100	100	50	53	50	27	84	100	100	57	50
Fisostigmina	100	0	100	75	40	37	54	76	66	66	42	50
Vitamina K	100	100	100	75	86	75	90	100	66	66	100	100
Azul Prusia	0	0	0	0	26	0	0	23	33	33	0	0
Prenaltero	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0	0
Sulf. Protamina	100	100	100	75	93	87	100	100	100	100	85	87
Piridoxina	100	100	100	75	93	100	81	100	100	100	85	87
Silibilina	0	0	0	0	20	25	18	69	33	33	14	12
Nitrito sódico	0	100	0	0	53	25	36	53	66	33	14	25
Tiosulfato sodio	0	100	0	0	60	37	36	61	100	33	14	37
DMSA	0	0	0	0	0	0	0	23	0	33	14	0
Azul toluidina	100	0	0	25	20	12	9	15	33	33	28	12
Trientina	0	0	0	0	13	0	0	7	0	33	14	12
Unitiol	0	0	0	0	0	0	0	7	0	33	14	0



DISPONIBILIDAD DE ANTIBIÓTICOS GRUPO 4 I 3 (IPCS)



también de cara a poder garantizar en todo el territorio nacional el mejor acceso posible a los de uso menos común, y en los propios conocimientos y especialización en toxicología ya que el avance científico hace necesaria la revisión y actualización de los protocolos y criterios de uso constantemente.

Con todas estas consideraciones y teniendo en cuenta la propuesta del IPCS, estimamos como necesario en un *Centro Nacional Antitóxico*, el siguiente **BOTIQUIN**, de los que resumimos las indicaciones y pautas en intoxicaciones agudas (5).

■ **ANTISUERO DE SERPIENTE**

1. **SUERO ANTIOFÍDICO (PASTEUR)**

Proviene de caballos hiperinmunizados con cantidades progresivamente ascendentes de venenos ofídicos.

Indicaciones:

Mordeduras por *Vípera aspis*, *Vípera berus*, *Vípera latastei*, *Vípera seoane*, con manifestaciones locales rápidamente progresivas, que sobrepasan en extensión la raíz del miembro afecto, manifestaciones sistémicas o zonas mordidas comprometidas como cara y cuello.

Pauta:

Inicial y precozmente: 0,1 ml SC (latencia: 15 minutos); posteriormente: 0,25 ml SC (latencia: 15 minutos). Si no ha producido reacción de hipersensibilidad: 4,65 ml en infusión IV durante 4 h.

Efectos adversos:

Puede producir anafilaxia (tratar con adrenalina previamente preparada a la inyección del antiveneno). Enfermedad del suero (prevención con prednisona).

2. **ANTIVENENO VÍPERA BERUS (THERAPEUTIC ANTIBODIES INC)**

Solución de Fab, estéril, libre de pirógenos, derivada de sangre de ovejas sanas inmunizadas con veneno de *Vípera berus* (6).

Indicaciones:

Vípera berus. Experimental contra *Vípera aspis* y *Vípera ammodytes* (7).

Pauta:

Una sola dosis (2 ampollas -200 mg-) por infusión IV durante 30 minutos.

Preparar previamente una inyección de adrenalina 1:1000, oxígeno, clorhidrato de difenhidramina (1 mg/kg IV) u otros antihistamínicos parenterales, aminas presoras inyectables y corticosteroides. Monitorización continua.

Efectos adversos:

Reacciones de hipersensibilidad. Dolor e infección en el punto de inyección.

■ **AZUL DE METILENO**

Indicación:

Metahemoglobinemia sintomática (distrés respiratorio) y/o niveles metahemoglobinemia >30%. Exanguinotransfusión indicada en metahemoglobinemias graves >60%, sobre todo en niños.

Pauta:

Adultos y niños: 0,1-0,4 ml/kg en solución al 1% ó 1-2 mg/kg, durante 5 minutos IV lenta, para evitar concentraciones locales altas y metahemoglobinemia adicional (seguidos de flush de líquido de 15-30 ml). Puede repetirse a los 30-60 minutos. Efecto máximo a los 30 minutos. La dosis total no debe exceder 7 mg/kg. Se puede dar continuo a 1mg/kg/h pero no de rutina. Dosis de mantenimiento: la misma después de 1 hora. En metahemoglobinemia crónica, 100-300 mg/día, vía oral. Seguimiento mediante saturación de oxígeno, niveles de metahemoglobina y gases en sangre arterial.

Efectos adversos:

Dosis intravenosas importantes (>7 mg/kg) producen náuseas, vómitos, dolor torácico y abdominal, convulsiones, diaforesis, confusión y cianosis como resultado de la formación de metahemoglobina. La extravasación puede dar lugar a necrosis local.

El azul de metileno causa hemólisis en pacientes deficitarios de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) y dosis > 15 mg/kg (se puede emplear vitamina C 1 g IV lenta) considerándose la exanguinotransfusión como alternativa a la terapia con azul de metileno.

Contraindicaciones:

Para revertir la metahemoglobinemia después del uso de nitrito sódico como antídoto en la intoxicación por cianuro (puede liberarse cianuro).

Como se elimina en su mayoría por excreción renal, debe ser utilizado con cautela en presencia de disfunción renal.

■ AZUL DE PRUSIA

O ferrocianuro férrico, hexacianoferrato férrico potásico.

Indicaciones:

Ingesta de talio > 4 mg/kg o niveles en sangre > 0,2 mg/l o en orina 10 mg/24h.

Pauta:

10 g/8h oral en 200 ml de manitol al 20% durante 10 días en adulto ó 100-200 ml en niños al 5%. En menores de 3 años: 100 ml en solución glucosada al 5%; hasta que desaparezca el talio de heces y orina (niveles normales en orina 0,002 mcg/ml).

Sus caracteres organolépticos hacen difícil su administración oral. Si se vomita, reintroducirlo por sonda duodenal.

Efectos adversos:

Estreñimiento. Tiñe las heces de azul oscuro.

■ BAL O DIMERCAPROL

Indicaciones:

- a) Arsénico (excepto arsina):
 - Exposición grave.
 - Concentración en plasma > 70 mcg/l ó en orina > 200 mcg/l.
 - Ingesta de cantidad desconocida.
 - Ingestas >120 mg de trióxido de arsénico.

Es útil para prevenir la neuropatía pero no la revierte una vez presente.

b) Mercurio inorgánico (no para formas monoalquil ni para lesiones neurológicas).

- Intoxicaciones graves (8).

c) Plomo:

Coadyuvante del EDTA cálcico disódico en intoxicación grave:

- Plumbemia >70 mcg/dl (9).
- Encefalopatía.
- Plumbismo sintomático.

Se consideraría para el níquel (niveles en plasma >5 mcg/l ó en orina >25 mcg/dl), oro y cobre.

Pauta:

Deben ajustarse según la gravedad de la intoxicación, el agente causante y la eliminación urinaria del metal. El intervalo de 4 horas entre las dosis disminuye los

efectos indeseables. La dosis en los niños es igual que en el adulto.

a) Arsénico:

3-5 mg/kg/4 h IM durante 2 días, cada 6 h el día 3º y luego dos veces al día durante 10 días o recuperación completa. Terminar cuando arseniuria en orina de 24 h sea <50 mcg/l o se pase a otro agente.

b) Mercurio:

5 mg/kg seguidos de 2,5 mg/kg IM 1-2 veces al día, 10 días. Medir niveles en orina.

c) Plomo:

Tras una primera inyección de BAL se sigue con EDTA cálcico y después de 5-7 días, un segundo ciclo.

Mantener la orina alcalina (protege el riñón al estabilizar el complejo BAL-metal; hidrosoluble a un pH 7,5). En insuficiencia renal, además debe aplicarse hemodiálisis. Monitorizar transaminasas hepáticas.

Efectos adversos:

Dolor local y absceso estéril (por ello ha de administrarse IM profunda).

Efectos dosis dependientes y reversibles, hasta en el 50% de los pacientes que recibieron 5 mg/kg: síntomas gastrointestinales, hipertensión, taquicardia, cefalea, letargia, pérdida de memoria, disartria, ataxia, convulsiones, lacrimo, salivación, rinorrea, fiebre en los niños. Anemia, neuropatía periférica, nefrotoxicidad.

Contraindicaciones:

Intoxicaciones por cadmio, selenio o hierro porque ocasiona daño renal. No administrar al mismo tiempo medicamentos que contengan hierro ni con D-penicilamina ni EDTA cálcico disódico en las intoxicaciones por mercurio porque forman complejos tóxicos; sí se podría en las intoxicaciones producidas por arsénico.

Insuficiencia hepática, intoxicación por metilmercurio, embarazo, dermatitis exfoliativa, alergia a cacahuetes y derivados, déficit de G6PD.

Precaución en insuficiencia renal e hipertensión.

■ DEFEROXAMINA

Indicaciones:

a) Intoxicación por hierro (10)

- Hipotensión o coma y ausencia de niveles de hierro sérico o ingesta > 60 mg/kg de Fe elemental.

- Pico sérico de Fe plasmático (3-4 horas postingesta) > 350-500 mcg/dl (350 es el rango alto de capacidad de unión de hierro total y 500 es el límite de toxicidad sistémica).
- Test de provocación con deferoxamina positivo.
- Hiperglucemia, leucocitosis, acidosis, opacidades en la radiografía, gastroenteritis grave.

b) *Intoxicación por aluminio*; si niveles de aluminio > 100-200 mcg/ml.

Pauta:

a) *Intoxicación grave por hierro*:

Infusión continua IV hasta 15 mg/kg/h durante 8h. Máximo 3 ciclos de 8 h; en los casos más graves pueden ser necesarias más de 30 horas. La cantidad total administrada no debe sobrepasar los 6 g en 24 horas en niños y los 8 g en adultos, aunque se podrían dar cantidades mayores en intoxicaciones graves. En caso de shock: 1g seguido de dos dosis de 0,5 g separadas 4 h. No utilizar la vía IM.

b) *Intoxicación leve* (Fe sérico 350-500 mcg/dl, tensión arterial normal y ausencia de acidosis):

Dosis inicial: 40-90 mg/kg IM (niños-adultos) sin exceder los 1-2 g.

c) No existe una pauta establecida para las *intoxicaciones por aluminio*.

Mantener pH urinario en 7-8. Monitorizar presión arterial y respiración así como el hierro sérico cada 4 h, la eliminación urinaria de Fe en 24 h y la capacidad total de ligar hierro. Los criterios para discontinuar el tratamiento son meramente clínicos. Repetir analítica del hierro sérico y los electrolitos varias horas tras cesar el tratamiento para evaluar si hay un rebrote o empeora la acidosis metabólica.

Efectos adversos:

Hipotensión, efecto dosis-limitante. Convulsiones, taquicardia, shock, alergias cutáneas, reacciones anafilácticas. Distrés respiratorio. Ototoxicidad (11).

Contraindicaciones:

Primer trimestre de embarazo. Se ha descrito teratogenicidad en animales a dosis muy altas. En intoxicación por hierro moderada a grave, sí se recomienda administrar deferoxamina (12).

■ **DMPS O UNITIOL**

Indicaciones:

Arsénico, plomo, mercurio inorgánico y metilmercurio, cadmio, cobre, cobalto.

Pauta:

5 mg/kg 3-4 veces IM o SC en las primeras 24 h, 2-3 veces el 2º día y 1-2 veces en los días siguientes.

Efectos adversos:

Rash maculopapular grave, eritema multiforme, náuseas, debilidad, vértigo.

■ **DMSA, ÁCIDO DIMERCAPTOSUCCÍNICO O SUCCÍMERO**

Indicaciones:

a) *Niños asintomáticos con plumbemia* >45 mcg/dl (junto con EDTA cálcico disódico en casos graves) (13, 14).

Experimental en casos leves y en adultos (15).

b) Posible utilidad *en intoxicaciones por arsénico subagudas o agudas* con motilidad gastrointestinal normal o con insuficiencia renal.

Pauta:

10 mg/kg/8 h oral, durante 5 días. Reducir a 10 mg/kg/12 h durante 2 semanas más de tratamiento. El tratamiento dura 19 días, con 2 semanas de descanso. En niños de 1 a 5 años 30 mg/kg durante 5 días (en 3 dosis divididas) y, posteriormente, 20 mg/kg/día (en 2 dosis divididas) durante 14 días.

Para los niños pequeños, se deben abrir las cápsulas y mezclarlas con comida blanda o en una pequeña cantidad de zumos a temperatura ambiente. Se puede dar después del EDTA cálcico disódico y/o BAL tras un intervalo de 4 semanas. Medir los niveles plasmáticos de plomo antes del tratamiento, en día 3º y 7º y semanalmente. Adecuada hidratación antes del tratamiento. Monitorizar hemograma y funciones hepática y renal.

Efectos adversos:

Rash, prurito, náuseas, vómitos, elevación de la aminoalaninotransferasa. Somnolencia, parestesias, eosinofilia, rinorrea, trombocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, hiper o hipotensión, hipertermia y anemia hemolítica por déficit de G6PD.

Quela escasamente el zinc y el cobre y no afecta la administración parenteral de hierro.

Falsa disminución de la creatinofosfoquinasa (CPK) y ácido úrico en suero y falsos positivos en el análisis de cetonas urinarias.

■ **DTPA O ÁCIDO PENTÉTICO**

Indicaciones:

Transurano, plutonio, berkelio, californio, americio y curio. Quela algunas tierras raras (cerio, itrio, lantano, prometio y escandio) y algunos metales transicionales (zirconio y niobio). Experimental para el cobalto. La FDA sólo aprueba su utilización para metales transuránicos.

Pauta:

Vía IV.—Adultos: 1 g en 250 ml, en infusión durante 1h. Las infusiones pueden repetirse en 5 días sucesivos cada semana.

Aerosol.—Adultos: 1 g en vial de 4 ml en nebulizador, durante 15-30 minutos. La inhalación puede repetirse diariamente ó 2-3 veces/semana.

Análisis de orina antes de cada práctica.

Contraindicaciones potenciales:

Leucopenia, trombopenia, insuficiencia renal grave.

■ **EDTA CÁLCICO DISÓDICO**

Indicaciones:

Plomo inorgánico:

- Plumbemia >100 mcg/dl (en orina >80 mcg/l).
- Encefalopatía.
- Otras manifestaciones graves.

Pauta:

Adulto 2-4 g IV cada 24h dividida en 2 dosis en infusión lenta. En niños 75 mg/kg/24 h IM en 2-4 dosis o en infusión continua durante 6 horas. El ciclo total son 5 días. Los ciclos pueden repetirse cuando existan síntomas o la plumbemia sea de 250 mcg/dl, después de un intervalo de 2 días ó 2 semanas. Preferible catéter central por riesgo de tromboflebitis. Mantener buen flujo urinario. Seguir hasta niveles en sangre <50 mcg/dl. Se puede dar IM con procaína al 0,5%, de elección en encefalopatía o edema cerebral. En niños con encefalopatía por plomo pueden necesitarse más ciclos si la movilización de los depósitos esqueléticos se acerca a 70 mg/dl. No mezclar en la jeringa con BAL.

Efectos adversos:

Escalofríos, fiebre, fatiga, cefalea, anorexia, sed, orina turbia (descartar lesión renal), hipotensión,

náuseas, vómitos, síntomas histamínicos. Otros: hemorragia, disfagia, astenia, sabor metálico, llagas en boca y labios, hiperuricemia. Necrosis tubular aguda dosis-dependiente (3%).

Contraindicaciones:

Intoxicación por hierro o exposiciones continuas a plomo. Depósitos bajos de zinc o en trabajadores expuestos a cadmio.

■ **EDTA DICOBÁLTICO**

Indicaciones:

Cianuro. Sulfuro de hidrógeno.

Ante diagnóstico cierto de intoxicación (ya que si no hay cianuro presente, aumentan los efectos secundarios) y fallo de otros antidotos menos tóxicos, y si la clínica es moderada o grave, con afectación del nivel de consciencia. No usar nunca de forma preventiva.

Pauta:

Dosis de carga: 300-600 mg perfundido en 1 min. Luego otros 300 mg a los 10 min. Cada inyección debe seguirse inmediatamente de glucosa porque parece proteger contra la toxicidad del cobalto. En niños: 0,5 ml/kg (hasta 20 ml). Revierte el coma en cuestión de segundos.

Efectos adversos:

Reacciones anafilácticas graves. Dolor retroesternal, sudoración, nerviosismo, hemorragias gastrointestinales, convulsiones. Hipertensión o hipotensión grave, isquemia miocárdica o arritmias en diagnosticados incorrectamente porque aumentan los niveles de catecolaminas en sangre. Acidosis metabólica. En sobredosis, el exceso de cobalto puede ser captado por el EDTA cálcico disódico.

Contraindicaciones:

No establecida su seguridad durante la gestación.

■ **ETANOL**

Indicaciones:

Metanol, etilenglicol (16):

Acidosis metabólica con anión gap asociada a ingesta de metanol o etilenglicol. Pico plasmático de metanol: 20 mg/dl; niveles sanguíneos de etilenglicol de 20 mg/dl y/o síntomas (obnubilación, coma, oxaluria,

etc.), sin esperar a las pruebas de laboratorio, con antecedentes de ingesta de metanol o etilenglicol.

Otras posibles aplicaciones: Alkoxisilanos (son derivados metoxi productores de metanol).

Pauta:

Mantener los niveles de etanol en sangre de 100-130 mg/dl.

Las siguientes dosis son para niños y adultos.

- *Vía IV*: Dosis de carga: Solución de etanol al 10%, 7.6 a 10 ml/kg, durante 30 a 60 minutos (si se sospecha que el paciente no tiene etanol en el organismo). Para mantener los niveles antedichos, se debe ajustar la dosis a 1.39 ml/kg/hora. En bebedores crónicos: 1.95 ml/kg/hora.
- *Hemodiálisis*, la dosis de mantenimiento puede incrementarse a 3.2-4.4 ml/kg/hora si se utiliza la solución al 10%, o bien, el etanol puede ser añadido a la diálisis: 1.9 ml/l a la solución dializante ó 9 ml/h al microgotero.
- *Vía oral*: Solución de etanol al 40%, 1,2-2 ml/kg o etanol al 95%, 0.8-1 ml/kg (ambas en zumo de frutas, durante 30 minutos). Los bebedores crónicos pueden requerir el doble de esta dosis.
- *Seguimiento*: Monitorización de los niveles de etanol 2-3 veces/día y, más frecuentemente, durante la diálisis. En los niños debe monitorizarse cada hora ajustando la dosis para mantener la etanolanemia a 100 mg/dl. Monitorizar electrolitos, pH arterial, gases en sangre arterial, glucemia (sobre todo en niños) y función renal. En la intoxicación por metanol se debe continuar el tratamiento hasta metanolanemia <10 mg/dl, formateemia < 1.2 mg/dl y que remita la clínica y se normalice la analítica (17, 18).

Si ocurre la coingesta de estos tóxicos con el etanol, la dosis de carga del etanol debe ser modificada (más seguro, mantener etanolanemias >130 mg/dl que <100 mg/dl).

La terapia con etanol debe ser iniciada en aquellos pacientes bajo tratamiento con disulfiram con clínica de intoxicación. Se debe administrar de forma cautelara, con especial atención a la gravedad de la reacción antabús. Estar preparado para tratar la hipotensión con fluidos y agentes vasopresores; monitorizar ECG y signos vitales y practicar hemodiálisis tan pronto como se estabilicen los signos vitales.

Añadir ácido folínico, tiamina y piridoxina, como coadyuvantes al tratamiento.

Efectos adversos:

Hipoglucemia, náuseas, vómitos, sedación.

■ FISOSTIGMINA O ESERINA

Indicaciones:

a) *Síndrome anticolinérgico central por atropina*, derivados y otros fármacos anticolinérgicos (solamente para complicaciones de la intoxicación: convulsiones, agitación severa, coma, con hipoventilación e hipotensión, arritmias). El paciente debe tener QRS estrecho (19).

b) Para hacer el *diagnóstico diferencial entre el delirium* producido por anticolinérgicos y por otras afectaciones neurológicas.

Pauta:

Adultos: dosis inicial: 0,5-2 mg IV, lentamente cada 5 minutos, hasta un máximo de 6 mg. Mantenimiento: 1-2 mg/20 minutos hasta respuesta o efectos colinérgicos adversos. En casos graves (coma, arritmias, convulsiones): 1-4 mg/30-60 minutos tanto como sea necesario.

Niños: 0,02 mg/kg en infusión lenta hasta un máximo de 2 mg cada 30-60 minutos (según otros autores, a intervalos de 5-10 minutos), hasta respuesta o efectos colinérgicos adversos.

Duración de acción: 20-60 minutos. No utilizar el goteo continuo. Monitorización cardíaca continua.

Efectos adversos:

Bradycardia, broncoespasmo, vómitos, cefaleas.

Administración IV muy rápida: convulsiones y asistolia.

Para revertir la toxicidad colinérgica grave inducida por la fisostigmina, debe administrarse atropina: dosis de 0,5 mg por cada 1 mg de la última dosis de fisostigmina administrada (20).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones relativas: asma, gangrena, enfermedad cardiovascular, obstrucción mecánica del tracto gastrointestinal o urogenital.

Sobredosis de fenotiazinas o antidepresivos tricíclicos (desencadena convulsiones y parada cardíaca intratable) (21). Fármacos que retrasen la conducción intraventricular.

■ **HIDROXICOBALAMINA**

Indicaciones:

Intoxicación por cianuro:

- Exposición a acetnitrilo, propionitrilo, cianuro sódico o potásico.
- Intoxicaciones menos graves.
- Infusiones excesivas de nitroprusiato sódico.
- Posible indicación en intoxicación por inhalación de humos de cianuro.
- Por preparación inapropiada de *Cassava* (glucósidos cianógenos).

Pauta:

1g IV/10 min hasta 4 g ó que ceda la sintomatología. O dar 50 veces la dosis de cianuro: ej para 200 mg de cianuro, 10 g de hidroxicobalamina. Si no se conoce la cantidad: 50 mg/kg. En las formas más graves se añade EDTA dicobáltico.

Efectos adversos:

Reacciones anafilácticas. Hepatotoxicidad, cambios renales y miocárdicos en animales. Temblores, espasmos e hipertensión con bradicardia refleja. Coloración naranja-rojiza transitoria de la piel, mucosas y orina.

■ **METILPIRAZOLÓ 4MP**

Indicaciones:

Etilenglicol, metanol. Es más eficaz si la función renal es normal y no han transcurrido más de 3 h de la ingesta (22).

Otras posibles indicaciones: *Coprinus*, disulfiram.

En animales de experimentación, dosis única a las 4 h postingesta de una dosis tóxica de paracetamol, parece inhibir la hepatotoxicidad.

Pauta:

Oral o infusión IV: 10-20 mg/kg/día, durante 3-5 días.

Hemodiálisis (si la función renal está alterada): iniciar infusión continua a 1-1,5 mg/kg/h durante 8-12 h y ajustar la dosis.

Coadyuvantes: tiamina, piridoxina y ácido fólico. Parece ser mejor que el etanol ya que inhibe la alcohol deshidrogenasa de forma muy potente, no competitiva y tiene menos efectos secundarios (no deprime el SNC); Es más fácil de dosificar, se elimina poco por hemodiálisis (18-23%) y puede tratarse extrahospitalariamente.

Efectos adversos:

El bolus IV puede inducir flebosclerosis con dolor local durante la inyección.

Tras múltiples dosis (p.e. 3 mg/kg/6 horas durante 96 horas, después de una dosis inicial de 10 mg/kg), pueden existir elevaciones transitorias de los niveles de aminotransferasa hepática, aumento de la presión arterial, diarrea y cefalea.

A dosis de 50-100 mg/kg pueden existir alteraciones en la visión y en el habla, náuseas, mareos y vértigos.

■ **NITRITO SÓDICO**

Indicación:

Solo emplear en intoxicaciones graves por cianuro combinado con tiosulfato sódico.

Pauta:

4-6 mg/kg IV en 5 min hasta 300 mg. Niños: 4,5-10 mg/kg. Si no hay respuesta, nueva dosis de 300 mg, 5 min después. Seguir cada inyección de 50 ml de glucosa al 50% IV. Repetir a la mitad las dosis del nitrito sódico y del tiosulfato, a las 2h. Guiarse por la metahemoglobinemia.

Efectos adversos:

Cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión, síncope. Cautela en enfermedad vascular cerebral o problemas cardiovasculares graves.

■ **OXIMAS**

Indicaciones:

Intoxicaciones por insecticidas organofosforados y en presencia de depresión respiratoria, debilidad muscular o diafragmática y alteraciones de conciencia, fasciculaciones, calambres musculares, coma o convulsiones. En concreto, muy útiles en el caso de diazinon, dimetoato y paratión, menos por malatión y metildemeton y prácticamente nada por ciodrín, dimefox, forato, metildiazinon y metilfencapton.

La pralidoxima no penetra en SNC pero parece que alcanza dosis útiles en el centro respiratorio y restaura el enzima a nivel diafragmático donde los efectos nicotínicos no se antagonizan con la atropina. El dicloruro de obidoxima parece ser una alternativa menos tóxica y más eficaz en intoxicación por organofosforados con grupos dimetoxi o dietoxi.

Pauta:

Deben administrarse en las primeras 24-48 h de exposición aunque incluso transcurridos 2-6 días son todavía beneficiosas. Ajustar dosis según la función renal y la gravedad del cuadro.

En bolus: 0,5 g/min hasta 1-2 g en adultos. La mejoría se observa a los 10-40 min. Se puede repetir a la hora o cada 6-12 h si no ceden los signos nicotínicos o hasta que el paciente no requiera atropina. En intoxicación grave cuando no hay posibilidad de aplicarlo endovenoso: 1-2 g IM.

Pauta continua, para mantener los niveles de pralidoxima > 4 mg/l (23): 1-2 g IV para adultos y 20-50 mg/kg (intoxicación leve o grave) para niños < 12 años (24). De mantenimiento o en recidiva: 500 mg/h IV continuo o repetir la dosis: 0,5-1 g en adultos ó 5-20 mg/kg/h en niños cada 8 h durante 48 h si continua la absorción de intestino delgado o no cede la debilidad muscular.

Se puede seguir durante 4-6 días hasta 22 días sobre todo en caso de intoxicación por compuestos lipofílicos como fention. Máximo 12 g en 24 h aunque se han administrado incluso 40 g en 7 días sin efectos secundarios.

Obidoxima: 250 mg/IV muy lento. Se puede repetir a 2 y 4 h hasta 5 mg/kg en total. En niños, una dosis de 4 mg/kg IV lentamente. En infusión continua serían 35 mg/h ó 5 mg/kg dosis de carga seguida de 0,5 mg/kg/h de mantenimiento.

Efectos adversos:

En inyección rápida (>500 mg/min): náuseas, vértigo, cefalea, taquicardia, laringoespasma, broncoespasma e hipertensión.

Dolor en el punto de inyección, elevaciones transitorias de CPK, SGOT, SGPT; visión borrosa, sedación, hiperventilación y debilidad muscular. Espasmos musculares porque la pralidoxima se une al ion calcio. A dosis altas (45 mg/kg): bloqueo neuromuscular transitorio y disminución de la colinesterasa, hipertensión y cambios ECG.

Obidoxima: disfunción hepática moderada y transitoria.

Contraindicaciones:

Agentes parasimpaticomiméticos, intoxicaciones por insecticidas carbámicos. Contraindicaciones relativas: Insuficiencia renal y miastenia gravis.

■ PENICILAMINA**Indicaciones:**

Coadyuvante de otros quelantes más eficaces:

- Intoxicaciones graves, crónicas o asintomáticas con *plumbemias* moderadamente elevadas.
- Intoxicación leve por *mercurio inorgánico* o sus vapores.
- Intoxicación aguda por *arsénico* en niños.

Pauta:

a) *Mercurio:*

15-40 mg/kg cada 6 h oral (máximo 1-2 g/24h) hasta niveles en orina < 50 mcg/l. Mantenimiento, 250 mg/6h oral durante 5 días ó hasta 20-40 días.

b) *Plomo:*

20 mg/kg/día 7 días y luego 10-15 mg/kg dos veces al día en 2-4 semanas hasta plumbemia < 60 mcg/dl. Duración: 6-20 semanas.

c) *Arsénico:*

25 mg/kg 4 veces al día hasta 1g o más en adultos, hasta que los niveles en orina sean < 50 mcg/l.

Se da en jugo de frutas con el estómago vacío. Evitar preparados con aluminio, magnesio o sulfato ferroso que disminuyen su absorción.

Efectos adversos:

Hasta en el 62% de casos, la mayoría con dosis altas administradas crónicamente: Hipersensibilidad cutánea. Eritema tóxico y multiforme. Fiebre, linfadenopatía en la primera semana, eosinofilia, leuco y trombopenia hasta agranulocitosis neutrofilica. Hematuria, hematomas, edema, disfagia, ageusia reversible. Alteraciones gastrointestinales. Hepatitis, síndrome nefrótico.

Contraindicaciones:

Alergia a la penicilina.

No administrarlo con fármacos que puedan causar discrasia sanguínea o si existen vómitos. Cautela en pacientes con insuficiencia renal, agranulocitosis o anemia aplásica.

Se han visto defectos congénitos en niños de madres con artritis reumatoide o cistinuria que lo tomaron.

■ TIOSULFATO SÓDICO

Indicaciones:

Intoxicaciones por cianuro, nitroprusiato. Otras posibles indicaciones: Bromatos, cloratos, yodo.

Pauta:

50 ml de la solución al 25% IV. Niños: 1,6 ml/kg de solución al 25%.

Efectos adversos:

Si la administración es rápida: vértigo, cefalea, taquicardia, rigidez muscular, broncoespasmo.

Con niveles superiores a 10 mg/kg: náuseas y vómitos, artralgias, calambres musculares y alteraciones psíquicas.

BIBLIOGRAFIA

- Haines JA, Jacobsen D, Meredith T, Pronczuk J. International Programme on Chemical Safety. Antidotes Project. *Clin Toxicol* 1997;35: 125-126.
- Proczuk J, Haines J, Jacobsen D, Meredith T. Evaluation of antidotes: Activities of the IPCS. *Clin Toxicol* 1997; 35: 333-343.
- Lapatto Reiniluoto O, Kivisto KT, Pohjola Sintonene S, Luommanmaki K, Neuvonen PJ. A prospective study of acute poisonings in Finnish hospital patients. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17: 307-311.
- Kosnett MJ. Unanswered questions in metal chelation. *Clin Toxicol* 1992; 30: 529-547.
- Trujillo MH, Guerrero J, Fragachan C, Fernandez MA. Pharmacologic antidotes in critical care medicine: a practical guide for drug administration. *Crit Care Med* 1998; 26: 377-391.
- Therapeutic Antibodies Inc (TAb). Investigators manual for the treatment of poisoning by *Vipera berus* – The European Adder. London, 1994.
- Findlay E, Russell. Snake venom immunology: Historical and practical considerations. Marcel Dekker, 1988.
- Graeme KA, Pollack CV. Heavy metal toxicity, part I: arsenic and mercury. *J Emerg Med* 1998; 16: 45-56.
- Chisolm JJ. BAL, EDTA, DMSA and DMPS in the treatment of lead poisoning in children. *Clin Toxicol* 1992; 30: 493-504.
- Tenenbein M. Benefits of parental deferoxamine for acute iron poisoning. *Clin Toxicol* 1996; 34: 485-489.
- Howland MA. Risks of parental deferoxamine for acute iron poisoning. *Clin Toxicol* 1996; 34: 491-497.
- Tran T, Wax JR, Steinfeld JD, Ingardia CJ. Acute intentional iron overdose in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 678-680.
- Aposhian HV et al. Human studies with the chelating agents, DMPS and DMSA. *Clin Toxicol* 1992; 30: 505-528.
- Shannon M, Graef JW. Lead intoxication in children with pervasive developmental disorders. *Clin Toxicol* 1996; 34: 177-181.
- Meggs WJ et al. The treatment of lead poisoning from gunshot wounds with succimer (DMSA). *Clin Toxicol* 1994; 32: 377-385.
- Jacobsen D, McMartin KE. Antidotes for methanol and ethylenglycol poisoning. *Clin Toxicol* 1997; 35: 127-143.
- Jobard HP. 4-MP and hemodialysis in ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol* 1996; 34: 373-377.
- Baumannk & Angerer J. Occupational exposure to organic solvents: IV Formic acid concentration in the blood and urine as an indication of methanol exposure. *Internat Arch Occup Environ Health* 1979; 42: 241-249.
- Rumack BH. Anticholinergic poisoning: Treatment with physostigmine. *Pediatrics* 1973; 52: 449-451.
- Cumming G, Harding LK, Prowse K. Treatment and recovery after massive overdose of physostigmine. *Lancet* 1968; 2:147-149.
- Pentel P, Peterson CD. Asystole complicating physostigmine treatment of tricyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med* 1980; 9: 588-590.
- Jacobsen D, McMartin K. 4-MP: Present status. *Clin Toxicol* 1996; 34: 379-381.
- Medicis JJ, Stork CM, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR. Pharmacokinetics following a loading plus a continuous infusion of pralidoxime compared with the traditional short infusion regimen in human volunteers. *Clin Toxicol* 1996; 34: 289-295.
- Schexnayder S, James LP, Kearns GL, Farrar HC. The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. *Clin Toxicol* 1998; 36: 549-555.

BIBLIOGRAFÍA BASICA

- Bates N, Edwards N. Paediatric Toxicology. *Handbook of Poisoning in Children*. Stockon Press, USA, 1997.
- Cabrera Forneiro J, Lallana Dupla T, Martinez Arrieta R, Cabrera Bonet R, Sancho Ruiz M. *Los antidotos y otros productos antitoxicos*. ELA Madrid, 1994.
- Curtis D, Klaassen Casarett & Doulls Toxicology. *The basic science of poisons*. Mc Graw-Hill 5 Ed, USA, 1996.
- Ellenhorn, J Matthew. Medical Toxicology. *Diagnosis and treatment of human poisoning*. 2 Ed Williams & Wilkins, USA, 1997.
- Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9 Ed, McGraw-Hill Interamericana, México, 1996.
- Haddad, Shannon, Winchester. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 3 Ed W.B. Saunders Company, USA, 1998.
- The Merck Index 11th Ed Merck & Company, Incorporated, Rahway, New Jersey, 1989.
- Viccellio P. Emergency Toxicology. 2 Ed, Lippincott-Raven, Filadelfia, 1998.