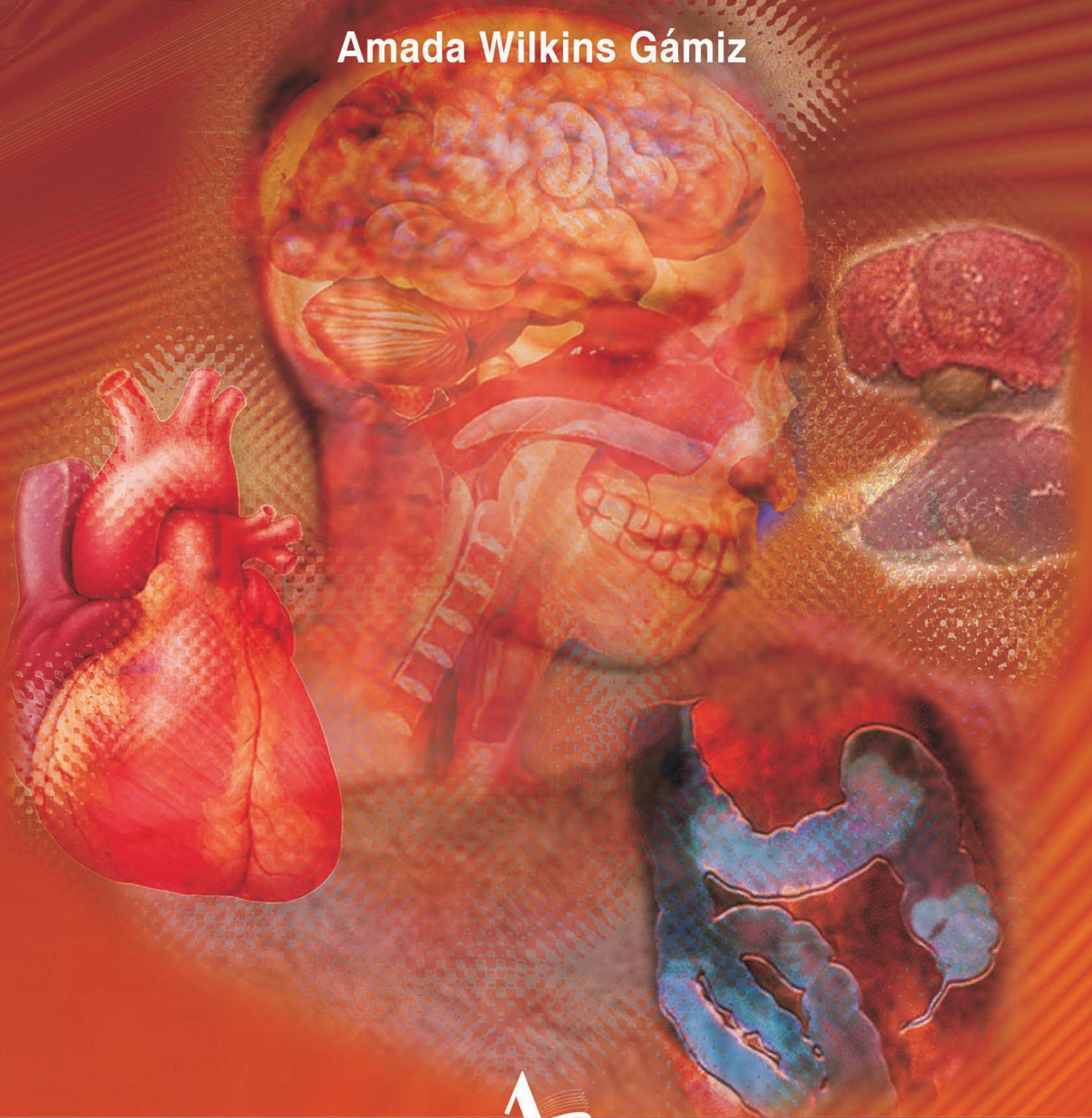


Toxicología práctica para el internista

Amada Wilkins Gámiz



Editorial Alfíl

**TOXICOLOGÍA PRÁCTICA
PARA EL INTERNISTA**

Toxicología práctica para el internista

Amada Wilkins Gámiz

Médica Cirujana, Especialista en Medicina Interna,
Egresada de la Facultad de Medicina de la
Universidad Nacional Autónoma de México.
Profesora Titular del Curso Salud en el Anciano
de la Facultad de Medicina de la UNAM.
Certificada por el Consejo Mexicano
de Medicina Interna, A. C.
Médico adscrito al Departamento de Admisión Continua,
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional
“Siglo XXI”, IMSS.



**Editorial
Alfil**

Toxicología práctica para el internista

Todos los derechos reservados por:
© 2007 Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51-204, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e-mail: alfil@editafil.com

ISBN 968-7620-81-1

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Editor:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Revisión editorial:
Irene Paiz

Revisión técnica:
Dr. Sergio Herrero Herrera

Diseño de portada:
Arturo Delgado-Carlos Castell

Impreso por:
Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.
Calle 2 # 21, Col. San Pedro de los Pinos
03800 México, D. F.
Noviembre de 2007

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Colaboradores

Dra. Abigaíl Aguilar Contreras

Jefa del Herbario, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 27

Dr. Pablo Aparicio Soriano

Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Iztapalapa.

Capítulo 21

Dr. Óscar Alejandro Arocha Enzástiga

Médico adscrito al Servicio de Nefrología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 11

Dr. Francisco Avelar Garnica

Jefe de Servicio de Radiología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 4

Dr. Sergio Beltrán Parraga

Médico adscrito al Servicio de Terapia Respiratoria, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 9

Dr. José María Blasco y González

Médico del Servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 28

Dra. Angélica Carvajal Ramírez

Médico adscrito al Servicio de Neurología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 12

Dra. Ana Lucía Cervantes Covarrubias

Médico internista adscrito al Servicio de Admisión Continua, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 23

Dra. Nancy Delgado López

Médico Internista. Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 13

Dra. Margarita Delgado Solís

Médico Otorrinolaringólogo. Servicio de Audiología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 16

Dr. Manuel Díaz de León Ponce

Jefe de División de Medicina Crítica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 11

Dra. Patricia Escalante Galindo

Maestra en Ciencias Médicas en Toxicología. Jefe del Departamento de Admisión Continua y Toxicología. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 29

Dr. Noé Estrada Padilla

Médico adscrito al Servicio de Admisión Continua, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 20, 32

Dr. Héctor Fierro Gossman

Médico adscrito al Servicio de Oftalmología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 15

Dr. Julio Garibaldi Zapatero

Médico internista adscrito al Servicio de Admisión Continua, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 18

Dr. Fernando Huerta Montiel

Médico internista adscrito al Servicio de Admisión Continua, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulos 3, 8

Dra. Norma Juárez Díaz González

Médico. Jefe de Enseñanza e Investigación, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 6

Dra. Rosa Estela Juárez Pérez

Médico Internista adscrito al Servicio de Admisión continua, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 19

Dra. Rocío Olvera Santamaría

Médico internista Jefe de la División de Calidad en Atención Médica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulos 2, 17, 34

Dra. Leticia Rodríguez Pimentel

Médico internista. Doctorado en Epidemiología. Admisión Continua, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 2

Dr. Bernardino Ricardo Sánchez Sánchez

Médico otorrinolaringólogo. Servicio de Audiología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 16

Dr. Rodolfo Silva Romo

Jefe de Servicio Admisión Continua, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 5

Dra. María Teresa Than Gómez

Médico internista adscrita al Servicio de Admisión Continua, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulos 10, 26

Amada Wilkins Gámiz

Médica Cirujana, Especialista en Medicina Interna. Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Profesora Titular del Curso Salud en el Anciano de la Facultad de Medicina de la UNAM. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C. Médico adscrito al Departamento de Admisión Continua, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulos 1, 7, 14, 22, 24, 25, 30, 31, 33

Contenido

Introducción	XIII
<i>Amada Wilkins Gámiz</i>	

SECCIÓN I. GENERALIDADES

1. Principios generales	3
<i>Amada Wilkins Gámiz</i>	
2. Epidemiología	13
<i>Leticia Rodríguez Pimentel</i>	
3. Evaluación y tratamiento del paciente intoxicado	27
<i>Fernando Huerta Montiel</i>	
4. Evaluación radiográfica en los pacientes intoxicados	47
<i>Francisco Avelar Garnica</i>	
5. Fase de detoxificación	53
<i>Rodolfo Silva Romo</i>	
6. Antídotos	61
<i>Norma Juárez Díaz González</i>	
7. Toxíndromes	75
<i>Amada Wilkins Gámiz</i>	

SECCIÓN II. TOXICIDAD SELECTIVA

8. Cardiotoxicidad	87
<i>Fernando Huerta Montiel</i>	

9. Neumotoxicidad	99
<i>Sergio Beltrán Parraga</i>	
10. Hepatotoxicidad	107
<i>María Teresa Than Gómez</i>	
11. Nefrotoxicidad	123
<i>Manuel Díaz de León Ponce, Óscar Alejandro Arocha Enzástiga</i>	
12. Neurotoxicidad	135
<i>Angélica Carvajal Ramírez</i>	
13. Hematotoxicidad	151
<i>Nancy Delgado López</i>	
14. Dermatotoxicidad	159
<i>Amada Wilkins Gámiz</i>	
15. Oftalmotoxicidad	169
<i>Héctor Fierro Gossman</i>	
16. Ototoxicidad	175
<i>Bernardino Ricardo Sánchez Sánchez, Margarita Delgado Solís</i>	

SECCIÓN III. TÓXICOS VARIOS

17. Intoxicación por drogas	183
<i>Rocío Olvera Santamaría</i>	
18. Intoxicación etílica	223
<i>Julio Garibaldi Zapatero</i>	
19. Enfermedades transmitidas por alimentos	233
<i>Rosa Estela Juárez Pérez</i>	
20. Toxicidad de químicos en el hogar	241
<i>Noé Estrada Padilla</i>	
21. Asfixiantes	249
<i>Pablo Aparicio Soriano</i>	
22. Ingesta de ácidos y álcalis	257
<i>Amada Wilkins Gámiz</i>	
23. Intoxicación por insecticidas, raticidas y herbicidas	263
<i>Ana Lucía Cervantes Covarrubias</i>	
24. Intoxicación por metales	275
<i>Amada Wilkins Gámiz</i>	
25. Intoxicación por medicamentos	293
<i>Amada Wilkins Gámiz</i>	
26. Toxicidad de medicamentos antirretrovirales	315
<i>Teresa Than Gómez</i>	

SECCIÓN IV. ENVENENAMIENTOS

27. Plantas tóxicas	335
<i>Abigaíl Aguilar Contreras</i>	
28. Animales ponzoñosos	341
<i>José María Blasco y González</i>	
29. Intoxicaciones en pediatría	359
<i>Patricia Escalante Galindo</i>	
30. Doping	365
<i>Amada Wilkins Gámiz</i>	
31. Bioética y toxicología	369
<i>Amada Wilkins Gámiz</i>	
32. Productos de uso casero	373
<i>Noé Estrada Padilla</i>	
33. Centros de Información y asesoramiento toxicológico	377
<i>Amada Wilkins Gámiz</i>	
34. Sitios de Internet	379
<i>Rocío Olvera Santamaría</i>	

Introducción

Amada Wilkins Gámiz

Las intoxicaciones y envenenamientos constituyen una causa común de solicitud de atención médica en la mayoría de hospitales.

Convencionalmente los tóxicos son considerados agentes químicos, a los que nos exponemos en forma cotidiana: medicamentos, químicos de uso doméstico, plaguicidas, metales pesados, hidrocarburos, cáusticos, drogas de abuso entre otros.

Los venenos a su vez se encuentran en las secreciones de algunos animales y en numerosas plantas y hongos.

Desde el punto de vista etimológico el término tóxico deriva del griego y significa flecha, a su vez veneno deriva del latín que significa poción de amor de Venus.

Como ocurre con otras enfermedades, las intoxicaciones, debe realizarse un diagnóstico clínico adecuado, así como una evaluación integral de los pacientes

Es importante conocer la epidemiología de las intoxicaciones más frecuentes, para instituir medidas preventivas y conocer su fisiopatología para brindar el mejor tratamiento posible en esos casos.

El objetivo de este manual es el proporcionar información actualizada sobre aspectos relevantes de las intoxicaciones en nuestro medio.

Está dirigido a médicos generales, internistas y médicos de urgencias

*El secreto para el diagnóstico de las intoxicaciones
es pensar en su existencia y sistematizar
su estudio y tratamiento*

Sección I

Generalidades

Principios generales

Amada Wilkins Gámiz

Si se fuera a establecer el origen de la toxicología, habría que situarlo paralelo al origen de la biología, ya que se puede considerar que en el momento en el que surgió la vida apareció también el riesgo de entrar en contacto con agentes nocivos que ponían en peligro el funcionamiento normal del organismo.

En la actualidad, la toxicología se apoya de manera importante en la farmacología, cuyos modelos toma para explicar la transformación de los tóxicos en el organismo (toxicocinética) y sus mecanismos íntimos de acción (toxicodinamia).

La toxicocinética incluye la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción.

Absorción. La fracción de un tóxico que alcanza la circulación general se calcula a través de dos indicadores: la C_{max} (concentración máxima) y el T_{mx} (el tiempo máximo en que esto ocurre). A diferencia de lo que ocurre cuando un fármaco se administra en dosis terapéuticas, en los casos de intoxicación estos parámetros mencionados se alteran. La C_{max} se incrementa de manera proporcional a las dosis administradas, en tanto que el T_{max} disminuye. La absorción ocurre a través de distintas vías (figura 1-1).

Vía gastrointestinal. Es una de las vías más importantes y depende de distintos factores: del tóxico (dosis, concentración plasmática, propiedades fisicoquímicas) y del individuo (edad, estado nutricional, pH intestinal, motilidad intestinal). Los tóxicos que se absorben por esta vía llegan rápidamente al hígado, donde se biotransforman y originan metabolitos más activos y más dañinos que el compuesto original. Estos metabolitos se eliminan a través de la bilis hacia el intestino, y de ahí por circulación enteroentérica y enterohepática se reabsorben

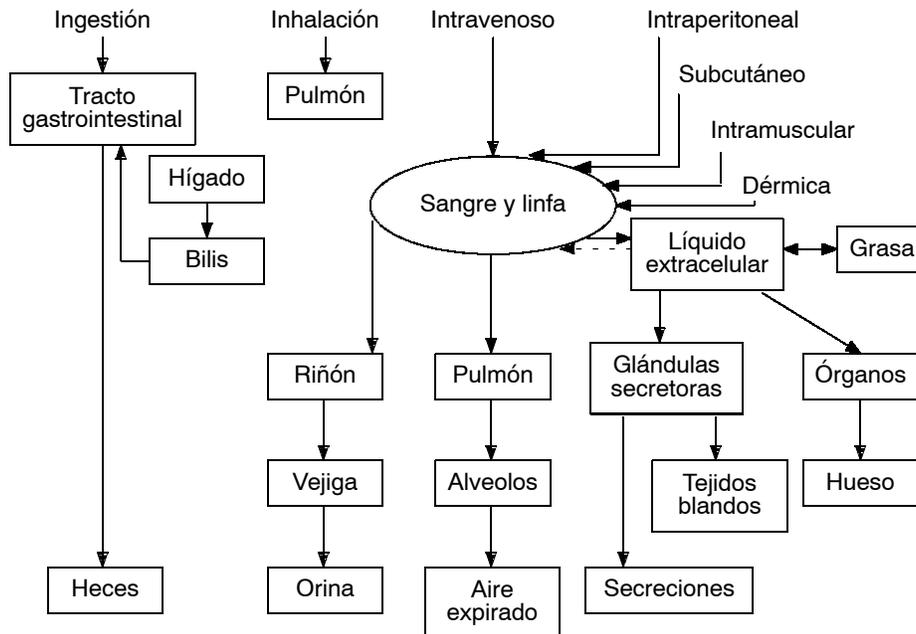


Figura 1-1. Rutas de absorción, distribución y excreción de los tóxicos.

y llegan a la circulación general para distribuirse. Este concepto es fundamental para entender la diálisis gastrointestinal con dosis múltiples de carbón activado.

- **Vía inhalatoria:** tiene particular importancia en la toxicología laboral, por la inhalación de químicos presentes en la atmósfera en forma de humos, polvos, vapores, gases, neblinas o rocíos. Las propiedades fisicoquímicas del tóxico son también determinantes para su absorción, y la más importante es el tamaño de las partículas; las de 1 a 15 micras son las que fácilmente se sedimentan a través de bronquios y bronquiolos y se impactan en los alveolos. Por ello son las más peligrosas, pues las de mayor tamaño pueden ser eliminadas por los distintos mecanismos de depuración de las vías respiratorias.
- **Vía cutánea:** los tóxicos pueden causar efectos directos sobre la piel, por acción irritante directa o a través de procesos inmunológicos, dando lugar a las dermatitis por contacto, tan frecuentes en la industria. Pero la piel es, además, la vía de penetración de los químicos al organismo, los cuales ocasionan intoxicaciones sistémicas, por ejemplo los insecticidas organofosforados, las anilinas, los disolventes orgánicos y el tetraetilo de plomo, entre muchos otros.
- **Otras vías:** la placenta no constituye ninguna barrera contra los diferentes químicos a los que se expone una embarazada. Dependiendo de la edad del

embarazo, los tóxicos absorbidos por esta vía pueden causar abortos, muertes fetales *in utero*, malformaciones congénitas y letalidad al nacimiento. La leche materna puede transferir tóxicos de la sangre materna al lactante. Otras vías, como la endovenosa, la intramuscular y la intratecal, son importantes en el desarrollo de intoxicaciones secundarias a iatrogenia, drogadicción o suicidio.

- **Distribución.** Una vez que las moléculas tóxicas alcanzan la circulación general, se inicia su proceso de distribución en el organismo, el cual está determinado por diversos factores: el pH sanguíneo, la unión a las proteínas plasmáticas y a los tejidos, la hidrosolubilidad o la liposolubilidad del agente. Para su distribución, las moléculas pueden hacerlo como “fracción unida” a las proteínas del plasma, albúmina y globulinas, o como “fracción libre”, la cual es responsable de los efectos tóxicos. La “fracción unida” se puede considerar una forma de almacenamiento; sin embargo, a medida que la “fracción libre” se biotransforma y se elimina, “la fracción unida” se libera gradualmente, se convierte en libre y, por lo tanto, en activa. Las alteraciones de las proteínas, como las hipoalbuminemias, pueden incrementar la fracción libre y la toxicidad.

Otro concepto importante es el de:

- **Volumen de distribución aparente (Vda):** es el volumen de los distintos compartimentos corporales en los cuales se distribuye una sustancia en la misma concentración que alcanzó en el compartimento plasmático. Los químicos hidrosolubles se distribuyen en los compartimentos acuosos y alcanzan un Vda de 1 L por kilogramo de peso corporal: 1 L/kg. Por el contrario, los químicos liposolubles se distribuyen y se almacenan en la grasa; si alcanzan volúmenes superiores a la cifra referida, pueden llegar a 10-50 L/kg. Estos conceptos tienen una aplicación fundamental en el tratamiento, así que aquellos tóxicos con $Vda \leq 1 \text{ L/kg}$ son susceptibles de eliminación por el uso de diuréticos, no así aquellos con $Vda > 1 \text{ L/kg}$, en los cuales esos procedimientos no son útiles. En general, los tóxicos que se unen extensamente a las proteínas tiene un Vda bajo, en tanto que el Vda de aquéllos que se unen poco es elevado.

Metabolismo. También se denomina biotransformación y se lleva a cabo en la fracción microsomal hepática que involucra a distintos sistemas enzimáticos, oxígeno molecular, el NADPH (coenzima de fosfato dinucleótido de nicotinamida adenina reducida) y la hemoproteína citocromo *p*450 (que funciona como aceptor de electrones al unirse al oxígeno molecular que libera para oxidar al sustrato). Se lleva a cabo en dos fases:

- **Fase I.** Se caracteriza por reacciones de oxidación-reducción e hidrólisis; el compuesto químico se transforma en metabolitos que pueden ser activos y con mayor toxicidad.
- **Fase II.** Se lleva a cabo por reacciones de conjugación con moléculas de sulfato, glutatión y glucurónido; estos metabolitos conjugados son inactivos e hidrosolubles, y se excretan fácilmente.

Excreción. La principal vía de excreción es la renal, pero también son de utilidad la biliar intestinal, la exhalación pulmonar, el sudor, las lágrimas, la leche materna y el pelo. Este último es de gran utilidad para evaluar la exposición a numerosos tóxicos, no obstante que la exposición hubiera ocurrido tiempo atrás (es muy útil en la toxicología forense y la toxicología industrial para el monitoreo de trabajadores expuestos). Hay dos parámetros toxicológicos de utilidad para evaluar las intoxicaciones:

- **t 1/2: vida media de eliminación.** Es el tiempo que la concentración plasmática máxima observada tarda en descender 50% de la concentración.
- **Cl: depuración.** Es la cantidad de químico que se depura en función del tiempo y el peso corporal del individuo.

En las intoxicaciones se alteran ambos parámetros. Entre los objetivos del tratamiento sistematizado está precisamente el acortar la vida media de eliminación y aumentar la depuración.

Toxicodinamia. Es el estudio de la interacción de las moléculas del tóxico y sus sitios específicos de acción. Como ejemplos están los siguientes:

- Inhibición enzimática. Es uno de los mecanismos más frecuentes, y puede ser reversible o irreversible (inhibidores de la acetilcolinesterasa).
- Inhibición del transporte de oxígeno. Afecta a los sistemas citocromo oxidasa, con lo cual se bloquea la respiración aeróbica (cianuro y monóxido de carbono).
- Remoción de metales esenciales para la acción enzimática. Quelan iones de cobre de la enzima deshidrogenasa aldehídica y alteran así la biotransformación del etanol (disulfiram, metronidazol).
- Interferencia en la transmisión del impulso nervioso (neurolépticos, LSD).
- Síntesis letal. Inhibe varios pasos del ciclo de Krebs (fluoroacetato de Na).

MECANISMOS DE EXPOSICIÓN DE LAS INTOXICACIONES

Es importante conocer los mecanismos de exposición a los tóxicos porque de ello van a depender las medidas que se adopten para su prevención, así como para abordar racionalmente su diagnóstico y tratamiento. Los principales mecanismos

Cuadro 1-1. Exposición a tóxicos en el trabajo

Arsénico	Trabajadores de refinerías
	Fundidores
	Jardineros
	Agricultores
	Controladores de plagas
Benceno	Industria del cemento, hule y plástico
	Fabricantes de tintes
	Galvanizadores
	Fabricantes de pinturas
	Removedores de pinturas
	Pintores
	Tintoreros
	Tipógrafos
	Barnizadores
	Plomo
Plomeros	
Pintores	
Fabricantes de baterías	
Trabajadores de la cerámica	
Horneros	
Colocadores de cables	
Mineros	
Alfareros	
Tipógrafos	
Trabajadores de las estaciones de gasolina	
Hidrocarburos clorados	Zapateros
	Talabarteros
	Tintoreros
	Pintores
	Pulidores de muebles
	Trabajadores de la industria del hule
	Cromo
Fabricantes de colorantes	
Galvanizadores	
Pintores	
Alfareros	
Fabricantes de papel	
Acido sulfhídrico	Trabajadores de las alcantarillas
	Refinerías
	Curtidores
	Vidrio
	Mineros
Monóxido de carbono	Trabajadores de las estaciones de gasolina
	Refinerías

Cuadro 1-1. Exposición a tóxicos en el trabajo (continuación)

Trabajadores de las fundiciones
Deshollinadores
Alcantarillas
Mecánicos

de exposición son los siguientes: accidental, intencional, criminal, iatrogenia y automedicación.

- **Accidental.** Es el mecanismo más frecuente. Por lo general, los individuos desconocen el riesgo potencial de dicha exposición. Se trata de las intoxicaciones de origen industrial (cuadros 1-1 y 1-2), agrícola, los grandes desastres químicos y los accidentes en el hogar con químicos de uso doméstico, la ingesta de plantas tóxicas y el envenenamiento por animales ponzoñosos, los cuales son más frecuentes en niños y son susceptibles de prevención.
- **Intencional.** En éstos se conocen los riesgos y el daño potencial de los tóxicos, y aun así el individuo se expone a ellos buscando satisfactores, como en las adicciones al tabaco, al alcohol, a las drogas, o para terminar con su vida suicidándose.
- **Criminal.** La historia y la literatura hacen referencia a múltiples casos de crímenes cometidos por intoxicaciones; éstos incluyen también los casos del denominado “suicidio asistido” y la pena de muerte por “inyección letal”.

Cuadro 1-2. Exposición en el trabajo

Mercurio	Fabricantes de amalgamas
	Dentistas
	Joyeros
	Fabricantes de termómetros y baumanómetros
	Galvanizadores
Alcohol metílico	Tipógrafos
	Encuadernadores de libros
	Tintoreros
	Talabarteros
	Pintores
Compuestos aromáticos nitrados y aminados	Carpinteros
	Fabricantes de tintes
	Fabricantes de lápices de colores
	Curtidores
	Industria del hule
	Vulcanizadores

Otro ejemplo es el “síndrome de Munchausen por poder”, que es una forma de maltrato al menor que en no pocas ocasiones causa la muerte de éste. Los perpetradores casi siempre son los padres, que sufren trastornos psiquiátricos e inducen a los menores a ingerir medicamentos, para simular enfermedades. Tiene una mortalidad elevada y es de difícil diagnóstico.

- **Iatrogenia.** Ocupa un lugar importante dentro de la etiología de las intoxicaciones; es más frecuente en los extremos de la vida, la pediátrica y en los adultos mayores. Sus factores son múltiples: errores en la dosificación, polifarmacia e interacción farmacológica, entre otros.
- **Automedicación.** Es una práctica frecuente en México, puesto que varios medicamentos se pueden adquirir sin receta, recomendados por familiares, vecinos o expendedores de fármacos; también porque se utilizan recetas médicas de consultas anteriores de ese paciente o de otros miembros de la familia. No es raro tampoco que se usen remedios alternos herbolarios u homeopáticos que son causa de intoxicación y muerte.

CLASIFICACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD

Por mucho tiempo se ha intentado contar con un sistema práctico para evaluar la toxicidad de las sustancias químicas.

DML o dosis mínima letal: cantidad mínima que mata a un animal de prueba.

DL50 o dosis letal 50: cantidad mínima de una sustancia, capaz de matar a una población; es el término que más se emplea en estudios de toxicidad aguda y crónica. A pesar de sus ventajas, la DL50 tiene limitaciones importantes:

1. Se necesita emplear un gran número de animales de prueba, lo que no es posible en la práctica.
2. Se observan variaciones importantes en las respuestas.

Cuadro 1-3. Clasificación de toxicidad basada en la dosis letal 50 (DL50) expresada en mg/kg

Clase	Toxicidad	DL50
1	Inocuo	> 15 000
2	No tóxico	5 001 a 15 000
3	Débilmente tóxico	501 a 5 000
4	Moderadamente tóxico	51 a 500
5	Altamente tóxico	5.1 a 50
6	Extremadamente tóxico	1.0 a 5.0
7	Supertóxico	< 1

Cuadro 1-4. Clasificación de toxicidad por potencial de toxicidad pT

Sustancia	DL50	Potencial de toxicidad	Clase
Epinefrina	4	4.66	4
Anfetamina	5	4.33	4
Benceno	5.7	4.13	4
Estricnina	5	4.80	4
Paratión	5	4.76	4
Endrín	10	4.58	4
Talio	16	4.37	4
Nicotina	10	4.21	4
Warfarina	20	4.18	4
Arsenito de potasio	14	4.25	4
Propranolol	40	3.81	3
Nitroglicerina	100	3.35	3
Loperamida	185	3.26	3
Meperidina	170	3.22	3
Metanol	10.5	3.48	3
Aldrín	39	3.97	3
Piretrina	100	3.93	3
Fosfuro de zinc	45.7	3.75	3
Lindano	88	3.51	3
Cloruro de mercurio	37	3.86	3
Trióxido de arsénico	138	3.15	3
Etilenclorhidrín	71.3	3.05	3
Cafeína	200	2.98	2
Teofilina	540	2.92	2
Codeína	427	2.84	2
Difenhidramina	500	2.70	2
Imipramina	625	2.65	2
Efedrina	400	2.61	2
Atropina	750	2.58	2
Fenobarbital	660	2.54	2
Rifampicina	2120	2.51	2
Morfina	905	2.49	2
Eritromicina	6450	2.21	2
Aspirina	1750	2.01	2
Isoniazida	137.15	1.99	1
Dicloxacilina	5000	1.99	1
Gentamicina	9050	1.77	1
Carbamazepina	4025	1.76	1
Xileno	4000	1.42	1
Acetaldehído	1930	1.35	1
Acroleína	4570	1.08	1

Por ello se han creado otros sistemas de clasificación basados en la DL50; el más conocido es el de Hodge y Sterner, que se muestra en el cuadro 1-3.

pT potencial de toxicidad. Se obtiene al convertir una DL50 conocida, de mg/kg, a gramos y de dividir el resultado entre el peso molecular del tóxico, los resultados finales son en mol/kg. Así, una sustancia clasificada con un pT² es diez veces más tóxica que una que tenga un pT¹. En los cuadros se presenta la clasificación de algunas sustancias ordenadas por pT (cuadro 1-4).

REFERENCIAS

1. **Weisman RS, Howland MAS, Reynolds JR, Smith C:** Pharmacokinetic and toxicokinetic principles. En: Goldfrank LR (ed): *Toxicologic emergencies*. 5ª ed., Norwalk, Appleton & Lange, 1994.
2. **Montoya CMA:** *Toxicología*. PAC-MG. Libro 5. México, Academia Nacional de Medicina-Intersistemas, 1997.
3. **Montoya CMA:** Intoxicaciones. En: Pacheco CR, Díaz MG (eds.): *Medicina general. Principales demandas de atención*. México, Academia Nacional de Medicina, Panamericana, 1995.

Epidemiología

Leticia Rodríguez Pimentel

El panorama de las intoxicaciones es muy amplio y abarca un sinnúmero de sustancias potencialmente mortales. El número de sustancias químicas conocidas es superior a los 5 millones; además, la industria produce comercialmente, envasa y transporta más de 35 000 diferentes químicos, los cuales podrían causar intoxicaciones a los trabajadores expuestos a ellos. De esta cifra tan elevada de compuestos se desconocen tanto los efectos tóxicos como los efectos en la embriogénesis, la teratogénesis y la carcinogénesis de 80% de ellos.

Tampoco se cuenta con un diagnóstico de las condiciones ambientales, pero se estima que al menos 150 000 personas consumen agua con concentraciones de arsénico por arriba de la normatividad. Las características de las intoxicaciones y envenenamientos y sus mecanismos de exposición varían no sólo con la edad del individuo, sino con el sitio de residencia, de una región a otra, e incluso según el país. Por tal motivo, el médico debe poseer conocimientos básicos y conocer la epidemiología de estos problemas, para aplicarlos en la identificación de las intoxicaciones y envenenamientos más frecuentes en su medio.

MORTALIDAD GENERAL POR INTOXICACIONES

En México, durante el año 2001 fallecieron 1 339 personas (niños y adultos) por intoxicaciones; de éstos, 968 (72%) fueron accidentales y 371 (28%) correspondieron a suicidios. Fueron más frecuentes en hombres: 696 (71%), en el grupo de edad de 21 a 30 años: 276 (23.6%) y en el hogar: 309 (32.7%). Los trabajadores

Cuadro 2-1. Mortalidad general por intoxicaciones durante 2001

	Adultos		Niños	
	Accidentes	Suicidios	Accidentes	Suicidios
Agente	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Medicamentos	176 (21.6)	49 (14.1)	28 (18.3)	4 (17.4)
Gases tóxicos	166 (20.4)	5 (1.4)	64 (41.8)	0 (0)
Plaguicidas	114 (13.9)	177(50.8)	20 (13.1)	14 (60.9)
Drogas (narcóticos) y psicodislépticos (alucinógenos)	97 (11.9)	2 (.6)	1 (0.65)	0 (0)
Disolventes orgánicos	19 (2.3)	4 (1.2)	3 (1.96)	0 (0)
Alcohol	22 (2.7)	1 (.3)	0 (0)	0 (0)
No especificados	221 (27.1)	110(31.6)	37 (24.2)	5 (21.7)
Total	815 (100)	348 (100)	153 (100)	23 (100)

Fuente: Centro Mexicano para la Clasificación de Enfermedades.

agrícolas y los trabajadores de la industria de la transformación fueron los más afectados.

Las causas se muestran en el cuadro 2-1.

Intoxicaciones accidentales en menores de 15 años

Entre los niños, la mayor parte de las intoxicaciones accidentales (85%) ocurren en los menores de 5 años de edad. Este hecho no sólo es distintivo de México, sino que se observa a nivel mundial, sin importar el desarrollo del país del que se trate. La mayor parte de estas intoxicaciones ocurren en el hogar.

Durante sus primeros seis meses de vida, los niños dependen totalmente de los adultos para ingerir cualquier producto, de manera que las intoxicaciones de esta población se deben, sobre todo, al mal uso o a la sobredosis de medicamentos. Después de los nueve meses, la gran oralidad del niño se convierte en la mayor fuente de riesgo; desde el segundo hasta el sexto año de vida, su independencia y movilidad la incrementan. Algunos estudios indican que el riesgo es mayor en niños de familias con problemas de abuso en el consumo de alcohol y drogas.

El riesgo de muerte por intoxicación o envenenamiento accidental es más elevado en los grupos de menor edad. En 11 272 casos de intoxicaciones accidentales en menores de 15 años, 4 611 (40.9%) fueron secundarias a picaduras de alacrán; siguió en frecuencia el envenenamiento por plantas y otros animales ponzoñosos: 1 630 casos (14.4%). Los niños menores de un año de edad también son las principales víctimas de la intoxicación por el uso de gas doméstico y monóxido de carbono, habiéndose reportado 1 063 casos (9.4%).

Los determinantes de estos incidentes son de tipo socioeconómico, ya que con más frecuencia se presentan en familias de escasos recursos que habitan en viviendas pequeñas y con escasa ventilación.

Las intoxicaciones por medicamentos en este grupo de edades se deben a la administración incorrecta de los padres o a error en la dosificación por parte del médico; también cuando son administrados por los padres por iniciativa propia, sin contar con una indicación médica. Los medicamentos involucrados con más frecuencia son los analgésicos tipo aspirina; los siguen en frecuencia la ingestión de sustancias químicas como plaguicidas, fertilizantes, cáusticos y raticidas: 502 casos (4.4%) y las drogas: 367 casos (3.2%). La inexistencia de envases especiales que eviten que el niño pueda abrirlos y la falta de supervisión de sus padres son factores importantes que contribuyen a este problema.

Los adolescentes representan una doble problemática; por un lado son presa fácil de las adicciones y, por el otro, los tóxicos son agentes comúnmente utilizados con fines suicidas en esta etapa de la vida. En las grandes ciudades como la de México, un problema particular lo constituyen los “niños de la calle”, adictos principalmente a los agentes inhalables, que son mezclas de disolventes orgánicos conocidos por diferentes denominaciones, como “chamo”, “chemo”, “chamuco”. Es característico que la adicción la inicien desde la edad de siete años. La promiscuidad y el inicio de relaciones sexuales a edades tempranas han traído como consecuencia que procreen fetos con deformaciones graves, la mayoría de las veces incompatibles con la vida.

Intoxicaciones accidentales en mayores de 15 años de edad

Dentro de este grupo de edad, la exposición a químicos industriales y agrícolas constituye el origen de la mayor parte de las intoxicaciones accidentales. No obstante que existen estadísticas al respecto, es difícil establecer el diagnóstico, puesto que la mayor parte de las enfermedades de causa ocupacional difícilmente se puede distinguir de otros padecimientos comunes. Se desconoce la toxicidad de la mayor parte de los químicos que se utilizan en la industria. A menudo la exposición es a varios químicos que actúan en forma sinérgica entre ellos.

Se sabe que los agentes involucrados con mayor frecuencia en las intoxicaciones de origen laboral son: el plomo, los disolventes orgánicos, los asfixiantes simples y los plaguicidas.

Intoxicaciones accidentales en el adulto mayor

En este grupo de edad, la causa con más frecuencia encontrada son los medicamentos.

Son múltiples los factores que influyen en este problema, principalmente la polifarmacia debido a la interacción entre medicamentos, por la presencia de insuficiencia renal, hepática o cardíaca, por las alteraciones farmacocinéticas y far-

macodinámicas de la edad avanzada, y a veces por su inadecuada dosificación. Esto hace que los medicamentos de uso frecuente, como los antihistamínicos, los antihipertensivos, la digoxina, la teofilina y los anticoagulantes potencien su acción y ocasionen cuadros bizarros y de difícil diagnóstico.

Un estudio realizado en adultos mayores de 65 años de edad informó que los depresores del sistema nervioso y los opioides son los medicamentos de mayor consumo en este grupo etario; 85% de ellos se consumen por prescripción médica.

Morbilidad y mortalidad por intoxicaciones accidentales atendidas en unidades hospitalarias

Las Instituciones del Sistema Nacional de Salud durante el año 2001 reportaron al Centro Mexicano para la Clasificación de Enfermedades (CEMECE) 13 597 egresos hospitalarios por intoxicaciones y envenenamientos, y originaron un total de 34 922 días de estancia hospitalaria. Se dividieron como sigue:

- Intoxicación por sustancias no medicinales: 25 866 casos (78.5%).
- Intoxicación por drogas y sustancias biológicas: 9 056 casos (21.5%).

En ese mismo año, en estas unidades se registró un total de 85 defunciones secundarias a intoxicaciones accidentales, que correspondieron a 0.75% del total de defunciones hospitalarias, y que requirieron un total de 463 días de estancia hospitalaria.

Por otra parte, en hospitales generales y de especialidad particulares se reportaron 2 403 intoxicaciones por drogas y sustancias biológicas, que originaron 40 defunciones.

INTOXICACIONES NO ACCIDENTALES

Mortalidad por intoxicaciones autoinfligidas

Es importante mencionar el incremento en el número de intentos de suicidio o suicidios consumados en la última década en la mayor parte de países del mundo. Así, en Japón se considera como un problema de salud pública y es la séptima causa de muerte en todas las edades; en EUA se ha duplicado su frecuencia los últimos 20 años, y en Holanda se han implementado programas preventivos que han logrado disminuir su frecuencia.

En México, según el CEMECE, en el año 2001, de las 371 defunciones por suicidio, 94% correspondieron a mayores de 15 años de edad. El método utiliza-

do que originó mayor letalidad fue la ingesta de plaguicidas (51% de los casos), superando la mortalidad debida a la ingestión de drogas y medicamentos.

Mortalidad por intoxicaciones autoinfligidas en menores de 15 años de edad

En este mismo año se reportó un total de 23 menores que ingirieron veneno de manera autoinfligida; la mayoría eran mujeres (87%), la mitad de los casos tenían escolaridad secundaria y un promedio de edad de 15 años. El método de mayor letalidad fue la ingesta de plaguicidas dentro de la vivienda (48% de los casos).

Mortalidad por intoxicaciones autoinfligidas en mayores de 15 años de edad

Hubo 348 casos de mortalidad por intoxicaciones autoinfligidas en mayores de 15 años de edad. Entre las características de esta población destaca que 236 (68%) individuos tenían 40 años de edad o menos; cerca de la mitad eran solteros; en su mayoría habían cursado la primaria: 226 (65%); no tenían trabajo: 149 (43%); se dedicaban a la agricultura, ganadería, caza y pesca: 82 (23.6%). El método de mayor letalidad fue también la exposición a plaguicidas: 177 casos (51%).

En otro estudio realizado en adultos por Juárez y cols., donde se analizaban 55 casos de pacientes con intoxicaciones que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos, se informó que el mecanismo de intento o suicido consumado ocurrió en la mayoría: 51 casos (92.7%), y que a pesar de la terapia con apoyo vital avanzado, la mortalidad fue elevada (27.3% de los casos). Estos pacientes eran principalmente amas de casa, que utilizaron el tóxico que fácilmente tenían a la mano (ácido muriático, sosa cáustica, insecticidas organofosforados). Los factores precipitantes fueron la depresión mayor y la distimia. Otros factores relacionados fueron la homosexualidad, la esquizofrenia, las adicciones y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

INTOXICACIONES POR GRUPO DE TÓXICOS Y VENENOS

Medicamentos

Una revisión de las causas de defunción en menores de 15 años de edad en México entre 1979 y 1994 identificó un total de 2 009 muertes secundarias a intoxicaciones por medicamentos, drogas y productos biológicos, de las cuales 643 (32%) fueron secundarias a intoxicación por analgésicos, antipiréticos o antirreumáti-

cos. Al calcular los riesgos relativos para los diferentes grupos de edad se observó que el mayor riesgo correspondió a los niños menores de un año; no se encontraron diferencias con respecto al sexo.

Otro grupo con gran riesgo de intoxicación por medicamentos son los adultos mayores, en quienes está asociado con polifarmacia y comorbilidad. La prevalencia de consumo de drogas médicas es más frecuente entre las personas mayores de 60 años de edad. Los depresores del sistema nervioso central (benzodiazepinas, barbitúricos) son los que utilizan con mayor frecuencia (en 18.7% de los casos); les siguen los opioides o analgésicos narcóticos (nalbufina, dextropropoxifeno, morfina) (6.0%). Los estimulantes del sistema nervioso se consumen en un porcentaje muy bajo (1.1%).

Se sabe que en México el consumo de medicamentos es mayor entre las mujeres (64.9% de los casos), y que a pesar de que cuenten con servicios médicos cercanos a su domicilio, 53% de las veces lo hacen con automedicación. Reportes de la literatura internacional señalan que alrededor de 15% de los adultos son tratados por intoxicación aguda por sobredosis de medicamentos que requieren hospitalización, y que de éstos, en 50% de los casos la intoxicación fue intencional, la mitad de ellos habían tomado múltiples medicamentos y 40% habían sufrido intoxicaciones previas.

Drogas ilegales

El uso de drogas entre adolescentes y adultos jóvenes se ha incrementado los últimos 25 años. Se sabe que en México la edad de inicio en el uso experimental de cualquier droga es a los 10 años de edad. Se calcula que medio millón de personas consumen habitualmente sustancias adictivas, y que hay seis millones de personas con problemas de alcoholismo.

De acuerdo con los datos de las encuestas nacionales al respecto, durante la última década cerca de 100 000 mexicanos se iniciaron cada año en el consumo de alguna droga, mientras que cinco de cada 100 personas mayores de 12 años de edad han probado hasta en cinco ocasiones algún estupefaciente: de ellos, uno de cada cuatro continúan con ese consumo. Se estima que en México 5.4% de los jóvenes urbanos de ambos sexos consumen cocaína.

Actualmente existe una nueva generación de sustancias adictivas, conocidas como *club drugs* en EUA o “de moda” aquí en México, entre las que se encuentran: el GHB o gamma-hidroxibutirato, el rohypnol (flunitrazepam), el éxtasis o *ecstasy* (MDMA, metanfetaminas) y la ketamina (anestésico-analgésico). La ciudad de México presenta los índices más elevados de consumo de este tipo de drogas.

Con respecto al género, una mujer por cada 10 hombres consume drogas como el éxtasis y el cristal; aunque no hay cifras concretas sobre la población femenina,

el consumo de ese tipo de sustancias va en ascenso en comparación con las drogas más comunes, como la heroína y la cocaína. El incremento no sólo abarca drogas ilícitas, sino que también existe un mayor consumo de tabaco; se estima que hay una proporción de cuatro hombres por una mujer.

Entre los factores que predisponen a la utilización de drogas entre los adolescentes de 14 a 17 años de edad de hogares ubicados en áreas urbanas de México, se señalan: fumar, consumir bebidas alcohólicas, tener amigos usuarios de drogas y padre usuario de drogas. En el caso de las mujeres, las variables son el consumo de bebidas alcohólicas y el convivir con usuarios de heroína-opio o cocaína.

De acuerdo con las estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social (1999), se registró como farmacodependientes a un total de 14 633 personas, clasificadas según su grado de farmacodependencia como:

1. Experimentador:	1 156	(7.9%).
2. Usuario social ocasional:	2 004	(13.7%).
3. Funcional:	8 663	(59%).
4. Disfuncional:	2 359	(16.1%).
5. Ex farmacodependiente:	285	(1.9%).
No especificado:	197	(1.3%).

Los grupos etarios en los que predomina el abuso de drogas son entre 15 y 19 años (32.8% de los casos), seguido del grupo de 20 a 24 años (22.8%), de 25 a 29 años (16.3%) y de 10 a 14 años (9.7%).

Según el tipo de drogas más utilizadas, en orden de frecuencia son: la cocaína (24.3% de los casos), la marihuana (22.4%), el alcohol (20.8%), los inhalables (13.2%), los sedantes (7.7%), las anfetaminas (3.3%), los opiáceos (1.8%), los alucinógenos (1.5%) y otras no especificadas (5.2%).

Alcoholismo

De acuerdo con datos de la Secretaría de Salud, 77% de la población mayor de 18 años de edad bebe alcohol; de esta cifra, 6 millones de personas son dependientes.

El alcoholismo es la causa de muerte de más de 4 000 personas al año en México, lo cual coloca a este país como uno de los de mayor mortalidad por alcoholismo en el mundo.

En la actualidad, la edad de inicio de la gente para consumir alcohol está entre los 12 y los 16 años. Esta enfermedad ocupa el lugar número 20 entre las causas de mortalidad general, el número 17 entre las causas de mortalidad general en hombres, y el número 8 en el grupo de hombres entre 35 y 44 años de edad. Sin embargo, el alcoholismo se relaciona con otros problemas, como la cirrosis, los accidentes de tránsito y los homicidios.

Entre los adolescentes de 12 a 17 años, 10.5% de los varones y 4.1% de las mujeres reportaron haberse embriagado por lo menos una vez en su vida. Las bebidas preferidas fueron: cerveza, destilados, coolers, vino, bebidas preparadas, pulque y aguardiente.

En los pacientes con cirrosis hepática por alcoholismo se determinó que la edad de inicio del hábito fue a los 18 años en los hombres y a los 27 en las mujeres. La bebida preferida fue el tequila, seguido por cerveza y alcohol puro, según un estudio realizado en el estado de Jalisco.

Una encuesta realizada en la ciudad de Pachuca, Hidalgo, reveló que 5.2% de las mujeres mayores de 18 años de edad que acudían a servicios de emergencias se consideraban alcohólicas; tenían 2.3 veces más riesgo de estar deprimidas, 2.87 veces más riesgo de consumir otras drogas, 1.95 veces más riesgo de sufrir de abuso sexual y 1.57 veces más riesgo de tener ideación suicida.

En México, el abuso de alcohol constituye un creciente y preocupante problema de salud pública. Esta situación se pone de manifiesto a partir de las estimaciones de consumo per cápita que reflejan incrementos importantes principalmente en la población joven. Las implicaciones o consecuencias derivadas de esa situación dependen en gran medida del patrón de consumo de alcohol.

Se observan dos formas de ingestión de alcohol: la primera se caracteriza por episodios agudos de gran consumo y es la más frecuente en la población general; la ingestión aumenta sobre todo los fines de semana y en periodo de fiestas. La segunda forma se define por un consumo excesivo crónico propio de los individuos alcohólicos.

Por otra parte, el consumo episódico agudo se ha relacionado en forma más frecuente con accidentes y actos de violencia, en tanto que los efectos del consumo crónico se asocian a enfermedades crónicas como la cirrosis hepática.

Entre las consecuencias sociales del consumo de alcohol destacan los delitos relacionados con la violencia, los accidentes de tránsito, el suicidio y el ausentismo en el trabajo.

Las fuentes de información estadística indican un incremento importante en las defunciones por accidentes automovilísticos, homicidios y otros actos de violencia propiciados por este vicio, cuyos costos son muy elevados.

GASES TÓXICOS

Monóxido de carbono

Este tipo de intoxicación accidental es más frecuente durante la temporada invernal; se presenta con mayor frecuencia en los estados del norte de la república, según el reporte del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Durante la temporada invernal 2000-2001 se informó de 139 defunciones, de las cuales 48%

correspondieron a intoxicación por monóxido de carbono. Un alto porcentaje de estas intoxicaciones ocurren en el hogar en sitios cerrados, con poca ventilación, donde las personas encienden anafres, chimeneas y lámparas de gasolina.

Plaguicidas

La literatura informa que las intoxicaciones agudas por plaguicidas se presentan hasta en un millón de casos al año en los países en desarrollo, y a nivel mundial se estima que ocurren entre 10 000 y 20 000 defunciones por esta causa.

En México, el Sistema Nacional de Salud reportó 5 642 casos de intoxicación por plaguicidas en 1999, y en 2001 el CEMCE registró 325 defunciones por esta causa; de ellos, 191 (60%) fueron autoinfligidos.

En el Hospital General O'Horán de Mérida, Yucatán, se realizó un estudio de las características epidemiológicas de este tipo de intoxicación en los años de 1994 a 1998; se destacó que este tipo de intoxicación es más frecuente en los hombres en el medio rural, y 79% de los casos fueron por intento de suicidio; sólo 21% ocurrieron por accidente laboral. El tipo de exposición más frecuente fue por ingestión (76%); la siguieron en frecuencia el contacto térmico (15%) y la inhalación (6%). Los plaguicidas que se utilizaron con más frecuencia fueron los organofosforados (33%), los carbamatos (27%), los compuestos bupiridílicos y el paraquat (18%) y los rodenticidas (3%).

Malatión

El gas malatión —de color amarillento— es uno de los plaguicidas más usados en los países en desarrollo y se considera de alta toxicidad para el ser humano. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el malatión es un neurotóxico que afecta el sistema nervioso central. Las intoxicaciones agudas se manifiestan por psialorrea, diarrea, bronquitis, infarto al miocardio y estado de coma.

En fecha reciente, luego que una explosión en una planta de fertilizantes de Salamanca, Guanajuato, provocara una fuga importante de gas malatión, utilizado para la fabricación de plaguicidas, hubo al menos 200 personas intoxicadas, de las cuales 37 requirieron hospitalización.

Se concluye que varios estados mexicanos son zonas de riesgo por su contaminación de zonas agrícolas con pesticidas prohibidos en otros estados y países, y que existe una importante relación entre los problemas de salud y el uso de ellos.

Plomo

La contaminación ambiental por plomo y sus efectos tóxicos se conocen en México desde 1682. La cantidad de plomo liberada al ambiente tiene un vínculo muy estrecho con la producción en los últimos 500 años. Alrededor de la mitad del plomo producido es liberada como contaminante. La producción anual mundial

estimada es de cerca de 3.4 millones de toneladas, de las cuales se liberan al ambiente cerca de 1.6 millones. El plomo es indestructible y no puede ser transformado en forma inocua. La dispersión del metal no conoce límites geográficos y contamina áreas lejanas a su sitio de emisión original. En México, la producción de plomo es de 225 472 toneladas por año.

La mayoría del plomo liberado es enviado a la atmósfera y proviene, en esencia, de emisiones de gasolina con plomo. Otras fuentes de plomo son el carbón, la combustión de aceite, la minería, la producción de cierto tipo de manufacturas, los fertilizantes, la incineración, la producción de cemento y la combustión de madera. Los efectos históricos ambientales de estas emisiones sobre los niveles de plomo en el ser humano se han demostrado al comparar las concentraciones de este metal en restos indígenas precolombinos con los de mexicanos de la actualidad; los datos revelaron niveles entre 100 y 1 000 veces mayores para estos últimos. Se estima que en la Ciudad de México han sido liberadas al ambiente hasta 15 000 toneladas de plomo provenientes de la combustión de gasolina con plomo, situación que prevaleció hasta 1990.

Aun con las medidas implementadas para reducir la concentración de plomo en las gasolinas, las pinturas, los alimentos enlatados y los juguetes, todavía persiste el uso cultural de la cerámica vidriada. La cerámica vidriada a baja temperatura libera cantidades sustanciales de plomo al contacto con los alimentos, en especial si éstos tienen un pH bajo. Una persona residente en un lugar de alta exposición puede haber acumulado grandes cantidades de plomo en el hueso, las cuales cobran mayor relevancia en el caso de las mujeres al convertirse en fuentes potenciales de contaminación endógena, sobre todo *in utero*. Esto es especialmente grave en el caso de la exposición ocupacional de las mujeres al plomo, y deben establecerse medidas preventivas al respecto.

No existen cifras que permitan estimar los niveles de plomo para la población en la Ciudad de México; sin embargo, datos emanados del Programa de Vigilancia Epidemiología del Binomio Madre-Hijo, llevado a cabo en nueve hospitales de dicha ciudad, permitieron calcular que, para 1993, hasta 48% de las madres y 44% de los niños (según determinaciones en sangre de cordón umbilical) incluidos en este programa tenían niveles de plomo sanguíneo por arriba de los 10 mg/dL (éste es el límite de seguridad establecido por el Centro de Control de Enfermedades en EUA, o CDC), lo cual implica que un número considerable de niños del Distrito Federal viven con el riesgo de sufrir los efectos tóxicos del plomo. Si bien no hay un límite de seguridad establecido para los niveles de plomo en el hueso, los valores encontrados en la Ciudad de México son más altos que los reportados en otras partes del mundo. Es poca la información sobre lo que sucede con estos valores en otras partes del país y de América Latina.

La magnitud de la contaminación por plomo en ciudades como México hace pensar que aun en el caso ideal de que se abatiera por completo la contaminación

por fuentes exógenas, habría que enfrentarse por varias décadas más a los efectos negativos de las fuentes endógenas.

Compuestos orgánicos de plomo

Los compuestos orgánicos de plomo más comúnmente involucrados son el tetraetilo y el tetrametilo. De acuerdo con la historia, desde 1878, Harnak probó la capacidad tóxica del tetraetilo de plomo y comprobó que se trataba de un veneno letal con cualidades de ser absorbido por la piel. Sin embargo, los industriales del automóvil decidieron unilateralmente incrementar su producción para aumentar el octanaje de la gasolina; fue entonces cuando se fabricó en gran escala el tetraetilo, lo que entre 1921 y 1925 ocasionó la muerte a varios trabajadores de esas fábricas, además de una terrible contaminación atmosférica derivada de la combustión de la gasolina mezclada con el plomo. Sesenta años después, cerca de siete millones de toneladas métricas de plomo habían cubierto la tierra y los mares, además de encontrarse en el viento y en todos los organismos vivos del planeta.

En 1985, la Agencia para la Protección del Ambiente, dependiente del gobierno de EUA, dio a conocer un estudio que reveló que unos 5 000 estadounidenses morían anualmente por enfermedades del corazón ocasionadas por intoxicación de plomo, y un año después, el plomo fue declarado fuera de la ley como aditivo de la gasolina en EUA. Sin embargo, los productores de tetraetilo de plomo encontraron cobijo en los países del Tercer Mundo.

A pesar de que la contaminación ha disminuido desde 1996, los expertos explican que la contaminación podría persistir por décadas, y los efectos de este tóxico pueden permanecer durante varias generaciones de mexicanos.

PLANTAS Y ANIMALES VENENOSOS

Picadura de alacrán

Se conocen 1 500 especies de alacranes en todo el mundo, y los más peligrosos están en la India, África del Norte, la región del Mediterráneo, México y Brasil.

México es el país que registra los más altos índices de muertes por picaduras de alacrán. Se han descrito 136 especies, de las cuales la *Centruroides noxius* es la más tóxica y venenosa; esta especie se concentra en el estado de Nayarit, aunque también se puede encontrar en Sinaloa y Jalisco. Los otros *Centruroides* de importancia médica son el *C. limpidus limpidus*, que se encuentra en Morelos, Guerrero, Colima, Puebla, Veracruz, y el *C. suffusus*, que se ubica en Durango, Zacatecas y Sinaloa.

Se calcula que en México se dan cerca de 200 000 picaduras de alacrán y 700 muertes por esta causa cada año, aunque las cifras oficiales reportan en promedio cerca de 50 000 picaduras. La notificación por picadura de alacrán ha ido en aumento: en 1990 se reportaron 44 937 casos y en 1995 fueron 83 672.

Por lo general, la población más afectada son los menores de edad, sin distinción de sexo; las picaduras son más frecuentes en los miembros inferiores, ocurren preferentemente en la noche y se presentan más en los meses de marzo, abril, mayo y junio.

Serpientes venenosas

Después de los alacranes, el segundo lugar lo ocupan las serpientes venenosas: cascabel, cantiles y coralillos. Las estadísticas existentes no son del todo confiables, pues los accidentes por lo general no se reportan. Sin embargo, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) inició su registro a partir de 1994. De 1998 a 2000 se registraron 2 620 casos de mordeduras que ocasionaron 23 defunciones.

En menor medida se presentan picaduras de arañas (viuda negra, violinista), abejas africanas, serpientes venenosas de mar, avispas, hormigas, azotadores, ciempiés y milpiés, los cuales en algunos casos ocasionan la muerte.

Plantas venenosas

El envenenamiento secundario a plantas en México informado en la literatura se debe a la *Karwinskia humboldtiana*, conocida como tullidora o coyotito, que pertenece a la familia de las ramnáceas. Ocasiona un síndrome similar al de Guillain-Barré, y su principio tóxico se localiza en la semilla del fruto. En un estudio realizado por la Secretaría de Salud, el Programa Nacional de Erradicación de la Poliomiélitis en Menores de 15 años, se corroboró que de 154 casos, habían ingerido este fruto 56 de ellos (36.4%).

REFERENCIAS

1. **Montoya CMA:** Intoxicaciones. En: Pacheco CR, Díaz MG: *Medicina general-principales demandas de atención médica*. México, Academia Nacional de Medicina, Panamericana, 1995.
2. **Montoya CMA:** Intoxicaciones. En: *Pediatría PAC libro 3*. México, Academia Mexicana de Pediatría, Intersistemas, 1996.
3. Cuaderno No. 7. *Estadística de intentos de suicidio y suicidio* INEGI, 2001.
4. Cuaderno No. 17. *Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social*. INEGI, 2001.
5. Secretaría de Salud. *Anuario estadístico de accidentes y lesiones*. México, SSA, 1994.
6. Secretaría de Salud. *Mortalidad 1995. Principales causas de mortalidad general por grupos de edad*. México, SSA, 1997.

7. **Hijar M, Tapia YR:** Análisis de la demanda de lesiones traumáticas a servicio de urgencias de 12 hospitales pediátricas de la Cd. de México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:722-729.
8. **Escalante GP:** Epidemiología de las intoxicaciones pediátricas. *Gac Méd Mex* 1998;134:554-557.
9. **Hijar M, Blanco J, Carrillo C, Rascón A:** Mortalidad por envenenamiento en niños. *Salud Pública Mex* 1998;40:347-353.
10. **Hardie RM, Newton LH, Bruce JC, Glasgow JF, Mowat AP, Stephenson JB et al.:** The changing clinical pattern of Reye's syndrome 1982-1990. *Arch Dis Child* 1996;74:400-405.
11. **Shannon M:** Ingestion of toxic substances by children. *New Engl J Med* 2000;342:186-188.
12. **Juárez AG, Castañón GJA, Pérez MAJ, Montoya CMA:** Características clínicas y epidemiológicas de intoxicaciones graves en una población adulta que ingresa a una unidad de cuidados intensivos. *Gac Med Mex* 1999;135:669-675.
13. **Mull DS, Agran PF, Winn DG, Anderson CL:** Household poisoning exposure among children of Mexican-born mothers: an ethnographic study. *West J Med* 1999;171:16-19.
14. **Ángeles CHP, Medina FML, Molina RJF:** Automedicación en población urbana de Cuernavaca Morelos. *Salud Pública Mex* 1992;34:554-561.
15. **Tapia CR, Medina MME, Sepúlveda J, De la Fuente R, Kumate J:** La Encuesta Nacional de Adicciones de México. *Salud Pública Mex* 1990;32:507-522.
16. **Nazar BA, Tapia CR, Villa RA, León AG, Medina MME, Salvatierra IB:** Factores asociados al consumo de drogas en adolescentes de áreas urbanas de México. *Salud Pública de México* 1994;36:646-654.
17. **Tapia CR, Cravioto P, Borges YA, De la Rosa B:** Consumo de drogas médicas en población de 60-65 años en México. Encuesta Nacional de Adicciones 1993. *Salud Pública Méx* 1996;38:456-458.
18. **Belsasso G:** Informe del Progreso de Control de drogas 2001. Comisión Nacional Control de Drogas 2001. Comisión Nacional Contra las Adicciones. CONADIC, México.
19. **Rosovsky H, Narváez A, Borges G, González L:** Evolución del consumo de alcohol *per capita* en México. *Salud Mental* 1992;15:35-41.
20. **Narro RJ, Meneses GF, Gutiérrez AH:** Consecuencias comunitarias del consumo de alcohol. En: Tapia-Conyer R. (ed.): *Las adicciones. Dimensión, impacto y perspectivas*. México, El Manual Moderno, 1994;228-244.
21. **Narro J:** Algunos aspectos epidemiológicos del alcoholismo en México. *Rev Fac Med* 1992;35:52-57.
22. **López JJJ:** Patrón de consumo de alcohol, en pacientes captados en salas de urgencias. *Salud Pública de Mex* 1998;40:487-493.
23. **Borges G, Medina MME, Cherpitel C, Casanova L, Mondragón L, Romero M:** Consumo de bebidas alcohólicas en pacientes de los servicios de urgencias de la ciudad de Pachuca, Hidalgo. *Salud Pública Mex* 1999;41:3-11.
24. **Campollo O, Martínez MD, Valencia JJ, Seguro-Ortega J:** Drinking patterns and beverage preferences of liver cirrhosis patients in Mexico. *Subst Use Misuse* 2001;36:387-398.
25. **Romero M, Mondragón L, Cherpitel C, Medina MME, Borges G:** Characteristics of Mexican women admitted to emergency care units. Alcohol consumption and related problems. *Salud Pub Mex* 2001;43:537-543.
26. **Valdez SB, García DE, Weiner MS:** Impact of pesticides use on human health in Mexico: a review. *Rev Environ Health* 2000;15:399-412.
27. **Durán NJJ, Colli QJ:** Intoxicación aguda por pesticidas. *Salud Pública Mex* 2000;42:53-55.

28. **Klein SEW, Smith GS:** Agricultural and horticultural chemical poisoning mortality and morbidity in the United States. *Ann Emerg Med* 1997;29:232-238.
29. **Andrade CW:** Factores de riscos relacionados com exposicao ocupacional e ambiental a insecticidas organoclorados no Estado de Bahia. Brasil, 1985. *Bol Oficina Sanit Panam* 1991;115:255-269.
30. **Palacios NME, Paz RP, Hernández RS, Mendoza AL:** Persistent symptomatology in workers industrially exposed to organophosphate pesticides. *Salud Pública Mex* 1999;41: 55-61.
31. **Rothenberg SJ, Schnaas L, Perroni E, Hernández RM, Ortega JF:** Blood lead secular trend in a cohort of children in Mexico City II 1990-1995. *Arch Environ Health* 200;55: 245-249.
32. **Sanin LH, González CT, Romieu I, Hernández AM:** Accumulation of lead in bone and its effects on health. *Salud Publica Mex* 1998;40:359-368.
33. **Navarrete EJ, Sanin ALH, Escandón RC, Benítez MG, Olaiz FG, Hernández AM:** Lead blood levels in mothers and newborn infants covered by Mexican Institute of Social Security. *Salud Publica Mex* 2000;42:391-396.

Evaluación y tratamiento del paciente intoxicado

Fernando Huerta Montiel

A pesar de que la intoxicación aguda puede simular otras enfermedades, generalmente se puede sospechar el diagnóstico mediante:

1. La historia clínica, la exploración física, la evaluación del laboratorio, la toxicología habitual y la evolución clínica.
2. Se debe referir el momento, la vía de administración, la duración y las circunstancias de la exposición (nombre, cantidad del tóxico).
3. En muchos casos, la víctima está confusa, en estado de coma, puede no admitir que está intoxicada o bien ignorarlo. Las circunstancias que orientan al diagnóstico son:
 - Un estado de coma en una persona joven y previamente sana.
 - Los antecedentes de problemas psiquiátricos (en particular la depresión), la situación económica precaria, las malas relaciones familiares y sociales.
 - El contacto laboral con sustancias tóxicas o bien el antecedente de haber ingerido alimentos, bebidas o fármacos.
 - Aquellos que enferman poco después de llegar del extranjero o tras ser detenidos por actividades delictivas son sospechosos de haber ingerido paquetes de drogas para transportarlas.
 - Una búsqueda en las ropas de la víctima o en el lugar donde ha sido descubierta pueden poner de manifiesto una nota que indique las intenciones de suicidarse, o un envase vacío de fármacos o productos químicos que oriente hacia el agente que ocasiona la intoxicación. En las etiquetas

de algunos productos se identifican los ingredientes, y así se podría consultar al fabricante o a un centro toxicológico.

4. La exploración física debe centrarse en un principio en los signos vitales y en la situación cardiopulmonar y neurológica. La graduación de la gravedad de la intoxicación (cuadros 3-1 y 3-2) puede ser de utilidad para seguir la evolución clínica y evaluar la respuesta al tratamiento.

Las intoxicaciones y envenenamientos agudos son, en su mayoría, urgencias mayores, pues ponen en peligro la vida del paciente o la integridad funcional del paciente. De ahí que lo prioritario sea salvarle la vida hasta que sus funciones sean estabilizadas y las complicaciones sean corregidas. El tratamiento es sistematizado y se divide en tres fases:

- a. Fase de emergencia.
- b. Fase de apoyo vital avanzado.
- c. Fase de detoxificación.

FASE DE EMERGENCIA

Es frecuente que se envíe al paciente intoxicado a los servicios de urgencias para su atención, sin tomar en cuenta que la atención se debe iniciar desde el sitio mismo donde ocurrió la intoxicación. Se deberán tener en consideración los siguientes rubros:

Retirar de la fuente de exposición al paciente

Eso se hace para evitar que el tóxico siga actuando. Si el contacto fue a través de piel y mucosas, se procederá a descontaminación externa:

- Quitar con cuidado la ropa contaminada y colocarla en bolsas de plástico.
- Quien brinde los primeros auxilios debe tener cuidado a su vez, para no contaminarse.
- Deberá bañarse al paciente con abundante agua y jabón. El lavado de las mucosas oral y conjuntival se llevará a cabo con solución salina.

Buscar evidencias del tóxico responsable

Éstas pueden ser: fugas de vapores, anafres, frascos de medicamentos o químicos y cartas en caso de suicidio.

Cuadro 3-1. Escala de severidad de las intoxicaciones agudas

Órgano	Ninguno 0	Leve 1	Moderada 2	Severa 3
Respiratorio		Tos Broncoespasmo Disnea RX: tórax:normal	Tos accesos Estridor Hipoxemia RX: tórax: anormal	Insuficiencia respi- ratoria Edema de glotis RX Tórax: neumonitis Edema agudo SIRPA
Cardiovascular		Extrasistoles Aisladas Hipotensión Hipertensión Leves	Bradicardia sinusal 40-50 adulto 60-80 niños 80-90 neonatos Taquicardia sinusal 140-180 adultos 160-190 niños 160-200 neonatos Extrasistoles > 10 en un min FA, Flutter Bloqueos AV I-II Prolongación QT, QRS Anormalidades en la replarización Isquemia miocárdica Hipotensión e hiper- tensión moderadas	Bradicardia < 40 adultos < 60 niños < 80 neonatos Taquicardia > 180 adultos > 190 niños > 200 neonatos Bloqueo AV III Infarto del miocar- dio Hipotensión Hipertensión severa
Sistema nervioso		Cefalea Vértigo Tinnitus Ataxia Visión borrosa Parestesias	Confusión Delirio Alucinaciones Sopor Crisis convulsivas Síndromes extrapira- midales Colinérgico Anticolinérgico	Coma profundo Sin respuesta al dolor Períodos de ap- nea, taquipnea Estatus Epiléptico Opistótonos Amaurosis
Gastrointestinal		Vómito Diarrea Dolor abdominal leve Quemaduras de primer grado Úlceras bucales Endoscopia: Edema y eri- tema	Vómito Diarrea Dolor abdominal severos Quemaduras de segundo grado Disfagia Endoscopia: Lesiones ulcero- sas transmurales	Hemorragia de tubo digestivo Quemadura de segundo y ter- cer grado Disfagia severa Endoscopia: Úlceras Transmurales Perforación

Cuadro 3-2. Escala de severidad de las intoxicaciones agudas

Órgano	Ninguno 0	Leve 1	Moderada 2	Severa 3
Riñón		Hematuria proteinuria + a ++	Hematuria proteinuria masivas Oliguria Elevación de creatinina	Insuficiencia renal aguda
Hígado		Elevación enzimática AST ALT 2-5 de lo normal	Elevación enzimática AST ALT 5-50 de lo normal Prolongación TP sin sangrado	Elevación enzimática AST ALT > 50 de lo normal Prolongación TP con sangrado
Metabólica		PH 7.25-7.32 HCO ₃ 15-20 PH 7.50-7.59 HCO ₃ 30-40 K 3.0-3.4 K 5.2-5.9 Hipoglucemia 50-70 mg/dL Hipertermia 38	PH 7.15-7.24 HCO ₃ 10-14 PH 7.60-6.9 HCO ₃ > 40 K 2.5-2.9 K 6.0-6.9 Hipoglucemia 30-50 mg/dL Hipertermia 39-40	PH < 7.15 HCO ₃ < 10 PH > 7.7 HCO ₃ > 40 K < 2.5 K > 7.0 Hipoglucemia < 30 mg/dL Hipotermia < 36 Hipertermia > 40
Hematológica		Hemolisis + meta-hemoglobinemia 10-30%	Hemolisis +++ Metahemoglobinemias 30-50% CID sin sangrado Anemia + Leucopenia + Trombocitopenia +	Hemolisis masiva Metahemoglobinemias > 50% CID con sangrado Anemia Leucopenia Trombocitopenias severas
Músculo		Mialgias CPK 250-1500 IU/L	Mialgias, rigidez fasciculaciones Rabdomiolisis CPK > 1 500 -10 000 IU/L	Intenso dolor, rigidez muscular +++ Rabdomiolisis CPK > 10 000 Síndrome compartamental
Piel		Eritema quemaduras de primero y segundo grados 10% de la superficie corporal	Quemaduras de segundo grado en 10-50% de SC Niños 10-30% Quemaduras de tercer grado en <2% SC	Quemaduras de segundo grado en > 50% de SC Niños > 30% de SC Quemaduras de tercer grado en > 2% SC
Ojo		Ojo rojo Lagrimeo Edema palpebral	Irritación +++ Úlcera corneal	Perforación corneal Daño permanente

Cuadro 3-2. Escala de severidad de las intoxicaciones agudas (continuación)

Órgano	Ninguno 0	Leve 1	Moderada 2	Severa 3
Efectos locales de las picaduras y mordeduras		Edema Prurito Dolor +	Edema de toda la extremidad Necrosis local Dolor +++	Edema de la extremidad Necrosis extensa Edema de glotis Dolor +++++

Revisar la respuesta de la víctima

Háblele en voz alta, tóquele el hombro o pellízquele la piel; si está inconsciente, aplíquese un estímulo doloroso: presione suavemente entre las cejas y en el esternón y revise que:

- La vía aérea esté permeable.
- Ventile adecuadamente.
- Tenga estabilidad hemodinámica.

Mantener la vía aérea permeable

Las complicaciones respiratorias son la causa más frecuente de muerte en los pacientes intoxicados. La muerte se debe a obstrucción de la vía aérea, depresión respiratoria o broncoaspiración, por lo cual es prioritario su evaluación y manejo.

- Si el paciente no respira, despeje la vía aérea e inicie respiración de boca a boca, boca-mascarilla o ambas.
- Observe los movimientos respiratorios y escuche los ruidos respiratorios.
- Si el paciente no tiene pulso, inicie RCP básica; si se encuentra hipotenso, deberá canalizar una vena y administrar solución Hartman a goteo rápido.
- Estado de alerta. Deberá ser evaluado mediante: la escala de Glasgow, la respuesta pupilar, los movimientos oculares.
- Exploración completa de cabeza a pies: es importante que descarte traumatismos, principalmente craneoencefálico, frecuentes en los paciente alcohólicos.

FASE DE APOYO VITAL: TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Respiratorias. La insuficiencia respiratoria es la causa más común de la muerte en la intoxicación aguda y es secundaria a las complicaciones respiratorias, las cuales se clasifican en:

- **Obstructivas.** Por protrusión de la lengua en la pared posterior de la faringe; también pueden presentarse edema de lengua, faringe, laringe por irritantes y corrosivos o reacciones alérgicas.
- **Depresión respiratoria.** Es secundaria a la intoxicación por sedantes e hipnóticos, disminución del tono de los músculos, alteraciones respiratorias y que ocasionan parálisis muscular y del centro respiratorio.
- **Broncoaspiración.** Neumonía bacteriana o neumonitis.
- Edema agudo pulmonar cardiogénico y no cardiogénico.
- **Hipoxia.** La que se presenta durante el coma (convulsiones) requiere reanimación inmediata con el manejo de la vía aérea.

Tratamiento

Los elementos esenciales para el tratamiento de estas complicaciones son:
Mantener la vía aérea permeable:

1. Evitar la obstrucción de la vía aérea mediante una cánula de Guedel.
2. En casos extremos se realizará traqueostomía, punción cricotiroidea.

Conservar una ventilación pulmonar adecuada mediante:

1. Respiración boca-mascarilla.
2. Reanimador portátil (ambú).
3. Ventilación mecánica asistida.

Indicaciones de intubación:

1. Paro cardiorrespiratorio.
2. Depresión respiratoria.
3. Estatus epiléptico.
4. Estado de choque III.
5. Frecuencia respiratoria > 30.
6. $\text{PaO}_2 < 50$.
7. $\text{PaCO}_2 > 50$.

Complicaciones cardiovasculares: se caracterizan principalmente por presentar alteraciones en la tensión arterial (hipotensión o hipertensión), arritmias (bradiarritmias o taquiarritmias).

Estado de choque

Caracterizado por hipotensión arterial, con una tensión arterial sistólica por debajo de 80 mmHg, disminución de la presión arterial media; cursa además con taquicardia y oliguria.

Este síndrome puede presentarse en un paciente intoxicado en las siguientes circunstancias:

1. Disminución del volumen circulante:
 - Hemorragia por tóxicos cáusticos o anticoagulantes.
 - Pérdida de líquidos por vómitos y diarrea.
 - Disminución del aporte de líquidos (deshidratación).
2. Aumento del volumen del lecho vascular:
 - Depresores del sistema nervioso.
 - Alcohol.
 - Arsénico.
 - Hidrocarburos.
3. Lesión miocárdica directa:
 - Fósforo.
 - Arsénico.

Tratamiento

En todos los casos es conveniente restituir líquidos, y dependiendo de la respuesta continuar con el manejo:

1. Solución Hartman, cargas de 100, 200 y 1 000 cc dependiendo de las características del paciente.
2. Instalar sonda de Foley y cuantificar diuresis.
3. Si no hay respuesta a la restitución de volumen es conveniente:
 - Instalar un catéter central.
 - Iniciar vasopresores: dopamina una amp. en 250 cc, a dosis dopa (3.5 gamas/kg/min).

Choque anafiláctico

Es una respuesta inmunológica potencialmente letal hacia un estímulo antigénico que habitualmente se produce a los pocos minutos tras la exposición:

- Los tóxicos o venenos que con más frecuencia producen anafilaxia en individuos susceptibles son: penicilinas, cefalosporinas, protamina en individuos que se administran insulina NPH, medios de contraste, picaduras de abejas, alimentos como mariscos, habas, cacahuates, huevo. Está aumentando la frecuencia de la alergia a productos de látex, catéteres urinarios, sistemas de infusión, guantes quirúrgicos.

- Después de una exposición inicial al antígeno, las personas sensibles sintetizan títulos elevados de IgE. Tras una reexposición, el antígeno se une a la IgE específica localizada en la superficie de los mastocitos y basófilos, hecho que inicia la activación de estas células. Así se produce una liberación posterior rápida y masiva de mediadores de respuesta inmune (histamina, prostaglandinas, leucotrienos, quininas).

Sintomatología

Se caracteriza por estado de choque de inicio súbito, acompañado de sopor y disnea, así como datos de hipoperfusión tisular.

Tratamiento

- Es prioritario permeabilizar la vía aérea.
- Aplicar adrenalina ampulas (1:1 000) en dosis 0.3-0.5 mg IM, o subcutánea cada 15-30 min.
- Si el paciente cuenta con una solución intravenosa, la adrenalina se puede diluir en 10 mL, y se aplicará 1 o 5 cc IV en casos graves.
- Se indicará monitorización electrocardiográfica continua, así como un trazo electrocardiográfico.
- Es conveniente la hospitalización del paciente en terapia intensiva.

Crisis hipertensiva

Generalmente es secundaria a hipercatecolaminemia, secundaria a simpaticomiméticos como cocaína y anfetaminas. Se acompaña de ansiedad, palpitaciones, encefalopatía, infarto del miocardio, arritmias y muerte súbita.

Los pacientes en tratamiento con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), y que consumen alimentos que contengan tiramina (queso, vino, cerveza y chocolate), pueden presentar una crisis hipertensiva debido a su interacción farmacológica. La supresión brusca del tratamiento con antihipertensivos, como clonidina o antagostistas de receptores beta, también puede ocasionar una crisis hipertensiva.

Tratamiento

El objetivo es reducir la presión arterial en 1 o 2 h, y se recomienda como ideal un descenso de 25% de la presión arterial media o alcanzar cifras entre 100 y 110 mmHg de diastólica.

En caso de una urgencia hipertensiva (sin datos de lesión a órgano blanco) es importante indicar:

- Reposo en posición de Fowler.
- La tensión arterial y la frecuencia cardíaca deben verificarse cada 15 min durante la primera hora y después cada 30 min.
- Captopril, en dosis de 0.25 mg vía sublingual.
- La nifedipina se debe utilizar con cautela con microdosis (3-5 mg), ya que su empleo se ha asociado con hipotensión prolongada, infarto al miocardio y enfermedad vascular cerebral.
- Los diuréticos están contraindicados, a menos que el paciente se encuentre en insuficiencia cardíaca.
- Es importante tomar un electrocardiograma para descartar isquemia coronaria o arritmias cardíacas.
- En caso de una emergencia hipertensiva (infarto, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia renal), el paciente deberá hospitalizarse en la terapia intensiva, ser tratado con un antihipertensivo intravenoso, como el nitroprusiato 0.25-10 microgramos/kg /min, entre otros.

Arritmias

Están relacionadas, por una parte, con el efecto tóxico directo de algunos medicamentos, y por la otra, con alteraciones electrolíticas e hipoxia; ejemplos:

- **Bradicardia sinusal** (β -bloqueadores, verapamilo, digital, opioides, clonidina y los sedantes hipnóticos) suspender los medicamentos.
- **Bloqueos auriculoventriculares** (β -bloqueadores, digital, antagonistas del calcio, antidepresivos tricíclicos y el litio) suspender los medicamentos.
- **Taquicardia sinusal** (teofilina, aminofilina) suspender los medicamentos.
- **Taquicardias ventriculares con complejo QRS ancho monomórficas estables** (tensión arterial normal), conantidepresivos tricíclicos, astemizol, digital. El medicamento de elección es la xilocaína vía intravenosa 1 mg/kg.
- **Taquicardias ventriculares con complejo QRS ancho polimórfico *Torsade Pointes*** (antidepresivos tricíclicos). Es importante la alcalinización con bicarbonato de sodio 1 mEq/kg o sulfato de magnesio 2 g IV.
- **Síndrome de Qt prolongado** (antidepresivos tricíclicos, astemizol, cispripida, metoclorpramida, antipsicóticos, ketoconazol e itraconazol). Se suspenderán los medicamentos.
- **Fibrilación ventricular y taquicardia ventricular sin pulso** (antidepresivos tricíclicos). Se desfibrilará 200, 300, 360 Joules.

Tratamiento

Depende del tipo de arritmia y del medicamento implicado. La intoxicación más frecuente es por digital y debe tratarse con lidocaína o difenilhidantoína, o con fragmentos fab.

Estado de coma secundario a intoxicaciones

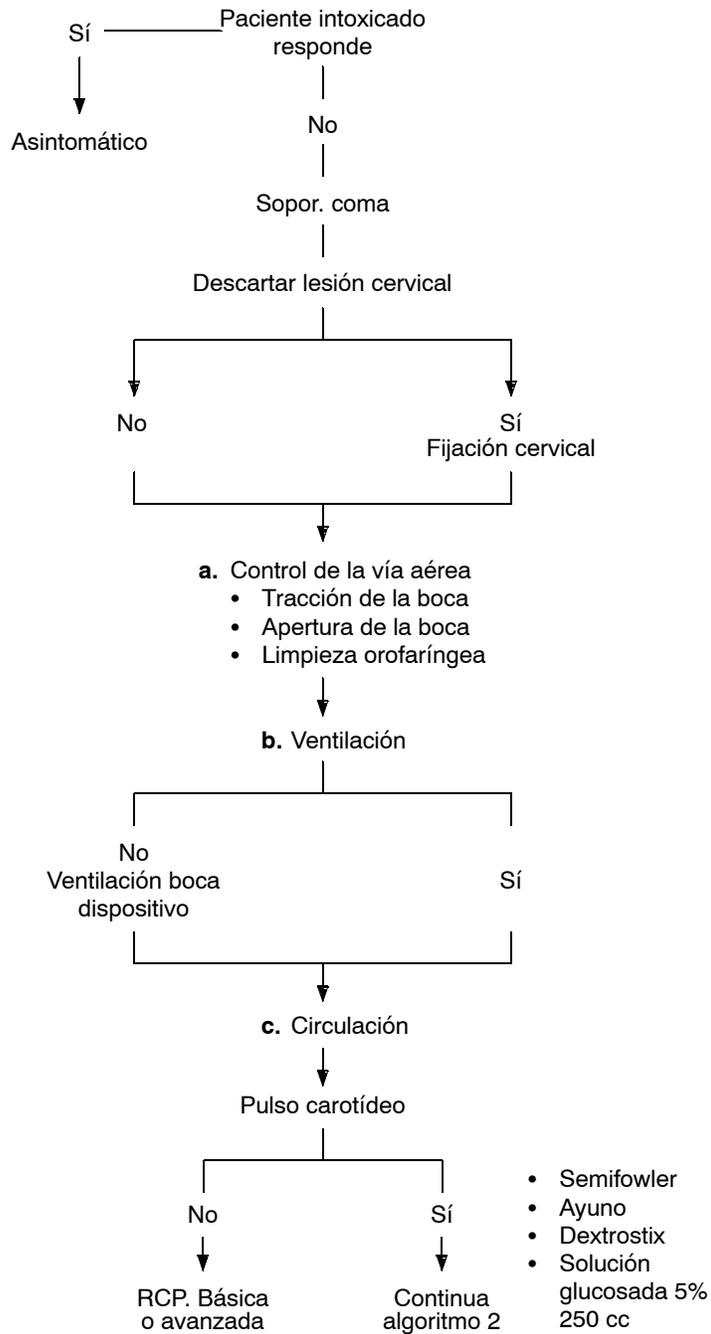
El coma es una de las complicaciones más frecuentes de las intoxicaciones y son varios los tóxicos que pueden ocasionarlo. En estos casos siempre es importante realizar el diagnóstico diferencial entre otras etiologías (enfermedad vascular cerebral, infección del sistema nervioso, entre otras) y descartar las complicaciones, tomando en cuenta que todo paciente en estado de coma pudo haber sufrido una caída y presentar traumatismo craneoencefálico que puede complicarse con hematomas subdural y epidural, edema cerebral, así como lesión cervical (esguince, fractura) (figuras 3-1 y 3-2).

El coma por sobredosis de drogas merece gran atención, no sólo porque es un problema de frecuencia alarmante, sino porque además las historias son imprecisas y se aducen varias razones para esta discrepancia, ya que las personas que crónicamente utilizan estas drogas desarrollan tolerancia a sus efectos y requieren dosis mayores y, por lo tanto, un diagnóstico oportuno.

Medidas terapéuticas en el estado de coma

I. Valoración inicial (primaria):

- Revisión primaria:
 1. Establecer ausencia de respuesta.
 2. Proteger la columna cervical.
 3. Asegurar la vía aérea (decidir intubación).
 4. Verificar la ventilación pulmonar bilateral.
 5. Instalar una solución intravenosa, tomar muestras de biometría hemática, química sanguínea, electrolitos, gasometría arterial o muestras toxicológicas, con lo cual se descartará: anemia, uremia, hiponatremia, hiperglucemia, hipoglucemia y acidosis metabólica.
 6. Monitorizar el ritmo cardíaco y tomar electrocardiograma.
 7. Colocar oxímetro de pulso.
 8. Realizar una determinación rápida de la glucemia o administrar dextrosa 50 mL IV.
 9. Administrar tiamina 100 mg IV (sólo en adultos).
 10. Aplicar naloxona 2 mg IV.



© Editorial Afili. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 3-1. Evaluación primaria en el coma tóxico (algoritmo 1).

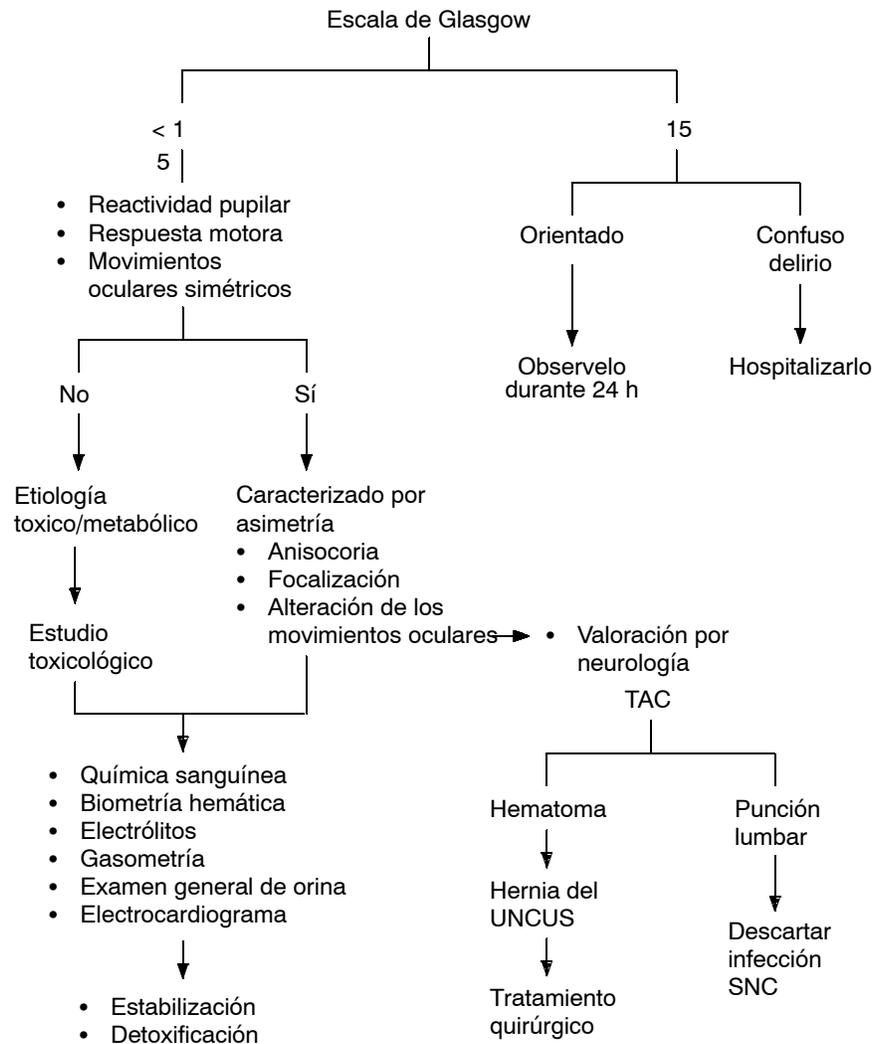


Figura 3-2. Evaluación secundaria en el coma tóxico (algoritmo 2).

II. Valoración secundaria:

1. Tomar signos vitales y realizar un examen físico completo.
2. Instalar sonda nasogástrica (tomar muestras de lavado gástrico o analizarlo en busca de pastillas, o detectar hemorragia de tubo digestivo).
3. Colocar sonda de Foley; tomar muestras de orina, observar sus características, determinar el volumen urinario, el horario.
4. Realizar valoración neurológica y:

- a. Observar patrón respiratorio.
- b. Observar postura y movimientos anormales.
- c. Observar respuesta verbal y motora a la estimulación.
- d. Examinar los pares craneales.
- e. Evaluar reflejos (corneal, osteotendinosos y respuesta plantar).
- f. Estadificar el estado de coma mediante escala de Glasgow.

III. Vigilancia adicional:

- 1. Solicitar gasometría de control.
- 2. Monitorización del ritmo cardiaco.

IV. Evaluación de laboratorio:

- 1. Revalorar con los exámenes de rutina.
- 2. Solicitar determinación de tóxicos: anticonvulsivantes, benzodiazepinas, en sangre, en orina; determinar presencia de cocaína, anfetaminas.
- 3. Realizar pruebas especiales en pacientes seleccionados: metahemoglobina, pruebas de función hepática, líquido cefalorraquídeo, pruebas de función tiroidea.

V. Realización de anamnesis indirecta a familiares:

- 1. Indagar sobre los antecedentes personales patológicos y no patológicos del paciente.
- 2. Investigar detalladamente antecedentes laborales, problemas familiares, enfermedades psiquiátricas (depresión), ingestión de medicamentos, sitio donde fue encontrado el paciente, presencia o no de carta suicida.

Crisis convulsivas

Los tóxicos causan convulsiones por efecto directo sobre el sistema nervioso central o en respuesta a privación de oxígeno, hipoglucemia e hiponatremia. En caso de intoxicación, las convulsiones son la principal causa de morbilidad y mortalidad, porque producen anoxia, broncoaspiración, rabdomiolisis y acidosis metabólica.

Tratamiento

- 1. Mantener permeables las vías respiratorias.
- 2. Eliminar secreciones de la faringe mediante la aspiración.
- 3. Instalar una vía venosa permeable.
- 4. Descartar hipoglucemia mediante dextrotrix.
- 5. Administrar dextrosa a 50%, 50 mL (25 g); en niños, la dosis de dextrosa a 25% es de 2 mL/kg en caso de hipoglucemia.
- 6. Administrar naloxona si las convulsiones son secundarias a hipoxia inducida por narcóticos.

7. Administrar tiamina 100 mg IV.
8. Valorar la administración de anticonvulsivantes. El diacepam y el loracepam son los más utilizados. La administración rápida de un anticonvulsivo causa hipotensión, paro cardíaco y paro respiratorio; por lo tanto, es necesario monitorizar el ritmo cardíaco y mantener vigilancia estrecha.

Delirium

Implica un deterioro cognitivo global. La etiología es múltiple y su diagnóstico se basa en un examen integral. Descartar enfermedades orgánicas.

Tratamiento

Los antipsicóticos de alta potencia son el tratamiento de primera elección; disminuyen el umbral anticonvulsivante. Se utiliza el haldol 2-5 mg IM, dosis que puede repetirse a los 30 min si la primera no es suficiente. Los síndromes de abstinencia etílica o de sedantes se tratan mejor con loracepam 1-2 mg IM o IV lenta.

Desequilibrio hidroelectrolítico

En todo caso de intoxicación debe vigilarse el estado de hidratación. En todos los casos es conveniente:

- Control de líquidos.
- Si el paciente se encuentra en condiciones críticas, es conveniente la instalación de una sonda de Foley y de un catéter central.
- Se cuantificará el volumen urinario y la densidad urinaria.
- Volúmenes urinarios menores de 1 L en 24 h y densidades urinarias altas (1.025) sugieren deshidratación, y se deberá descartar insuficiencia renal.
- Volúmenes urinarios 2-4 L en 24 h con densidades urinarias bajas (1.010) orientan a sobrehidratación.
- Los requerimientos de agua se calculan (30 mL/kg), que equivalen a las pérdidas imperceptibles de agua por la piel y los pulmones; pero además se debe administrar una cantidad de líquidos para permitir la excreción renal de electrolitos y tóxicos.

Alteraciones del equilibrio ácido-base

- Acidosis metabólica: pH < 7.35, bicarbonato < 24 mmol/L, déficit de base ≤ 3 .

- La acidosis metabólica puede ser la principal manifestación de la intoxicación.

Puede estar ocasionada por los siguientes mecanismos:

1. Pérdida de bases: producida por vómito, diarrea.
2. Aumento de ácidos:
 - Retención de ácido carbónico durante la depresión respiratoria.
 - Retención de ácidos del metabolismo durante la insuficiencia renal.
 - Metabolismo del tóxico hacia un ácido intermedio (metanol a ácido fórmico).

Datos clínicos

1. Insuficiencia respiratoria y cianosis.
2. Deshidratación, estupor y coma.

Datos de laboratorio

Es conveniente el cálculo del Anion Gap mediante la fórmula:

$$(\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) \text{ su valor normal } 10 \pm 2$$

Las intoxicaciones por metanol, etanol, salicilatos cursan con anión gap elevado.

Tratamiento

Todo paciente con un pH de 7.2 requiere restitución de HCO_3 mediante la fórmula:

$$\text{HCO}_3 = \text{peso kg} \times 0.4 (\text{HCO}_3 \text{ ideal} - \text{HCO}_3 \text{ medido})$$

Un tercio de esta cantidad se indica en infusión.

- **Alcalosis metabólica: pH > 7.45, bicarbonato > 30 mmol/L.** Esta alteración es poco frecuente en los casos de intoxicación; se presenta como complicación del exceso de la administración de bicarbonato.
- **Acidosis respiratoria: pH < 7.3, pCO₂ > 35 mmol.** Se presenta en cualquier caso de hipoventilación; es secundaria a la retención de CO₂, es característica de la intoxicación por sobredosis de depresores del sistema nervioso.
- **Alcalosis respiratoria: pH > 7.45, pCO₂ < 35 mmol.** Esta alteración se presenta en los casos de hiperventilación; es característica de la intoxicación por salicilatos.

ALTERACIONES DE LA OSMOLARIDAD SÉRICA

La osmolaridad sérica se incrementa por contribución de alcoholes y otras sustancias de bajo peso molecular. Como estas sustancias no se incluyen en la osmolaridad calculada, se produce una brecha proporcional a su concentración sérica e inversamente proporcional a su peso molecular.

La cetoacidosis alcohólica grave y la cetoacidosis diabética pueden causar elevación de la brecha osmolar como resultado de la producción de cetonas y de otras sustancias de bajo peso molecular.

Hipotermia

La hipotermia se define como una temperatura corporal menor de 35 °C. Se caracteriza por una disfunción de la termorregulación hipotalámica. En muchos casos, la hipotermia es causada por exposición a bajas temperaturas, pues el paciente suele encontrarse inconsciente o haber ingerido un tóxico que cause pérdida adicional de calor. Los tóxicos causan pérdida de calor mediante:

1. Vasodilatación (alcohol, bloqueadores de canales de calcio).
2. Pérdida de la conciencia (barbitúricos).
3. Reducción de la actividad metabólica (hipoglucemiantes orales).

La hipotermia forma parte del diagnóstico diferencial de todo paciente comatoso e hipotenso.

Tratamiento (figura 3-3)

1. Alejar al paciente del ambiente frío, cambiarle la ropa húmeda, cubrirlo con mantas.
2. Suministrar oxígeno tibio a través de mascarilla o cánula endotraqueal.
3. Calentar el ambiente con radiador, focos cercanos al paciente.
4. Monitorización continua.
5. Calentamiento activo periférico:

Hipertermia

Puede ser causada por: efectos secundarios de fármacos, interacciones de medicamentos, sobreactividad muscular, trastornos de la termorregulación o incremento de la tasa metabólica:

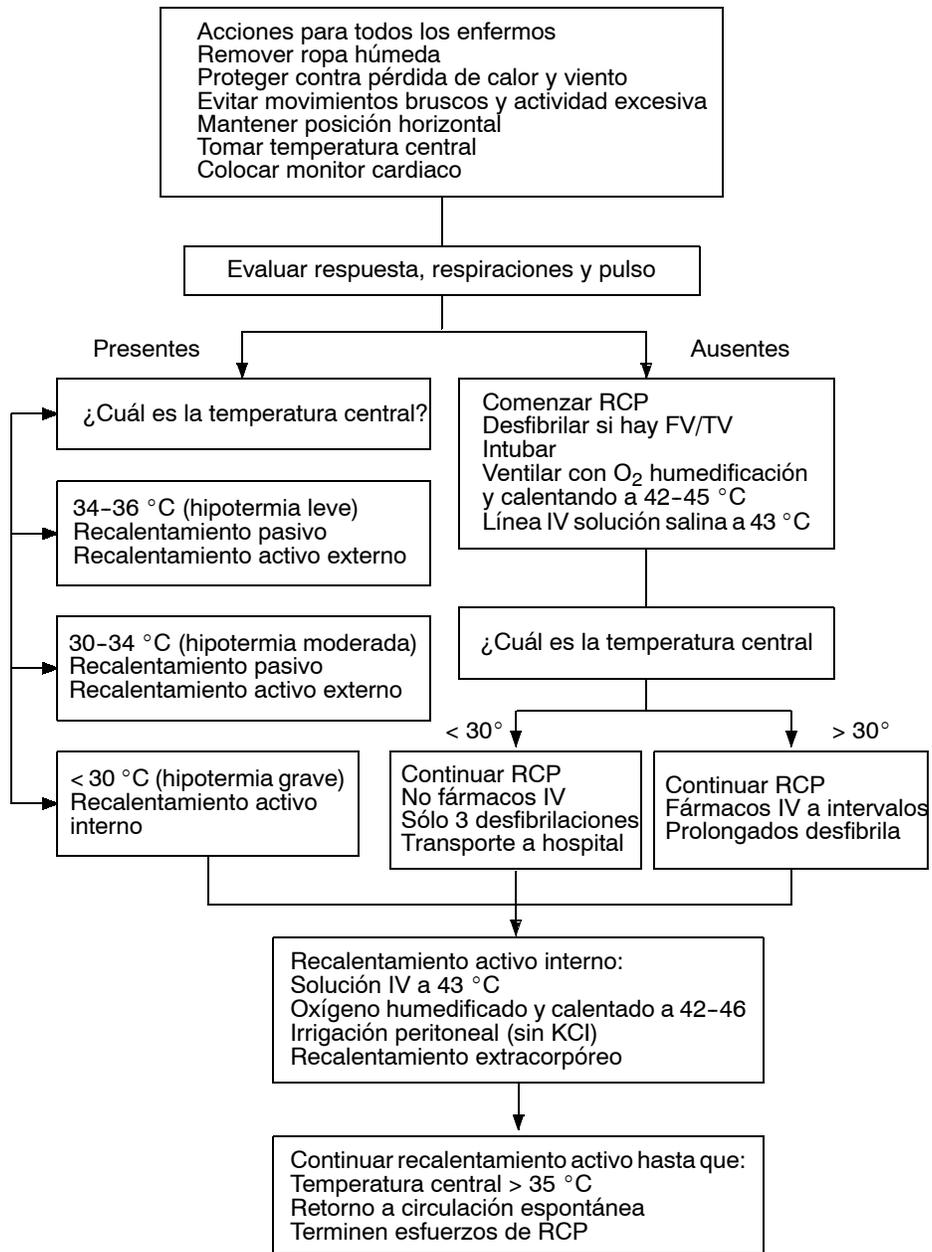


Figura 3-3. Tratamiento de hipotermia.

- **Efectos secundarios de fármacos.** Anestésicos y fenotiacinas.
- **Interacciones.** Inhibidores de la monoaminoxidasa e inhibidores de la recaptación de serotonina. Inhibidores de la monoaminoxidasa y meperidina.
- **Sobreactividad muscular.** Anfetaminas, amoxapina, cocaína, LSD, maprotilina, fenciclidina (PCP), antidepresivos tricíclicos.
- **Trastornos de la termorregulación.** Cualquier fármaco anticolinérgico, hipertermia maligna por anestésicos generales (halotano y succinilcolina), síndrome neuroléptico maligno (fenotiacinas).

Tratamiento

1. Proteger las vías respiratorias, monitorizar el ritmo cardíaco.
2. Instalar un catéter central.
3. En caso de hipotensión, administrar solución Hartman 1 000 para 30 min.
4. Vigilar la temperatura corporal mediante termómetro bucal y rectal.
5. Enfriar la piel en forma activa mediante:
 - a. Exposición a un ambiente frío.
 - b. Humedecer al paciente con compresas de agua fría (evitar el alcohol).
 - c. Aplicar hielo en las axilas y periné.
 - d. Administrar solución salina a temperatura ambiental.
 - e. Realizar lavado gástrico, enema evacuante y lavado peritoneal con solución salina fría.
9. En caso de escalofríos, administrar clorpromacina: de 10 a 25 mg IM.
10. Controlar las crisis convulsivas.
11. Administrar dantrolento o bromocriptina.

EXÁMENES DE LABORATORIO

Los exámenes de laboratorio que deberán solicitarse en caso de intoxicación dependerán de las características de la misma, así como de las condiciones del enfermo.

En todo caso de intoxicación grave está por demás mencionar la importancia de realizar exámenes de rutina, biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, examen general de orina, gasometría, pruebas de función hepática, pruebas de coagulación, que son importantes en la valoración integral del paciente.

Análisis de orina. La concentración del tóxico en la orina es una medida de su depuración renal durante su etapa de excreción. El seguimiento de este análisis en diferentes tiempos permite además evaluar la respuesta al tratamiento estable-

cido; así, a medida que las concentraciones en la sangre descienden, las urinarias se incrementan. Estos estudios adquieren relevancia en la industria para el control de la exposición de los trabajadores a tóxicos.

Análisis de otros productos biológicos. En casos muy seleccionados se puede estudiar la concentración de los tóxicos en otros especímenes biológicos, como las heces, el vómito, el líquido resultante del lavado gástrico, la leche materna, la sangre del cordón umbilical, el líquido cefalorraquídeo, el cabello y las uñas.

Estudios toxicológicos

La detección de rutina es de poco valor en la atención inicial del paciente intoxicado; por el contrario, consume tiempo y es costosa.

Las indicaciones clínicas de análisis toxicológico en las intoxicaciones agudas son:

- 1. Descartar complicaciones:** ácido-base, electrolíticas, glucemia, hematológicas, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca.
 - **Ácido-base:** ya se mencionaron.
 - **Electrolíticas:** hipokalemia (diuréticos, teofilina, tolueno), hiperkalemia (digital, bloqueadores beta).
 - **Glucemia:** hiperglucemia (acetona, antagonistas de calcio, hierro, teofilina), hipoglucemia (etanol, hipoglucemiantes orales, bloqueadores beta adrenérgicos).
 - **Hematológicos:** leucocitosis (etilenglicol, picadura de víbora), leucopenia (colchicina, antitiroideos), hemólisis (deficiencia de 6GD penicilina), metahemoglobinemia (anestésicos locales, anilinas, nitritos y nitratos), prolongación del tiempo de trombina (acetaminofén, anticoagulantes), coagulación intravascular diseminada, picadura de víbora.
 - Un hematocrito elevado indica deshidratación.
- 2. El diagnóstico diferencial en el estado de coma**
 - Análisis de líquido cefalorraquídeo.
 - También se deberán obtener muestras para el examen toxicológico en sangre, orina y material gástrico, para determinar concentraciones de: anticonvulsivantes, salicilatos, antidepresivos tricíclicos, de metales como plomo, talio, arsénico.
 - Existen varias pruebas cualitativas o *kits* diagnósticos para determinar positividad a drogas y pueden adquirirse en farmacias.

Responsabilidad médico-legal

En cualquier caso de intoxicación en el que exista una posibilidad de acción legal, el médico debe dar aviso al Ministerio Público y realizar un registro adecuado del

caso, así como de su tratamiento. Los registros clínicos son esenciales para todas las aclaraciones posteriores al caso. Si un paciente se suicida, el médico es legalmente responsable del reporte al Ministerio Público. El caso puede tener importancia legal considerable y el médico puede ser llamado a declarar.

Riesgo de suicidio

Cada intoxicación deberá ser abordada de forma sistemática para determinar los siguientes puntos:

1. Iniciar terapia de sostén y mantener con vida al paciente.
2. Indagar sobre la patología previa del paciente.
3. Averiguar qué medicamentos ingería habitualmente.
4. Es conveniente la valoración psiquiátrica.

REFERENCIAS

1. **Vernon DD, Gleich MC:** Poisoning and drug overdose. *Crit Care Clin* 1997;13:647-667.
2. **Persson HE, Gunilla KS, Haines JA, Pronczuk GJ:** Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *Clin Toxicol* 1998;36:205-213.
3. **Kulig K:** Initial management of ingestion of toxic substances. *N Engl J Med* 1992;326:1677-1681.
4. **Montoya CMA:** Capítulo 9. Intoxicaciones. En: Consejo de Salubridad General. Facultad de Medicina, UNAM (eds.): *Lesiones por accidentes*. México, McGraw-Hill Interamericana, 1997:243-259.
5. **Montoya CMA, Echániz AL:** *Toxicología para el médico general*. PAC MG-2 libro 4. México, Academia Nacional de Medicina-Intersistemas, 1999:5-10.
6. **Albertson TE, Dawson A, Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A et al.:** Toxic-ACLS: Toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann Emerg Med* 2001;37:S78-S90.
7. **Runge JW, Martínez JC, Caravati EM et al.:** Histamine antagonists in the treatment of allergic reactions. *Ann Emerg Med* 1992;21:237-242.
8. **Stewart AG, Ewan PG:** The incidence, aetiology and management of anaphylaxis presenting to an accident and emergency department. *Q J Med* 1996;89:859-864.

Evaluación radiográfica en los pacientes intoxicados

Francisco Avelar Garnica

Al igual que en otras enfermedades, los estudios radiográficos son fundamentales en la valoración y en el estudio integral de los pacientes intoxicados, en ocasiones puede confirmar una sospecha diagnóstica y detectar complicaciones secundarias a la intoxicación.

Los estudios radiográficos forman parte de la evaluación secundaria del paciente con intoxicación aguda y deberán realizarse de preferencia con equipos portátiles o bien los pacientes deberán ser trasladados a la sala de rayos X una vez que sus condiciones se encuentren estables.

Por otra parte es importante conocer las distintas manifestaciones radiográficas de las intoxicaciones más frecuentes, pues siempre serán una herramienta útil en el diagnóstico.

Radiografía de tórax

En los casos agudos y crónicos siempre es importante su análisis. Los distintos patrones radiográficos descritos en caso de intoxicaciones agudas:

- Edema pulmonar no cardiogénico (ocupación alveolar e intersticial, con silueta cardiaca de tamaño normal).
- Edema pulmonar cardiogénico (ocupación alveolar e intersticial, con cardiomegalia).
- Atelectasias.

- Neumonitis por broncoaspiración.
- Neumonitis intersticial.

Estas alteraciones se pueden presentar en el paciente en estado de coma y en los casos de insuficiencia respiratoria aguda.

El diagnóstico diferencial, deberá realizarse con procesos neumónicos.

Radiografía simple de abdomen

Es útil para detectar:

- Dilatación gástrica.
- Presencia de sustancias radiopacas (cuadro 4-1).
- Pseudoobstrucción y obstrucción intestinal (paquetes de cocaína, baterías de disco, bezoares).
- Cálculos renales (analgésicos, antiácidos, nutrición parenteral, tolueno, cadmio).

Ultrasonido hepático

Otro estudio radiográfico no invasivo, que se puede realizar en la camilla del enfermo, éste complementa los hallazgos de la radiografía de abdomen y es útil para detectar:

- Hígado graso. Frecuente en las intoxicaciones por etanol.
- Hematomas intrahepáticos. Secundarios a sobreanticoagulación.
- Adenomas hepáticos. Asociados al uso crónico de anticonceptivos.
- Angiosarcomas. En trabajadores de polímeros de plástico (polivinilcloruros).

Cuadro 4-1. Tóxicos radioopacos

A	Antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, arsénico
B	Butirofenonas
C	Carbonato de calcio, medicamentos con capa entérica
F	Fósforo
H	Hierro, hidrato del cloral
P	Plomo, potasio, psicotropos
S	Salicílico, solventes

Radiografías óseas y de tejidos blandos

Útiles en la detección de:

- **Fracturas** (patológicas o secundarias a caídas).
- **Disminución de la densidad ósea.**
- **Osteoporosis:** el hallazgo más frecuente es la compresión por la fractura de uno o más cuerpos vertebrales torácicos y lumbares, también puede haber fracturas en las costillas, pelvis, cuello del fémur y huesos largos. La etiología más frecuente está asociada al uso de corticoesteroides, furose-mide, heparina y metrotexate.
- **Osteomalacia.** Esta alteración, es más frecuente en niños se asocia a la terapia anticonvulsivante (primidona, difenilhidantoína y carbamazepina). La severidad de los cambios está relacionada con: la dosis, la duración de la terapia y terapia múltiple con estos medicamentos. Estos medicamentos interfieren con el metabolismo del calcio pues incrementan el metabolismo de la vitamina D. Los exámenes de laboratorio suelen mostrar hipocalcemia y elevación de la fosfatasa alcalina.
- **Aumento de la densidad ósea.** Cambios relacionados con fluorosis, intoxicación por plomo, hipervitaminosis A, hipervitaminosis D, uso crónico de valproato de sodio.
- **Artropatías.** La destrucción articular puede ser secundaria a procesos infecciosos, a necrosis avascular de la cabeza del fémur, favorecidas principalmente al uso crónico de esteroides a dosis elevadas. Estas alteraciones también se han reportado con el uso crónico de otros antiinflamatorios no esteroideos como la fenilbutazona, la indometacina, hierbas medicinales chinas adulteradas con indometacina. Otras alteraciones articulares son las acroosteolisis, las cuales están asociadas a la exposición de polivinilcloruros y pueden presentarse como complicaciones tardías de las picaduras de alacrán y mordeduras de víbora.
- **Infecciones óseas.** Las osteomielitis, son frecuentes en los adictos a las drogas, particularmente a la heroína intravenosa y pueden ser secundarias a infecciones locales como absceso de tejidos blandos en los sitios de inyección de las drogas o de infecciones sistémicas. Los sitios donde se presentan con más frecuencia son: las costillas, la columna, el fémur, la clavícula, el cráneo y la pelvis.

Tomografía cráneo

Este estudio es muy importante en caso de intoxicaciones que ocasionan estado de coma y crisis convulsivas pues existen algunos datos patognómicos que ayu-

Cuadro 4-2. Utilidad de la tomografía de cráneo en casos de intoxicaciones frecuentes

Intoxicación	Hallazgo tomográfico
Alcoholismo	Atrofia cerebral de predominio frontal, hidrocefalia, infartos, hemorragia subaracnoidea
Alcohol metílico	Hipodensidad en ganglios basales
Anfetaminas	Hemorragia subaracnoidea
Anticoagulantes	Hematomas subdurales
Bismuto	Zonas difusas e irregulares en la corteza y dilatación de los ventrículos laterales
Cianuro	Hipodensidad bilateral del globo pálido y del cerebelo
Cocaína	Infartos cerebrales
Disulfuro de carbono	Hipodensidad en los núcleos lenticulares

dan a establecer un diagnóstico diferencial y también descartan otras patologías (cuadro 4-2).

Resonancia magnética

Puede detectar vasculitis y vasoconstricción secundaria a intoxicación por cocaína.

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS EN INTOXICACIONES FRECUENTES

Inhalación de gases tóxicos

Los pacientes con exposición a asfixiantes irritantes (amoníaco, cloro, dióxido de sulfuro, óxido de etileno) y asfixiantes tóxicos (arsinia, cloruro de metilo, ozono) se presentan 24-48 horas después de la exposición con un patrón alveolar secundario a edema agudo pulmonar, no cardiogénico.

Neumonitis intersticiales

- **Toxinas ocupacionales:** polvos sílice, asbesto, carbón, algodón.
- **Medicamentos:** amiodarona, bleomicina, nitrofurantoína, nitroturantoína, metrotexante, sulfazalazina.

Estado de coma secundario a intoxicación

Las radiografías de abdomen, tórax, y la tomografía craneal brindan pautas importantes para el diagnóstico y tratamiento.

Radiografía de abdomen

La utilidad de esta se basa en poder detectar:

- Cuerpos extraños (tabletas o fragmentos radioopacos: sulfato ferroso, carbonato de calcio, compuestos yodados, paquetes de cocaína).
- Tóxicos líquidos (hidrocarburos clorados).
- Bezoares (tabletas, cabellos).
- Baterías de disco o cilindro.
- Dilatación gástrica.
- Obstrucción intestinal.
- Íleo metabólico.

Radiografía de tórax

Es indudable su utilidad para la detección de complicaciones, para la realización de diagnóstico diferencial entre edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico, en detectar atelectasias, neumonías por broncoaspiración, derrame pleural.

Tomografía de cráneo

Descarta patologías asociadas: como enfermedad vascular cerebral tipo hemorrágico, hidrocefalia, útil en la evaluación de pacientes con crisis convulsivas y estatus epiléptico.

Ingesta de ácidos y álcalis

- Presencia de mediastinitis (aumento del tamaño del mediastino).
- Datos de perforación (presencia de aire libre subdiafragmático).

Ingesta de hidrocarburos

Estos pueden detectarse en la radiografía abdominal, y la radiografía del tórax puede detectar:

- Neumonía por broncoaspiración (neumonitis perihiliar).
- Derrame pleural.

- Pneumotórax.
- Neumatoceles (se detectan dos semanas después de la broncoaspiración).

Intoxicación por metales pesados

- Presencia de cuerpos extraños balas, termómetros (intoxicación por plomo y mercurio).
- Moteado radioopaco en el hueco pélvico (intoxicaciones por plomo, mercurio y arsénico).
- “Bandas de plomo” en las metafisis de las rodillas de los niños.

Alcohol y drogas

- Penumotórax y pneumomediastino (inhalación de cocaína).
- Neumonía por broncoaspiración (intoxicación por alcohol, opioides).
- Edema pulmonar no cardiogénico (intoxicación por opioides, cocaína, sedantes hipnóticos, monóxido de carbono).
- Abscesos pulmonares, fragmentos de catéter (heroína intravenosa).
- Distensión de colon e íleon.

REFERENCIA

1. **Karnak I, Tanyel FC, Bukupamukcu N, Hicsonmez A:** Pulmonary effects of household bleach ingestions in children. *Clin Pediatr* 1996;35:471.
2. **Losanoff J, Kjossev K:** Multivisceral injury after liquid caustic ingestion. *Surgery* 1996;119:720.
3. **Breads SC, KrausP, Lipman J:** Paralytic ileus as complication of atropine therapy following severe organophosphonate poisoning. *Anaesthesia* 1994;49:791.
4. **Palatnick W, Tenenbein M:** leukocytosis, hyperglycemia, vomiting and positive x-rays are not indicators of severity of iron poisoning. *Am J Emerg Med* 1996;14:454.
5. **Kaufman MJ, Levin JM, Ross MH, Lange N, Rose SL, Kukes ThJ et al.:** Cocaine-induced cerebral vasoconstriction detected in humans with Resonance Angiography. *JAMA* 1998;279:376-380.
6. America College of Emergency Phisicians, American Academy of Neurology, American Association of Neurology Surgeons, and American Society of Neurology. Practice parameter: Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure. *Ann Emerg Med* 1996;28:114.
7. **Repetto M:** Toxicología Fundamental. Madrid, España. Díaz-Santos, 1997.

Fase de detoxificación

Rodolfo Silva Romo

Una vez que el paciente se encuentre estable en sus funciones vitales y se hallan corregido las complicaciones continuaremos con la fase de detoxificación, cuyos objetivos son:

- Prevenir la absorción del tóxico o sus metabolitos.
- Disminuir la biodisponibilidad.
- Incrementar su excreción.

PREVENIR LA ABSORCIÓN DEL TÓXICO

La ingestión es la forma más frecuente de ingreso de tóxicos al organismo, los métodos utilizados durante mucho tiempo son la inducción al vómito, y el lavado gástrico:

Inducción al vómito

Durante mucho tiempo se utilizaron varios métodos como la administración de jarabe de ipecacuana, café con sal, inyección de apomorfina y la estimulación de la úvula. Estudios recientes han demostrado su ineficacia y sus complicaciones: el jarabe de ipecacuana es un derivado de la emetina, la cual ocasiona miocarditis,

otras de sus complicaciones: perforación gástrica, síndrome de Mallory-Weiss, y neumomediastino. El café con sal sino se vomita rápidamente puede ocasionar hipernatremia. La apomorfina pertenece a los opiáceos, su administración parenteral puede inducir vómitos incoercibles y acompañarse de depresión respiratoria.

Lavado gástrico

En lugar de la inducción al vómito, es preferible iniciar descontaminación intestinal con el lavado gástrico. Antes de iniciar el procedimiento debe cerciorarse de que el paciente intoxicado se encuentre estable con signos vitales normales y que estén controladas las complicaciones como las convulsiones, ya que la colocación de la sonda puede incrementar la frecuencia de las mismas. Si el paciente se encuentra inconsciente, primero se deberá intubar y asistir la ventilación con objeto de asegurar una oxigenación adecuada y prevenir la hipoxia y la broncoaspiración.

Contraindicaciones

Ingestión de ácidos y álcalis, e ingestión de hidrocarburos.

Técnica del lavado gástrico

1. Colocar al paciente sobre su lado izquierdo o en posición semisentada.
2. Calcular la porción de la sonda que se va a introducir midiendo en la misma la distancia entre la boca y el epigastrio.
3. Pasar la sonda a través de una narina.
4. Asegurarse de que la sonda se encuentre en el estómago (coloque el extremo exterior de la sonda en un recipiente con agua y observe si aparecen burbujas).
5. Aspirar el contenido gástrico, si es necesario tome una muestra para estudios toxicológicos.
6. Inicie el lavado con solución salina normal, introduzca con una jeringa “asepto” 50 a 200 mL cada vez y aspirando hasta que el líquido salga claro.
7. No retire la sonda por si procede la diálisis gastrointestinal con carbón activado.

DISMINUCIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD

Diálisis gastrointestinal con carbón activado

Este método útil para el tratamiento de numerosas intoxicaciones y envenenamientos (cuadro 6-1) puesto que se ha demostrado previene su absorción, pues

disminuye la vida media de eliminación e incrementa la depuración extrarrenal del tóxico. La adsorción de las moléculas tóxicas se presenta después de la biotransformación del compuesto original y la producción en el hígado de sus metabolitos reactivos en la fase de reabsorción enteroentérica y enterohepática, con lo que impide su biodisponibilidad. Además, las moléculas unidas al carbón activado son eliminadas a través de las heces, por lo que contribuye también a su eliminación y depuración.

Técnica de la diálisis gastrointestinal con carbón activado

1. Realizar el lavado gástrico, no retirar la sonda nasogástrica, la cual deberá permanecer en ese sitio durante todo el procedimiento.
2. La dosis del carbón en adultos y niños mayores: 1 g/kg y en recién nacidos, prematuros o a término 0.25 a 0.5 g/kg/dosis.
3. El carbón se disuelve en solución salina o en agua simple (30 mL en niños y en adultos 200 mL), se administra cada 4 horas.
4. A la misma dosis del carbón, se prepara otra solución con: sulfato de magnesio o sulfato de sodio, se disuelve en 30 mL de agua, se administra a través de la sonda, pero cada 12 horas.
5. El procedimiento puede durar entre 24-36 horas, al término corrobore que pase la última dosis del catártico, pinze la sonda y extráigala suavemente.

Contraindicaciones

Ingesta de ácidos y álcalis.

Complicaciones

Broncoaspiración, obstrucción gastrointestinal, hipernatremia, hipermagnesemia y abrasión corneal.

Catárticos

Simultáneamente se prepara una solución de sulfato de sodio o sulfato de magnesio, a la misma dosis del carbón activado, disuelta en 30 mL de agua y se administra a través de la sonda, después del carbón, pero cada 12 horas. El objetivo del catártico es evitar la impactación, pero tampoco deberán ocasionar diarreas abundantes, por lo que no se recomienda el uso de soluciones hiperosmolares como el sorbitol, que ocasionan deshidratación hipernatrémica.

Irrigación intestinal total

Es un procedimiento de uso restringido y en el que hay poca experiencia en nuestro país.

Indicaciones

Ingestión de medicamentos con cubierta entérica, hierro, plomo, zinc y paquetes (condones), conteniendo cocaína o heroína.

Técnica de la irrigación intestinal total

1. Misma secuencia descrita, para la diálisis gastrointestinal con carbón activado.
2. Se utiliza una solución de polietilenglicol.
Dosis:
 - Niños de 9 meses a 6 años: 500 mL/hora.
 - Niños de 6-12 años: 1 000 mL/hora.
 - Adolescentes y adultos: 1 500-2 000 mL/hora.
3. Continuar hasta que se corrobore mediante la radiografía simple de abdomen, la ausencia del material radio-opaco gastrointestinal.
4. Al término de ambos procedimientos, pinzar la sonda y extraerla suavemente.

Contraindicaciones

Obstrucción intestinal

Gastrostomía

Este procedimiento es útil cuando las cápsulas o tabletas ingeridas en gran cantidad que forman una masa de medicamentos en el estómago que no puede ser eliminado por el lavado gástrico, solo puede realizarse si las condiciones del paciente son satisfactorias y no presenta complicaciones cardiopulmonares.

INCREMENTAR SU EXCRECIÓN

Diuresis forzada

Consiste en incrementar la diuresis con diuréticos, como el furosemide a dosis de 1 mg/kg.

Indicación

Que el tóxico sea susceptible de ser excretado por orina.

Pacientes con volúmenes urinarios normales

Que el tóxico tenga un volumen de distribución aparente (V_{da}) igual o < 1 L/kg (100%); por ejemplo, la aspirina, el fenobarbital, la teofilina y el etanol.

Modificación del PH urinario

La diuresis forzada y la modificación del Ph urinario, pueden aumentar la excreción del tóxico hasta 10 veces.

Alcalinización

Se realiza mediante la administración de bicarbonato de sodio 1–3 mEq/kg/día.

Indicaciones

Intoxicaciones por aspirina y fenobarbital.

Acidificación

Se lleva a cabo con ácido ascórbico 0.5 a 1 gramo por dosis IV. Puede complicarse con rabdomiolísis.

Otros procedimientos

La diálisis peritoneal, la hemodiálisis, la hemoperfusión, la plasmaféresis, la exanguineotransfusión, son teóricamente capaces de remover las sustancias tóxicas; sin embargo, la mayoría de los tóxicos se distribuyen en los tejidos y solo una fracción permanece en la sangre, así que para que el procedimiento diálítico sea adecuado se requiere que:

- El volumen de distribución del tóxico sea < 1 L/kg.
- Que el tóxico tenga un peso molecular < 500 - $1\ 500$ daltons.
- Que sea hidrosoluble.
- No se fije a proteínas.

Por ejemplo: la aspirina, el fenobarbital, la teofilina y el etanol.

Diálisis peritoneal

Este procedimiento puede ser de utilidad cuando la hemodiálisis y la hemoperfusión no pueden realizarse porque la anticoagulación esté contraindicada, en caso de hemorragia de tubo digestivo.

Hemodiálisis

Está indicada en casos de intoxicación por:

- Barbitúricos.
- Hidrato del cloral.
- Metales pasados.
- Teofilina.
- Salicilatos.
- Metanol.

Complicaciones

Hipotensión, hipotermia sangrado.

Hemoperfusión

Es más efectiva en casos de intoxicación por:

- Cloranfenicol.
- Disopiramida.
- Difenilhidantoína.
- Sedantes hipnóticos.

Este último procedimiento no corrige las alteraciones electrolíticas ni ácido base

Complicaciones

Hemólisis, hipocalcemia y trombocitopenia.

Exanguineotransfusión

Es un método alternativo indicado en casos de hemólisis y metahemoglobinemia (intoxicación por arsénico).

Complicaciones

Reacciones postransfusionales, hipotermia y lesiones arteriales.

Criterios de ingreso a UCI

Se recomienda en aquellos casos de

- Estado de coma (Glasgow 6).
- Hipotensión (presión sistólica de 80 mm Hg).
- Hipertensión (presión sistólica mayor de 160 mm Hg).
- Insuficiencia respiratoria (valor de CO₂ mayor de 45 mm Hg).
- Crisis convulsivas.
- Arritmias cardíacas (bloqueo AV de segundo y tercer grado).
- Hipertermia.
- Agitación psicomotriz, alucinaciones.
- Los pacientes que requieran terapia de detoxificación.

REFERENCIAS

1. **Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA et al.:** *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 5th ed., Norwalk CT, Appleton & Lange, 1994.
2. **Klassen CD, Amdur MO, Doull J (eds.):** *Casarett and Doull's Toxicology; The Basic Science of Poisons*. 5th ed., Nueva York, McGraw-Hill, 1996.
3. **Hardman JG, Limbri LE, Goodman AG (eds.):** *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutics*. 10th ed., McGraw-Hill, 2001.
4. **Kulig K:** Initial management of ingestions of toxic substances. *N Engl J Med* 1992;326:1677.
5. American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centre and Clinical Toxicologist: Position statement: ipecac syrup. *Clin Toxicol* 1997;35:699-709.
6. American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centre and Clinical Toxicologist: Gastric lavage. *Clin Toxicol* 1997;35:711-719.
7. **Grierson R, Green R, Sitar DS et al.:** Gastric lavage for liquid poisons. *Ann Emerg Med* 2000;35:435.
8. **Young WT, Bivins HG:** Evaluation of gastric emptying using radionuclides gastric lavage versus ipecac- induced emesis. *Ann Emerg Med* 1993;22:1423-1427.
9. American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centre and Clinical Toxicologist: single -dose activated charcoal. *Clin Toxicol* 1997;35:721-741.
10. American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centre and Clinical Toxicologist: Position statement and practice guidelines on the use of multiple-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *Clin Toxicol* 1999;37:731-751.
11. Academia Nacional de Medicina. Comité de Evaluación Clínica Terapéutica. Tratamiento de las intoxicaciones agudas mediante la administración de dosis repetidas de carbón activado, "diálisis gastrointestinal". *Gac Méd Mex* 1993;129(Supl 1):15-17.

12. American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centre and Clinical Toxicologist: whole bowel irrigation. *Clin Toxicol* 1997;35:753-762.
13. **Vernon DD, Gleich MC:** Poisoning and drug overdose. *Crit Care Clin* 1997;13:647-667.

Antídotos

Norma Juárez Díaz González

Al mencionar los antídotos y su aplicación práctica debemos hacer énfasis en que el uso de estas sustancias es de gran importancia y en ocasiones su aplicación es condición vital en la búsqueda de la recuperación del paciente.

Clasificación

Para mejor comprensión, podemos establecer una clasificación con respecto a los diferentes mecanismos de acción de los antídotos:

- Sustancias que impiden la absorción (carbón activado).
- Formación de nuevos compuestos (sales de calcio, quelantes).
- Mecanismos inmunológicos (sueros antivenenos).
- Mecanismos enzimáticos (reactivadores y bloqueadores).
- Competitivos por receptor (antagonistas de los narcóticos, atropina).
- Supletorios de carencias (vitamina K, tiamina).

Sustancias que impiden la absorción

El **carbón activado** se obtiene de la combustión de material como la pulpa de madera, que luego es activado por oxidación de vapor aire entre 600 y 900 °C.

La capacidad de absorción aumenta en esta forma y es así como el carbón activado ofrece una superficie de absorción de 900 a 1200 m²/g de sustancia. Hoy

en día se evalúa el carbón superactivado que ofrece hasta 3 000 m²/g de superficie de absorción.

Es importante mencionar que, la presencia de sustancias diferentes en la cavidad gástrica como alimentos, disminuyen la capacidad de captación del tóxico, en estos casos la dosis recomendada debe aumentar con el fin de obtener el efecto deseado.

En el cuadro 6-1, se mencionan los medicamentos que capta el carbón, el cual no es útil en caso de intoxicación por cáusticos, cianuro, etanol, metanol, hidrocarburos, etilenglicol y hierro.

Mecanismo de acción

El efecto del carbón activado ha sido llamado diálisis gastrointestinal debido a que no solamente es capaz de impedir la absorción de las sustancias existentes en la luz del tubo digestivo, sino que también es capaz de extraer los tóxicos del compartimiento vascular, mediante difusión, porque crea gradientes entre la sangre y la luz intestinal. La absorción de estas moléculas tóxicas ocurre fundamentalmente después de la biotransformación del compuesto original y la producción en el hígado de sus metabolitos, precisamente en la fase de su reabsorción entero

Cuadro 6-1. Grupo de medicamentos y compuestos químicos, que son depurados por dosis múltiples de carbón activado

Grupo de medicamentos químicos	Ejemplos
Analgésicos	Aspirina, metamizol, paracetamol
Antiasmáticos	Teofilina, salbutamol
AINES	Diclofenaco, naproxeno, piroxicam
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, difenilhidantoínado, fenobarbital, valproato
Antidepresivos	Imipramina, norimipramina
Benzodiazepinas	Diacepam, clonacepam
Cardiovasculares	Amiodarona, digoxina, digitoxina, propranolol
Simpaticomiméticos	Anfetamina, efedrina, pseudoefedrina
Antihistamínicos	Astemizol, clorfeniramina, difenhidramina
Insecticidas organofosforados	Melatión, paratión
Insecticidas organoclorados	Clordano, DDT, lindano
Insecticidas piretroides	Piretrina, permetrina
Insecticidas bipiridilos	Paraquat
Rodenticidas	Fosfuro de zinc, warfarina
Metales	Plomo, talio
Hongos	Amanita verna, amanita virosa
Otros	Dapsona, gentamicina, tobramicina, vancomicina

entérica y enterohepática con lo que se impide su biodisponibilidad y por lo tanto su distribución y efectos sistémicos. Además, las moléculas unidas al carbón activado son eliminadas a través de las heces, por lo que éste contribuye también a la eliminación y depuración de los tóxicos. Es pertinente recordar la importancia de agregar al carbón un catártico salino, como el sulfato de magnesio para prevenir su impactación en el intestino. Es importante destacar que la diálisis gastrointestinal ha demostrado su efectividad no solo en casos de tóxicos ingeridos sino también de algunos administrados parenteralmente como: (digoxina, teofilina y fenobarbital).

Para evaluar la efectividad del procedimiento, se recomienda el monitoreo clínico y toxicológico. Su determinación durante el procedimiento debe realizarse a las 0, 12, 24 y 36 horas.

Complicaciones

Broncoaspiración, oclusión intestinal, abrasión corneal, hipernatremia, hipermagnesemia.

Formación de nuevos compuestos

En este grupo podemos citar:

Sales de calcio (gluconato y lactato)

Útiles en los casos de intoxicación por oxalatos, compuestos fluorados, sobredosis de bloqueadores de calcio, etilenglicol, sales de magnesio y envenenamiento por picadura de araña viuda negra, permiten la formación de compuestos no absorbibles.

La dosis del gluconato se repite de acuerdo con la evolución del paciente, monitoreo electrocardiográfico y determinaciones de calcio sérico total y ionizado para prevenir la hipercalcemia.

El cloruro de sodio

Se utiliza en los casos de intoxicación por sales de plata forma cloruro de plata, que es un compuesto no tóxico.

Agua albuminosa

La preparación de cinco a seis claras de huevo en agua es un recurso para impedir la absorción de metales, pues forma albuminatos, que no se absorben.

Bicarbonato de sodio

Además de ser un fármaco útil en el tratamiento de las complicaciones de algunas intoxicaciones, como la acidosis metabólica, o para alcalinizarla orina en intoxicaciones por ácidos débiles como la aspirina y el fenobarbital, el bicarbonato es útil en intoxicaciones por: antidepressivos tricíclicos, se ha utilizado, administrado nebulizaciones, para el tratamiento de las inhalaciones agudas de vapores de cloro o amoníaco. En las intoxicaciones sistémicas o para alcalinizar la orina, se administra la dosis 1 a 2 mEq/kg/dosis, IV, cada cuatro a seis horas. Para neutralizar gases irritantes, a 3 mL de una solución de bicarbonato de sodio al 8.4%, se le agregan 2 mL de solución salina, con lo que queda una solución al 5%, la cual se administra en nebulizaciones.

N-acetilcisteína

Actúa por su contenido en cisteína, precursora del glutatión hepático, depletado en la intoxicación paracetamol, recupera los niveles de éste, lo que permite su combinación con el metabolito tóxico del paracetamol, la N-acetilmidoquinona, para formar el ácido mercaptopúrico, metabolito no tóxico y fácil de eliminar. Los mejores resultados se obtienen cuando la N-acetilcisteína se administra dentro de las 12 a 24 horas que siguen a la sobredosis del paracetamol, con lo que previene la necrosis hepática, en prácticamente 100% de los casos. Administrado 36 horas después reduce la mortalidad en 50% de los intoxicados. Como antídoto se administra por vía bucal, ya sea ingerida, disuelta en líquidos endulzados, o a través de una sonda nasogástrica. La dosis inicial es de 140 mg/kg, de mantenimiento 70 mg/kg cada cuatro horas, hasta completar un periodo de 72 horas. La N-acetilcisteína se ha utilizado también en otras intoxicaciones como las causadas por el tetracloruro de carbono, el 1-2-dicloropropano, el acilonitrilo, la doxorubicina, la ciclofosfamida y el paraquat, así como en la prevención de los efectos tardíos de las intoxicaciones por monóxido de carbono, insecticidas organofosforados y como coadyuvante en el tratamiento de la insuficiencia hepática fulminante por causas no tóxicas.

Azul de metileno

Se utiliza para el tratamiento de las metahemoglobinemias tóxicas, causadas por numerosos químicos, siendo los más comunes la dapsona, las anilinas, benzocaína, lidocaína, nitroglicerina, nitroprusiato, fenazopiridina, sulfonamidas, nitrato de plata, nitritos, nitrobenzeno, óxido nítrico. El azul de metileno es un aceptor de electrones, en presencia de NADPH y la enzima reductasa de la hemoglobina, se reduce a azul de leucometileno. Este a su vez promueve la conversión del hierro

férrico de la meta hemoglobina (Fe^{+++}), a hierro ferroso de la hemoglobina (Fe^{++}). El azul de metileno se presenta en ampulas de 10 mL con 100 mg de principio activo (10 mg/mL) y se administra a la dosis de 1 a 2 mL/kg/dosis, diluido en 30 a 50 mL de solución salina o glucosada al 5%, por venoclisis a pasar en 30 min, de ser necesarias otras dosis se administra a las cuatro o seis horas. En los casos de intoxicación por dapsona, que es resistente al tratamiento, se recomienda la dosis de 0.2 mg/kg/hora. La sobredosis de este antídoto ocasiona a su vez metahemoglobinemia, la cual se trata con ácido ascórbico IV, y si no se obtiene respuesta, se tiene que recurrir a la exanguinotransfusión.

Deferoxamina

Es un agente quelante obtenido del *Streptomyces pilosus*, tiene una gran afinidad por el hierro, aunque menos por otros metales como: el cinc, cobre, níquel, magnesio y calcio. Su indicación terapéutica es la intoxicación por el hierro y sus sales, así como la prevención de las hemosiderosis postransfusionales. En el primer caso se administra a la dosis de 20 mg/kg/dosis, IV cada cuatro a seis horas. Simultáneamente, a través de una sonda nasogástrica se agregan 2.5 g del quelante disueltos en 20 mL de solución salina, con objeto de quelar el hierro remanente en el tubo digestivo y así prevenir su absorción y biodisponibilidad. En el tratamiento preventivo de la hemosiderosis, se administra en cantidades similares, pero en dosis única, por vía subcutánea después de la transfusión. El hierro quelado confiere a la orina un color rojo intenso.

DMSA, ácido dimercaptosuccínico (Succimer)

Es un agente quelante relacionado estructuralmente con el Dimercaprol (*BAL-British-Anti-Lewisita*), conocido antídoto para las intoxicaciones por metales pesados. El DMSA tiene la ventaja de no poseer los efectos adversos del BAL, además de que se administra por vía bucal. Está indicado en las intoxicaciones por plomo, mercurio y arsénico, es seguro y bien tolerado, pero se han reportado como efectos adversos: náuseas, vómito, diarrea, eosinofilia, trombocitosis así como elevación de las trasaminasas. La dosis recomendada es de 10 mg/kg/dosis, vía oral, cada ocho horas los primeros cinco días, continuar los siguientes 14 días, la misma dosis pero cada 12 horas.

D-penicilamina

Es un fármaco quelante, obtenido de la hidrólisis de la penicilina, de la que conserva sus propiedades antigénicas. Tiene la ventaja de que se administra por vía oral y sus principales indicaciones son intoxicaciones por plomo, talio, cobre,

mercurio y arsénico. También está indicado en las encefalopatías plúmbicas graves, en estos casos se combina con otro quelante pero por vía parenteral como el versenato. Su dosis es de 30 a 50 mg/kg/día, dividido en dos tomas en series de 10 días, de acuerdo con la evolución clínica del paciente, es bien tolerado, con mínimos efectos secundarios. Su principal contraindicación es la alergia a la penicilina.

Versenato ácido etilén-diamino-tetraacético-cálcio disódico (EDTACaNa₂)

Su espectro de quelación es amplio y abarca a varios metales pesados como: plomo, cinc, cobre, mercurio, cadmio y berilio. Se administra por venoclisis a la dosis de 20 a 30 mg/kg/dosis, disuelto en 200 mL de solución glucosada al 5%, en un periodo de 2 horas. Se repiten dosis similares cada 24 horas, durante cinco días (lo que equivale a una serie). Series subsecuentes se indican de acuerdo con la evolución clínica y los resultados de laboratorio. Es nefrotóxico y si se administra por la vía intramuscular ocasiona intenso dolor, se han reportado otras reacciones adversas como: febrícula, fatiga, epífora, congestión nasal e hipotensión. Al igual que los otros agentes quelantes se debe observar que no deplete otros metales esenciales.

Mecanismos inmunológicos

Antivenenos

En México están disponibles antivenenos antialacrán, antiviperino, y antilatrodectus (viuda negra). Se obtienen inmunizando equinos con los venenos de los animales ponzoñosos, posteriormente se modifican, mediante reacciones enzimáticas para dar lugar a fragmentos de anticuerpos (Fab), mismos que tiene la ventaja de ocasionar menos reacciones de hipersensibilidad.

El suero antialacrán

se obtiene de la especie *Centruroides limpidus limpidus*, una de las más venenosas del país. Una dosis de del antiveneno neutraliza 150 DL₅₀ del veneno. Se presenta liofilizado por lo que hay que reconstituir con 5 mL de solución inyectable, posteriormente se disuelve en 50 a 100 mL de solución salina y se administra en venoclisis durante 30 min. El goteo se inicia lentamente, se incrementa según respuesta, en general los síntomas mejoran con una sola dosis, pero en caso de persistir se puede repetir cada 30 o 60 min hasta obtener mejoría.

Suero antiviperino

Se obtienen del veneno de serpientes de los géneros *Bothropus* (nauyaca, cuatro narices) y *Crotalus* (cascabel); por una reacción cruzada neutralizan también a los venenos de serpientes del género *Agkistrodon* (mocasín, zolcuate, cantil) y *Sistrurus* (cascabel de nueve placas). Recientemente se introdujo un suero específico contra serpientes del género Elapidae (coralillos) abundantes en nuestro país. Una vez reconstituidas, el número de dosis se diluyen en 50 a 100 mL de solución salina para administrarlas por venoclisis. Según el grado de intoxicación grado II (edema progresivo en el sitio de la mordedura) 4 a 10 dosis, en el grado III [estado de choque] 10 a 40 dosis). En el caso de las serpientes coralillo se recomienda administrar tres a cinco dosis. Los mejores resultados con el uso del anti-veneno se obtienen si se administra dentro de las primeras cuatro horas que siguen a la mordedura. A las 12 horas su uso es cuestionable y a las 24, no están indicados a menos que la coagulopatía persista.

Suero antilatrodectus

En casos graves, se recomienda la administración de este antídoto, una dosis se disuelve en 50 a 100 mL de solución salina y se administra por venoclisis; se puede repetir en una hora de acuerdo a evolución.

Fragmentos Fab de anticuerpos antidigoxina

Estos fragmentos se obtienen de la digestión de la IgG ovina con papaína y la inmunoglobulina se produce en respuesta a un complejo de albúmina humana y digoxina. Se encuentran disponibles en polvo liofilizado que contienen 40 mg de fragmentos Fab, los cuales neutralizan 0.6 mg de digoxina o digitoxina. Sus indicaciones son:

- Altos niveles de digoxina o digitoxina > 4 mg/niños, > 10 mg/adultos.
- Hiperkalemia > 6 mEq/L.
- Arritmias graves.

Cálculo en la dosis de fragmentos Fab:

CTCD. Cantidad total corporal de digital:

$$CTCD = (\text{nivel sérico de digoxina o digitoxina}) \times (0.6 \text{ L/kg}) \times (\text{peso})/1000.$$

Cálculo en el número de frascos de fragmentos Fab:

$$\text{Número de frascos de fragmentos Fab} = CTCD \text{ en mg}/0.6 \text{ mg (frasco)}.$$

Cuando no se conocen los niveles séricos de digoxina o digitoxina, se pueden aplicar de forma empírica 5=10 frascos.

Su acción y resultados son rápidos, ya que inactivan a los digitálicos fijados en los tejidos en un tiempo promedio de 180 min. La eliminación renal de los fragmentos Fab es por filtración glomerular, pero también se degradan en forma parcial en el sistema reticuloendotelial. Con función renal normal, su vida media es de 16 a 20 h. En 4% de los casos se presenta hipokalemia, en otros pacientes se ha reportado efecto paradójico, con aumento de la toxicidad de la digital.

Desafortunadamente la disponibilidad y costo de este antídoto hacen limitado su uso, no solamente en nuestro medio sino en países desarrollados.

Mecanismos enzimáticos bloqueadores

Etanol

El alcohol etílico (etanol), es el antídoto de las intoxicaciones graves causadas por metanol y etilenglicol. Su mecanismo de acción es inhibiendo la biotransformación del primero en formaldehído y ácido fórmico y del segundo en glicolaldehído y glicolato, metabolitos activos responsables de los efectos tóxicos de estos alcoholes. Si se tiene a la mano el etanol estéril, se puede administrar por vía intravenosa, caso contrario es preferible emplearla vía bucal para lo cual el etanol se administra por vía bucal directamente diluido en jugo o preferiblemente por gastroclisis a través de sonda nasogástrica. Si se desea utilizar la vía endovenosa, se recomienda una solución de etanol a 10% y para la vía bucal a 20%: esto se puede conseguir diluyendo bebidas comerciales que contienen etanol a 40% (vodka) en una cantidad similar de agua o jugo, cuya dilución final sería de 20% (1 mL de solución endovenosa a 10%, contiene 100 mg de etanol), la misma cantidad de la solución bucal a 20%, contiene 200 mg de etanol. En ambos casos se debe iniciar con una dosis de impregnación de 600 mg/kg en 30 a 60 min, continuar con 100 mg/kg/hora.

Mecanismos enzimáticos reactivadores

Pralidoxima

Reactiva la acetilcolinesterasa, enzima inhibida por los insecticidas organofosforados, debe administrarse simultáneamente con la atropina. La dosis de oxim es de 20 a 40 mg/kg/dosis, IV muy lenta, cada seis horas. La administración rápida en “bolo”, puede causar espasmo laríngeo o paro cardiorrespiratorio súbito.

Competitivos por receptor

Atropina

Es útil en el tratamiento inicial de las intoxicaciones agudas por insecticidas organofosforados y carbamatos. Corrige principalmente las manifestaciones muscarínicas y en mucho menor proporción las nicotínicas, pero además protege a los receptores de las células efectoras de la acción continua de la acetilcolina, lo que da tiempo para que actúen las oximas, antídotos verdaderos reactivadores de la acetilcolinesterasa inhibida por estos plaguicidas. Se administra por vía endovenosa, ya sea en forma de “bolos”, IV, a la dosis en adultos de 1 a 2 mg en adultos y 0.05 a 0.1 mg/kg/dosis en niños cada 5 a 10 minutos, hasta llegar a la “atropinización”: disminución del estado hipersecretorio y cambio de la miosis por midriasis.

Difenhidramina

Este antihistamínico tiene relación estructural con la atropina y la benztropina, lo que le da propiedades como antídoto de diversos fármacos que actúan selectivamente sobre los ganglios basales donde inhiben a los receptores dopaminérgicos, permitiendo el predominio de acción de la acetilcolina sobre estas estructuras y evita las manifestaciones extrapiramidales características de la intoxicación por: neurolepticos, haldol, metoclorpramida y cisaprida. La dosis recomendada es 1 mg/kg/dosis, la que se puede repetir cada cuatro horas hasta que se controlen los movimientos extrapiramidales. Dado que la vida media de eliminación de estos medicamentos se prolonga en casos de sobredosis, una vez controladas las manifestaciones agudas se deberá continuar con la administración bucal de la difenhidramina por un mínimo de 72 horas más para prevenir recaídas.

Naloxona

Es un antagonista de los opioides, tanto exógenos como endógenos, los primeros son la morfina, meperidina, codeína, dextropropoxifeno, fentanilo, loperamida, los segundos las endorfinas. La elevación de esta últimas en el curso de otras intoxicaciones, como la etílica, por clonidina, captopril y ácido valproico explican, la respuesta favorable de este antídoto. Se utiliza preferentemente la vía intravenosa, aunque en situaciones de urgencia se puede utilizar cualquier otra. Inicialmente se administra en forma de “bolos”, como prueba diagnóstica-terapéutica, a la dosis de 100 a 200 µg/kg, cada 15 minutos hasta en tres ocasiones. Una prueba positiva se logra en forma inmediata, el paciente mejora del coma, de la depresión respiratoria y de la miosis, pero debido a que la vida media de la naloxona es muy

corta, el paciente se vuelve a deprimir por lo cual, se deberá administrar 200 µg/kg IV cada seis horas, hasta que el paciente se recupere.

Flumazenil

Es un antagonista de los receptores de benzodiazepinas. La ocupación de los receptores es dependiente de la dosis de flumazenil, así, una dosis de 1.5 mg bloquea 55% de los mismos, en tanto que 15 mg la ocupación es de 100%. Se administra por vía endovenosa, a una dosis inicial de 0.01 mg/kg/min, hasta obtener una respuesta terapéutica, se continúa después por venoclisis, 0.001 mg/kg/h, hasta la recuperación del paciente. Este antídoto se ha recomendado también en casos de intoxicación etílica y como hepático, en estos últimos se ha demostrado un incremento de los receptores GABAérgicos, mismos que son antagonizados por el flumazenil.

Supletorios de carencias

Vitamina K

Es el antídoto de las intoxicaciones por anticoagulantes warfarínicos de primera y segunda generación. La dosis de 0.5 a 1.0 mg en lactantes, 1.0 a 2.0 mg en escolares y 5 a 10 mg en adultos. En la ingestión de warfarínicos de segunda generación, los cuáles pueden causar sangrados abundantes, se debe administrar por vía endovenosa, vigilando la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad a esta vitamina. En estos pacientes una vez controlada la urgencia.

Tiamina

Es un coadyuvante útil en el tratamiento de la intoxicación etílica. Su dosis es de 100 mg vía IM.

Oxígeno

Es el antídoto de la intoxicación por monóxido de carbono, donde revierte la formación de carboxihemoglobina, para el caso se administra a una concentración de 100%. Además forma parte, muy importante del apoyo vital básico y avanzado, en especial en aquellas intoxicaciones que cursan con neurodepresión e hipoxia.

Dextrosa a 10%

Se utiliza para tratar la hipoglucemia, efecto común de varias intoxicaciones: etanol, salicilatos, sales de hierro, hipoglucemiantes orales, depresores del SNC; ocasionalmente hay que emplear dextrosa hipertónica al 50%, en cuyo caso hay que establecer vigilancia estrecha ante la posibilidad de que ocasione hiperglucemia.

Antídotos	Mecanismos	Intoxicación	Dosis adulto	Dosis niños
Atropina	Inhibe la acción de la acetilcolina	Organofosforado y carbamatos	1-2 mg IV cada 5 o 10 min	0.5-0.1 mg IV cada 5-10 min
Azul de metileno	Es un receptor de electrones En presencia de Nadph Fe+++ fe++	Metahemoglobinemia Anilina Benzocaína Dapsona Lidocaína Nitroglicerina	1-2 mg/kg IV lento	1-2 mg/Kg IV lento
Bicarbonato de sodio	Favorece la unión de la fracción libre de los antidepresivos a las proteínas del plasma	Intoxicación por antidepresivos tricíclicos vapores de cloro y amoníaco	1-2 mg/kg/IV 3 mL de bicarbonato en 2 mL solución salina por nebulización	1-2 mg/kg/IV 3 mL de bicarbonato en 2 mL solución salina por nebulización
Calcio	Restituye el calcio	Bloqueadores de canales de calcio Etilenglicol Fluoruros	10-20 mL/kg IV en bolo	0.1-0.2 mL/kg IV en bolo lento
Carbón activado	Absorbe los tóxicos	Cualquier toxico que sufra biotransformación hepática	1 mg/kg VO	1 mg/kg VO
Deferoxamina	Es un quelante obtenido del <i>Sterptomyces Pilosus</i>	Hierro y sales	5-15 mg/kg/h IV	5-15 mg/kg/h IV
Difenhidramina	Revierde la acción de la acetilcolina en los receptores dopaminérgicos	Neurolepticos Metoclorpramida Cisaprida Haldol	1 mg/kg por dosis	1 mg/kg por dosis
DMSA Ácido dimercaptosuccinico (Succimer)	Agente quelante	Plomo Mercurio Arsenico	10 mg/kg cada 8 horas por 5 días. La misma dosis cada 12 horas por 14 días	10 mg/kg cada 8 horas por 5 días. La misma dosis cada 12 horas por 14 días
Dimercaprol (BAL)	Quelante	Plomo Mercurio Arsénico	3-5 mg/kg IM	3-5 mg/kg IM
Etanol 10%	Inhibe su transformación	Etilenglicol Metanol	10 mL/kg IV 1-2 mL/Kg IV en infusión	10 mL/kg IV 1-2 mL/Kg IV en infusión

Antídotos	Mecanismos	Intoxicación	Dosis adulto	Dosis niños
Flumazenil	Antagonista de los receptores de las benzodiazepinas	Benzodiazepinas y etílica	0.2 mg IV bolo hasta 3 mg	0.01 mg/kg IV bolo hasta 1-3 mg
Glucagón	Incrementa la acción del AMPc	Bloqueadores beta	5-10 mg IV bolo seguido de 5-10 mg/h IV infusión	0.15 mg/kg IV bolo, seguido de 0.1 mg/kg IV
Naloxona	Compite con receptores	Opioides Etanol Valproato	0.4-2 mg I.V. en infusión	0.4-2 mg IV en infusión
N-Acetilcisteína	Compite con receptores	Acetaminofén	140 mg/kg/VO, mantenimiento 70 mg/kg cada 4 horas (17 dosis)	140 mg/kg/VO, mantenimiento 70 mg/kg cada 4 horas 140 mg/kg/VO, mantenimiento 70 mg/kg cada 4 horas (17 dosis)
Pralidoxima	Reactivador de la acetilcolinesterasa		20- 40 kg/dosis	
Versenato EDTA	Quelante	Plomo Cinc Cobre Mercurio	20-30 mg/kg/dosis en 200 mL de solución glucosas	20-30 mg/kg/dosis en 200 mL de solución glucosas
Vitamina K	Supletorio de carencia	Anticoagulantes orales	10-50 mg IV	0.6 mg/kg IV

Antídotos misceláneos

Glucagón

Es un medicamento de primera línea. Mejora la función del corazón al incrementar la concentración de cAMP, en forma idéntica a la de las catecolaminas, se considera que actúa a través de su propio receptor. En general la experiencia clínica con este antídoto tiene buenos resultados, después de que otros tratamientos han fallado. La dosis es de 50 a 150 g/kg en bolo intravenoso, el bolo puede repetirse cuantas veces sea necesario. La duración de la acción del glucagón es de 15 min, de manera que puede ser necesaria la infusión de 1 a 10 g/h para mantener su efecto, las infusiones se han continuado hasta por 26 horas.

Los efectos adversos del glucagón son mínimos, pueden presentarse náuseas, vómitos e hiperglucemia.

Cuando se trata de un caso de toxicidad grave por bloqueadores beta, las catecolaminas de elección son dopamina y dobutamina en infusión.

REFERENCIAS

1. Academia Nacional de Medicina. Comité de Evaluación Clínica Terapéutica, Tratamiento de las intoxicaciones agudas mediante la administración de dosis repetidas de carbón activado, "diálisis gastrointestinal". *Gac Med Mex* 1993;129(supl. 1):15-17.
2. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists. Position statement: single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol* 1997;35:721-741.
3. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists. Position statement and practical guidelines on the use of multiple-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *Clin Toxicol* 1999;37:731-751.
4. **Montoya CMA, Saucedo GJM, Escalante GP et al.**: Carbamazepine poisoning in adolescent suicide attempters. Effectiveness of multiple-dose activated charcoal in enhancing carbamazepine elimination. *Arch Med Res* 1996;27:485-489.
5. **Arnold TC, Willis BH, Xiao F, Conrad SA, Carden DL**: Aspiration of activated charcoal elicits an increase in lung microvascular permeability. *Clin Toxicol* 1999;37:9-16.
6. **Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH**: Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *Clin Toxicol* 1999;37:753-757.
7. **Dorrington CL, Johnson DW, Brant R**: The frequency of complications associated with the use of multiple-dose activated charcoal. *Ann Emerg Med* 2003;41:370-377.
8. **Montoya CMA**: Avances en el tratamiento. El redescubrimiento del carbón activado. *Gac Méd Méx* 1998;134:562-564.
9. **Henry JA, Wiseman HM**: Tratamiento de las intoxicaciones. Manual para agentes de atención primaria. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 1998:1-114.
10. **Jacobsen D**: The relative efficacy of antidotes. *Clin toxicol* 1995;33:705-708.
11. **Bosse GM**: Nebulized sodium bicarbonate in the treatment of chlorine inhalation. *Clin Toxicol* 1994;32:233-241.
12. **Buckley NA, Whyte IM, O'Connell, Dawson AH**: Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *Clin Toxicol* 1999;37:753-757.
13. **Chyka PA, Butter AY, Holliman BJ, Herman MI**: Utility of acetylcysteine in treating poisonings and adverse drug reactions. *Drug Safe* 2000;22:123-148.
14. **Montoya CMA, Escalante GP, Nava JA et al.**: Evaluación de la eficacia de la N-acetilcisteína administrada sola o combinada con carbón activado en el tratamiento de la sobredosis por acetaminofén. *Gac Med Méx* 1999;135:239-243.
15. **Weinbroum A, Halpen P, Geller E**: The use of flumazenil in the management of acute drug poisoning. *Rev Intensive Care Med* 1991;17:S32-S38.
16. **Votey SR, Bosse GM**: Flumazenil: a new Benzodiazepine antagonist. *Ann Emerg Med* 1991;20:181-188.
17. **Spivey WA**: Flumazenil and seizures analysis of 43 cases. *Clin ther* 1992;14:292-305.
18. **Gueye PN, Hoffman JR, Taboulet P, Vicaut E, Baud FJ**: Empiric use of flumazenil in comatose patients limited applicability of criteria to define low risk. *Ann Emerg Med* 1996;27:730-735.

Toxíndromes

Amada Wilkins Gámiz

TOXÍNDROMES

Es un término que se utiliza para designar al conjunto de síntomas y signos ocasionados por una toxina específica. Cuando no se dispone de antecedentes confiables, el complejo sintomático es de utilidad para sospechar el diagnóstico de una intoxicación y nos ayuda a tomar decisiones terapéuticas urgentes.

Sin embargo, cuando el problema se debe a varios fármacos o tóxicos, las manifestaciones de uno pueden enmascarar al otro por lo que impiden su identificación. Se han descrito varios síndromes en la literatura, pero los más frecuentes son:

Toxíndrome anticolinérgico

Es secundario al bloqueo de los receptores muscarínicos para acetilcolina. Se caracteriza por: mucosas secas, midriasis, rubicundez cutánea, retención urinaria, disminución del peristaltismo alteración de las funciones mentales superiores (delirio, coma). Estos datos se mencionan en la literatura como: **ciego** como un murciélago, **caliente** como el infierno, **rojo** como un betabel, **seco** como un hueso y **loco** como un sombrero.

Es secundario a intoxicación por: antihistamínicos, antiespásmodicos, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, antiparkinsonicos, soluciones oftalmológicas que se utilizan para dilatar la pupila y a el hongo *Amanita muscaria*.

Tratamiento

Está basado en las medidas de soporte, el antídoto es la fisostigmina, pero solo está indicada en los casos de *delirium* y agitación psicomotriz.

Toxíndrome colinérgico

Se presenta por estímulo a los receptores muscarínicos. La nemotectnia de la sintomatología se conoce como **SLUDGE** en inglés es un acrónimo de los síntomas: **s** sialorrea, **l** lagrimeo, **u** retención urinaria, **d** diaforesis, **ge** (*gastric emptyng*) vaciamento gástrico acelerado (vómito y diarrea), también se presenta: miosis, bradicardia, broncoespasmo, alteraciones en las funciones mentales (delirio, coma) y crisis convulsivas.

Secundario

Intoxicación por organofosforados y carbamatos, y algunos hongos.

Tratamiento

Medidas de soporte y atropina

Toxíndrome simpaticomimético

Es secundario al aumento de catecolaminas, se caracteriza por crisis hipertensiva, taquicardia, aumento de la temperatura, midriasis y sudoración.

Secundario

Adrenalina, efedrina, pseudoefedrina, teofilina y cocaína.

Tratamiento

Los β -bloqueadores son los medicamentos de elección, aunado a la terapia de sostén.

Toxíndrome simpaticolítico

Caracterizado por miosis, hipotensión, bradicardia, hipotermia, estado de coma, disminución del peristaltismo.

Secundario

Intoxicación por barbitúricos, benzodiazepinas, opioides y clonidina.

Tratamiento

Estos pacientes llegan a requerir frecuentemente ventilación mecánica asistida y medidas de soporte intensivo, en caso de intoxicación por benzodiazepinas el antídoto es el flumazenil y en caso de los opioides la naloxona.

Toxíndrome serotoninérgico

Las manifestaciones predominantes se deben a la excesiva liberación de serotonina. Los agentes que causan este síndrome son:

- Anfetaminas (liberan serotonina).
- Cocaína (libera serotonina).
- IMAO (inhiben la destrucción de la serotonina).
- Imipramina (inhiben la recaptación de serotonina).
- Inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina).
- Levodopa (libera serotonina).
- Opiáceos (meperidina y dextrometorfan). Inhiben la recaptación de serotonina.

Sintomatología

- **Alteración en las funciones mentales superiores** (confusión, desorientación, agitación, irritación, ansiedad, euforia, cefalea, convulsiones y alucinaciones).
- **Disfunción autónoma** (midriasis, diaforesis, hipertermia, taquicardia ventricular, taquicardias, psialorrea).
- **Actividad neuromuscular anormal** (temblor, rigidez, convulsiones, nistagmus, opistotonos, crisis oculógiras, hiperreflexia, pies inquietos).

Tratamiento

Ciprohepadina 4 a 8 mg VO, cada 4 horas sin exceder de 0.5 mg/kg/día, se pueden combinar con propranolol 20 mg cada 12 horas.

Síndrome alucinógeno

Las toxinas responsables, son las setas y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD).

Tratamiento

Terapia de sostén y antipsicóticos: haldol.

Paquetíndrome

Es un término que describe toxíndromes mixtos, es frecuente en pacientes que ingieren múltiples medicamentos o alcohol y drogas.

Tratamiento

Terapia de sostén, naloxona, tiamina y flumazenil.

Síndrome neuroléptico maligno

Es una reacción de idiosincrasia a determinados medicamentos que se caracteriza por rigidez muscular, alteración en funciones mentales superiores, hipertermia de difícil control y aumento de la enzima creatinfosfocinasa.

Los medicamentos relacionados con este síndrome son los neurolépticos (haloperidol, clorpromacina) y otros como la metoclorpramida y los antidepresivos tricíclicos.

Tratamiento

Está basado en medidas de soporte vital y control de temperatura por medios físicos, se ha informado que los agentes dopaminérgicos como la bromocriptina a dosis 2.5 a 10 mg cada 8 horas pueden ser efectivos.

Hipotensión ortostática

Este síndrome es muy frecuente y está relacionado con el tratamiento con antihipertensivos y diuréticos.

Tratamiento

Es importante la suspensión de los medicamentos, la posición de Trendelenburg y la restitución de volumen.

Síndrome de Nicolau

Se denomina de esta forma a la necrosis tisular secundaria a la aplicación de medicamentos intramusculares entre los que destaca el diclofenaco.

Tratamiento

Medidas generales, se recomienda considerar esta eventualidad y en caso de que ocurra, vigilar su evolución para evitar complicaciones graves.

Reacciones alérgicas

Son varios los mecanismos inmunológicos implicados en este problema y las manifestaciones pueden ser leves, manifestadas por prurito, erupción cutánea y las más graves como el choque anafiláctico. Los medicamentos relacionados: sulfas, penicilina, dimetilpirazolona.

Tratamiento

Para estas eventualidades se debe estar preparado, para el control del prurito es útil la difenhidramina (2 cc, IM) y para el estado de choque la adrenalina es el pilar del tratamiento. La dosis inicial es de (0.3 a 0.5 mL de una solución 1:1 000) subcutánea o intramuscular y se repite cada 20 minutos.

Sensibilidad química múltiple o enfermedad ambiental idiopática

Este término se ha aplicado a los pacientes que presentan una amplia gama de síntomas, que atribuyen a sustancias químicas. Suele presentarse después de una reacción a una dosis tóxica de un disolvente orgánico, pesticida o algún irritante respiratorio. Se caracteriza por fatiga, cefalea y vértigo, se precipita con la exposición accidental a gases de vehículos de motor, vapores de pinturas así como a múltiples sustancias químicas. Su patogenia no es clara, no existen métodos para su diagnóstico ni tratamiento.

Síndrome del edificio enfermo (SEE)

Está en relación con procesos de hipersensibilidad, como exacerbación de crisis asmáticas, por la presencia de sustancias irritantes. La hipótesis actual que expli-

ca este problema es la presencia de sustancias irritantes procedentes de materiales de construcción (formaldehídos), así como materiales de oficina soluciones utilizadas en las fotocopiadores) que inhalan constantemente las personas que habitan en el edificio.

Fiebre por humos metálicos (FHM)

Se conoce también “calentura de los fundidores de bronce”, está causada por la inhalación de humos de metales recientemente oxidados. No se conoce a ciencia cierta el mecanismo de producción, pero se ha atribuido a la liberación de pirógenos endógenos. La inhalación de humos de óxidos de zinc ha sido más estudiada, pero la reacción ocurre también con humos de magnesio, manganeso, hierro, cobre, cadmio y estaño. Se presenta a las 4 a 12 horas después de la exposición a los humos, se caracteriza por: sabor metálico, polidipsia, mialgias, tos no productiva y fiebre mayor a 39 °C.

Tratamiento

Reposo, antipiréticos, mucolíticos o expectorantes, son pocos los casos que requieren hospitalización.

SÍNDROMES FETALES TÓXICOS

Síndrome fetal alcohólico (SFA)

La identificación del SFA se identifica por:

1. **Anomalías faciales:** fisuras palpebrales estrechas, puente nasal plano, surco nasal y maxilar superior hipoplásicos, anomalías en los pabellones auriculares.
2. **Retardo en el crecimiento:** peso bajo al nacer.
3. **Anormalidades en el neurodesarrollo:** microcefalia, agenesia parcial o total del cuerpo calloso, hipoplasia cerebelosa, trastornos en la marcha.
4. **Alteraciones en la conducta:** problemas en el aprendizaje por problemas en la memoria, abstracción y juicio.
5. **Malformaciones al nacimiento:**
 - a. Cardiovasculares: defectos septales atriales y ventriculares, tetralogía de Fallot.

- b. Esqueléticas: quinto dedo corto, uñas hipoplásicas, *pectus excavatum* o en quilla, síndrome de Klippel-Feil (cuello corto por fusión de vértebras).
- c. Riñones: displásicos, hipoplásicos o en herradura.
- d. Otros: globos oculares pequeños, sordera neurosensorial.

MEDICAMENTOS

Síndrome fetal por anticonvulsivantes

Los medicamentos anticonvulsivantes convencionales constituyen uno de los grupos farmacológicos más frecuentemente involucrados en el desarrollo de enfermedades congénitas.

Síndrome fetal por fenitoína (SFF)

Se caracteriza por puente nasal deprimido, hiperetelorismo, microcefalia, paladar hendido, ptosis palpebral, polidactilia, retraso mental y del crecimiento. La combinación de fenitoína y fenobarbital puede ocasionar enfermedad hemorrágica del recién nacido.

Síndrome fetal por warfarina (SFW)

Incluyen bajo peso al nacer, hipoplasia nasal con puente deprimido, atrofia óptica, retraso mental, dedos cortos con uñas hipoplásicas, microcefalia, microoftalmía, sordera convulsiones y malformaciones cardíacas.

Metrotexate

Administrado a las embarazadas en los dos primeros meses de la gestación puede dar lugar a productos con ausencia de los huesos frontales, craneosinostosis, defectos costales y ausencia de dedos.

Hormonas

Dietilestilbestrol

En las niñas ocasiona masculinización, anomalías del cérvix, cuerpo uterino. Si la exposición ocurrió antes de la novena semana del embarazo, hasta 75% de las niñas presentan adenosis vaginal y alta frecuencia de adenocarcinoma vaginal al llegar a la pubertad. En los niños se han reportado anomalías variadas en el sis-

tema reproductor: estenosis del meato, hipospadias, hipotrofia testicular, quistes del epidídimo y anomalías en los espermatozoides.

DROGAS

Síndrome fetal por cocaína (SFC)

Los efectos más frecuentemente observados por abuso de cocaína son: abortos espontáneos, desprendimiento de placenta, retardo en el crecimiento intrauterino, posterior al nacimiento; muerte súbita, síndrome neonatal por privación de cocaína. El sistema genitourinario es el más afectado, las anomalías más comunes son: hidronefrosis, hipospadias, criptorquidia y riñones poliquísticos. En otras series se han observado: atresia ileal, defectos septales atriales y ventriculares, estenosis de la arterial pulmonar.

Síndrome fetal por tabaquismo y marihuana

Incrementan la mortalidad perinatal, ocasionan retardo en el crecimiento y en el desarrollo, mayor predisposición a infecciones respiratorias y a muerte súbita infantil.

El problema más frecuente observado en recién nacidos de madres que fuman marihuana, es un aumento significativo de meconio decolorado asociado a hipoxia fetal, los recién nacidos presentan temblores generalizados y alteraciones visuales.

Síndromes fetales asociados a metales

Plomo

Estas observaciones se han hecho en embarazadas que laboralmente se exponen al plomo, está documentado que ocasiona daño neurológico y retardo en el crecimiento.

Mercurio

Se documentó en la intoxicación masiva sufrida en Minamata Japón, con la ingestión de peces contaminados con metilmercurio, entre 1955 y 1959, el 6% de los niños nacidos en esa área presentaron microcefalia, corea, ataxia, ceguera y convulsiones.

Arsénico

Es embriocida, pero puede ser teratógeno dependiendo a las cantidades a las que se exponga la madre durante el embarazo.

Litio

Cuando se administra en madres embarazadas que sufren psicosis maniaco depresivas tiene efectos teratógenos. Las anomalías más frecuentemente observadas son; el labio y paladar hendido, malformaciones oculares y del pabellón auricular.

Otros metales

Son embriocidas, embriotóxicos o teratógenos en diversas especies de animales de experimentación pero no existen evidencias en seres humanos.

REFERENCIAS

1. **Martín TG:** Serotonin syndrome. *Ann Emerg Med* 1996;28:520-526.
2. American Academic of Pediatrics. Committee on drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;94:295.
3. Comité de Evaluación Clínica terapéutica Academia Nacional de Medicina. Medicamentos y lactancia materna. *Gac Med Méx* 1994;130:30.
4. **Chan TC, Evans SD, Clark RF:** Drug induced hypertermia. *Crit Care Clin* 1997;13:785.

Sección II

Toxicidad selectiva

Cardiotoxicidad

Fernando Huerta Montiel

Del sistema cardiovascular depende el aporte de nutrientes, oxígeno, hormonas, metabolitos, etc., a los tejidos y células, así como la eliminación de los productos de desecho generados en el metabolismo tisular. Es por ello que su afección, por enfermedad o por tóxicos, tiene una gran repercusión en el resto del organismo.

El espectro de sustancias que pueden provocar alteraciones cardíacas es muy amplio y es por ello que se han realizado diferentes clasificaciones para su estudio como lo han sugerido Gisbert Calabuig y Curtiss.

Para simplificar los cardiotoxícos se han dividido en tres grupos mayores:

1. Agentes farmacéuticos que incluyen drogas de uso y abuso social.
2. Sustancias de origen natural incluyendo hormonas, citoquinas y toxinas de animales y plantas.
3. Químicos industriales y otros agentes.

AGENTES FARMACÉUTICOS

La cardiotoxicidad de un medicamento cardiovascular farmacológicamente activa a menudo representa una expresión de su efecto farmacológico principal en el corazón.

En contraste, otras drogas cardiovasculares pueden provocar cardiotoxicidad por acciones que no están relacionadas necesariamente a su uso terapéutico y/o efecto farmacológico principal.

Alcohol

La cardiotoxicidad del etanol puede dividirse en dos categorías: aguda y crónica.

La toxicidad aguda del etanol incluye un efecto dromotrópico negativo (reduce la conductividad) y un decremento del umbral de fibrilación ventricular. Sin embargo, las arritmias son prominentes solo después de la exposición a largo plazo o crónica. El consumo crónico del etanol en humanos ha sido asociado con anomalías miocárdicas y disfunción, una síndrome conocido como miocardiopatía alcohólica que puede presentar síntomas similares a la insuficiencia cardíaca.

Miocardiopatía alcohólica

Por varias décadas el papel del etanol en la patogénesis de la miocardiopatía alcohólica no fue entendida con precisión; la falla cardíaca se atribuyó a deficiencia de tiamina secundaria al alcoholismo (beri-beri) y otros tipos de desnutrición o a aditivos específicos encontrados en bebidas alcohólicas, tal es el cobalto (miocardiopatía del bebedor de cerveza). Sin embargo, estudios más recientes han mostrado claramente que la disfunción cardíaca en alcohólicos puede ser disociada de la desnutrición y de la enfermedad de beri-beri. Aún más, si se suspende la ingesta de alcohol de pacientes con disfunción miocárdica puede revertirse muchos de los síntomas clínicos, dando más evidencia de que el etanol está involucrado en la patogénesis de la miocardiopatía.

Después de años de investigación, fue propuesto que el acetaldehído es responsable de algunos de los daños asociados con el consumo de alcohol. La enzima responsable de la conversión del etano a acetaldehído es la alcohol-deshidrogenasa, la cual se encuentra en miocitos cardíacos. La oxidación del etanol a acetaldehído sucede a una velocidad que es independiente a la concentración sanguínea. Estudios han indicado que alteraciones de la función hepática de alcohólicos puede ser suficiente para generar cantidades de acetaldehído que pueden dañar al corazón. Los efectos directos del acetaldehído en el miocardio incluyen inhibición de la síntesis de proteínas, inhibición del secuestro del calcio por el sistema reticulosaroplásmico (SR), alteraciones en la respiración mitocondrial y disturbios en la asociación de actina y miosina. El mecanismo de acción exacto de la miocardiopatía alcohólica no se ha resuelto. Se ha sugerido que una combinación de múltiples factores está involucrada y que ciertas condiciones pueden predisponer a un individuo a daño cardíaco causado por el etanol. Factores como consumo crónico de etanol, desnutrición, tabaquismo, hipertensión arterial y bebidas aditivas pueden todas estar implicadas como contribuyentes potenciales que pueden resultar en miocardiopatía alcohólica.

Mecanismos de cardiotoxicidad inducida por alcohol

Hay evidencia que sugiere que la generación de metabolitos oxidativos reactivos del metabolismo del etanol pueden conducir a una peroxidación de lípidos de miocitos cardíacos y oxidación de citosol (proteína membranosa) (Ribiere y cols., 1992). Evidencia adicional es que los metabolitos oxidativos reactivos liberados por el etanol están involucrados en la patogénesis de la miocardiopatía alcohólica reportado por Rodetski y cols., (1983), quienes mostraron que el tratamiento con alfa-tocoferol (vitamina E) antes de una dosis alta de etanol previene el incremento de isoenzimas de la deshidrogenasa láctica en el plasma y reduce el daño miocárdico. Ya que el alfa-tocoferol sirve como un antioxidante y captador de radicales libres, este estudio sugiere que el daño que induce el etanol al miocardio fue mediado por la generación de radicales libres del metabolismo del etanol. Otras investigaciones han mostrado que la administración del etanol puede incrementar la conversión de deshidrogenasa xantina a xantín oxidasa, una enzima involucrada en la generación de aniones superóxidos y pueden incrementar la actividad peroxisomal de la oxidasa acil CoA y catalasa en el miocardio de ratas.

ANTIARRÍTMICOS Y AGENTES INOTRÓPICOS

Los agentes antiarrítmicos han sido clasificados históricamente basados en su mecanismo de acción: bloqueadores de canales de Na (clase I); bloqueadores β adrenérgicos (clase II), agentes que prolongan la duración del potencial de acción específicamente los bloqueadores de canales de K (clase III) y bloqueadores de canales de Ca (clase IV).

La clasificación más frecuentemente utilizada fue desarrollada por Vaughan Williams (cuadro 8-1). La mayoría de los medicamentos antiarrítmicos tienen acciones cardiotóxicas como resultado de sus efectos farmacológicos.

Cuadro 8-1 Clasificación de antiarrítmicos según Vaughan Williams

Clase	Fármaco representativo
IA	Bloqueadores de canales de Na
IB	Efecto moderado en los canales de Na prolongación de la duración del potencial de acción
IC	Menor efecto en los canales de Na efecto mínimo en el potencial de acción
Clase II	Bloqueadores β -adrenérgicos
Clase III	Bloqueadores de canales de K prolongan el potencial de acción
Clase IV	Antagonistas del calcio

Cuadro 8-2. Medicamentos representativos de acuerdo con la clasificación

Clase	Fármaco representativo
IA	Quinidina, disopiramida, procainamida
IB	Lidocaína, fenitoína, tocainida
IC	Flecainida, propafenona, moricicina
II	Bloqueadores β (sotalol también clase III)
III	Amiodarona, sotalol, bretillo
IV	Verapamil, diltiacem

Agentes inotrópicos incluyendo glucósidos cardíacos, agentes bloqueadores de canales de calcio (Ca), catecolaminas y otros simpaticomiméticos pueden contribuir a la aparición de arritmias cardíacas.

En el cuadro 8-2 se muestran los diferentes medicamentos antiarrítmicos que se han clasificado de acuerdo al mecanismo de acción de cada uno de ellos aunque cabe señalar que algunos de ellos tienen propiedades mixtas.

Bloqueadores de canales de Na

Los agentes antiarrítmicos clase I son primariamente bloqueadores de canales de Na e incluyen a la disopiramida, encainida, flecainida, lidocaína, mexletina, fenitoína, procainamida, propafenona, quinidina. El bloqueo de los canales de Na da como resultado una reducción en la velocidad de conducción, prolongación de la duración del QRS, disminución del automatismo, entre otros. La excesiva lentitud de conducción puede facilitar la reentrada de arritmias provocando un efecto proarritmogénico. Es importante conocer que la flecainamida, propafenona y quinidina son sustratos del citocromo p450 3A4 gastrointestinal y hepático, es por ello que el uso concomitante de estos fármacos con otras drogas que inhiben al citocromo p450 3A4 está contraindicada, entre estos últimos tenemos antimicóticos, macrólidos, inhibidores de proteasas, benzodiazepinas, astemizol, cisaprida y otros.

Bloqueadores de receptores β -adrenérgicos

Los agentes clase II son bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos y los medicamentos utilizados como antiarrítmicos incluyen acebutolol, esmolol, propranolol y sotalol. Las catecolaminas incrementan la contractilidad, la frecuencia cardíaca y la conducción a través de la activación de los receptores β -adrenérgicos en el corazón. Estos efectos se pueden explicar por la actividad de la adenilci-

clasa, incremento del AMP cíclico, activación de la adenilcinasasa A, fosforilación y activación de los canales de Ca. Es por esto, que los bloqueadores β -adrenérgicos tienen efectos opuestos a las catecolaminas y son utilizados en el tratamiento de taquicardias supraventriculares. El principal efecto adverso cardiovascular es la hipotensión, aunque se pueden presentar bloqueos AV y precipitar arritmias durante las bradicardias. El sotalol inhibe los canales de K en el corazón por lo que le confiere efectos de los agentes antiarrítmicos clase III, el propranolol puede bloquear los canales de Na lo que le confiere efectos de antiarrítmicos clase I.

Bloqueadores de los canales de K

Los agentes antiarrítmicos clase III son drogas que prolongan la duración del potencial de acción y prolonga el periodo refractario. En estos agentes se incluyen la miodarona, bretilio, ibutilida, quinidina y sotalol. La prolongación en la duración del potencial de acción contribuye al desarrollo de una despolarización temprana, promoviendo la taquicardia, especialmente la taquicardia ventricular polimórfica. La amiodarona y la quinidina son también bloqueadores de los canales de Na mientras que el sotalol es un β -bloqueador. El efecto más común de la amiodarona es la bradicardia. Sin embargo la amiodarona puede tener efectos cardiotóxicos estimulando la entrada excesiva de Ca, otros efectos adversos se han descrito con el uso de amiodarona entre ellos: neumonitis intersticial, toxicidad tiroidea, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidad ocular y dermatológica. La quinidina y amiodarona son sustratos del citocromo p450 por lo que están contraindicados con otros medicamentos que inhiban el citocromo p450.

Bloqueadores de los canales de Ca

Los agentes antiarrítmicos clase IV incluyen al diltiacem y verapamil. La característica más notoria de todos los antagonistas del calcio es su capacidad de inhibir en forma selectiva el flujo hacia el interior de la célula de los iones de calcio cargados, cuando el canal de calcio se torna permeable. Se sabe en la actualidad que hay dos tipos de canales de calcio: el L y T. La función del canal L es permitir la entrada de cantidades significativas de iones de calcio, que son necesarias para el inicio de la contracción mediante la liberación de calcio inducida por el mismo ion. El canal tipo T se abre cuando el potencial de acción negativo es más negativo que el del tipo L y quizá tenga un papel primordial en el inicio de la despolarización de los senos y el tejido del nodo AV.

Los bloqueadores de los canales de Ca se clasifican como dihidropiridinas (DHP) actúan sobre la subunidad α_1 . Ejercen un efecto inhibitorio de mayor

consideración sobre el músculo liso vascular, en comparación con el miocardio, por lo que se consideran selectivas a nivel vascular. La nifedipina es el prototipo de las DHP. La vasodilatación rápida precipita una activación adrenérgica refleja rápida acompañada de taquicardia, así como estimulación del sistema renina-angiotensina.

El verapamil y el diltiacem se unen a dos sitios diferentes de la subunidad α_1 del canal de calcio, pero tiene muchas propiedades comunes. Estos actúan sobre el tejido del nodo y por tanto poseen un efecto terapéutico en la taquicardia supraventricular. Ambos tienden a disminuir la frecuencia sinusal, además de inhibir la contractilidad del miocardio por lo que los requerimientos de oxígeno disminuyen. El verapamil y el diltiacem son sustratos para el citocromo p450 por lo que se deben utilizar con precaución en pacientes tratados con inhibidores del citocromo p450. El verapamil y diltiacem incrementan los niveles séricos de digoxina.

Glucósidos cardiacos

Los glucósidos cardiacos han tenido un rol prominente en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, aunque ha existido controversia entre los riesgos de su uso con sus beneficios. Son inhibidores específicos de Na-K-ATPasa, incrementan la concentración de Na intracelular y se sabe que el mecanismo por el cual los digitálicos inducen un inotropismo positivo es la alteración en el balance de Na y Ca intracelular. Consecuentemente, la cardiotoxicidad puede resultar por una sobrecarga de Ca y pueden presentarse arritmias. Como un efecto directo los glucósidos cardiacos inicialmente prolongan y posteriormente acortan la duración del potencial de acción, inducen retrasos en la despolarización debido probablemente a la sobrecarga de calcio, dando como resultado contracciones ventriculares prematuras o latidos ectópicos. Como un efecto indirecto tiene una estimulación vagal (parasimpaticomimética) y facilitan la transmisión muscarínica. Las principales alteraciones cardiacas que se presentan son bloqueos AV, bradicardia o extrasístoles ventriculares, en una sobredosis pueden presentarse taquicardia ventricular que puede progresar a una fibrilación ventricular.

ANTRACÍCLICOS Y OTROS ANTINEOPLÁSICOS

La cardiotoxicidad está bien reconocida como un efecto colateral de la quimioterapia en el tratamiento contra el cáncer, especialmente está bien sabido los agentes antitumorales como doxorubicina, daunorrubicina, 5-fluoracilo y ciclofosfamida.

Doxorrubicina (antracíclicos)

Se ha utilizado en la práctica oncológica desde 1960. Los tumores que mayormente responden a la doxorrubicina cuando se le da como agente único o en combinación con otros agentes tumorales incluyen carcinomas de mama y esófago, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcomas de tejidos blandos y linfomas Hodgkin y no-Hodgkin. El mecanismo exacto por el cual la doxorrubicina causa cardiotoxicidad no está claro, aunque la mayoría de las evidencias indican que participan los radicales libres así como el estrés oxidativo que se correlaciona con el daño celular. También se describen disminución en la presencia de antioxidantes endógenos, esto aunado al incremento de radicales libres (oxidantes) incrementa el estrés oxidativo, el cual es seguido del desarrollo de miocardiopatía y falla miocárdica.

Para monitorizar la cardiotoxicidad de la doxorrubicina se debe efectuar estudio base de la función miocárdica previa a su uso, monitorización durante el tratamiento y después de haberse terminado éste. Los cambios electrocardiográficos asociados al uso de doxorrubicina se encuentran inicialmente varias arritmias reversibles, la más común taquicardia sinusal, entre otras aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT, y disminución en el voltaje de la onda R. Existen otras teorías del daño miocárdico como es la alteración en la homeostasis del Ca mitocondrial con la consecuente disipación del potencial de membrana mitocondrial lo cual depleta el ATP celular, así mismo se ha descrito como último mecanismo del daño la inducción de apoptosis.

5-fluoracilo

Su cardiotoxicidad se caracteriza por la presencia de dolor precordial y anomalías electrocardiográficas como son elevación del segmento ST, ondas T picudas, inversión de la onda T y taquicardia sinusal. El mecanismo principal de su cardiotoxicidad es la isquemia miocárdica por la precipitación de vasoespasmo coronario.

Ciclofosfamida

Puede producir a altas dosis necrosis hemorrágica cardíaca. Su mecanismo de acción no está claro, se supone la presencia de un metabolito tóxico.

ANTIMICROBIANOS

En especial cuando se emplean dosis elevadas en pacientes con problemas cardiorrelacionados pueden presentar datos sugestivos de cardiotoxicidad. Los ami-

noglucósidos son los más frecuentemente implicados, sobre todo la gentamicina que puede inhibir los canales de Ca en la fibra miocárdica, provocando depresión miocárdica. Otros antibióticos con posible efecto cardiotoxico son la eritromicina que inhibe los canales de K provocando prolongación del intervalo QT y disritmias como la taquicardia ventricular polimórfica como sucede con las fluoroquinolonas entre las que tenemos a la ciprofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina entre otros, los cuales pueden provocar alargamiento del intervalo QT documentándose que su cardiotoxicidad se relaciona a sustituyentes amino, metilos u otros, en la posición cinco del anillo de quinolona; el cloranfenicol, el cual deprime la contractilidad miocárdica por disminución del ion calcio en el espacio extracelular.

ANTIMICÓTICOS

La anfotericina B bloquea los canales lentos de calcio e inhibe la entrada de Na puede provocar cardiotoxicidad que en menor grado de lo que provoca nefrotoxicidad. Entre otros antimicóticos tenemos al itraconazol y ketoconazol, los cuales no son potentes cardiotoxicos pero son sustratos e inhibidores competitivos gastrointestinal y hepático del citocromo p450; éstos inducen prolongación del intervalo QT y riesgo de aparición de torsades de pointes.

ANTIVIRALES

Los antivirales son potencialmente medicamentos cardiotoxicos y algunos participan en la interacción con medicamentos cardiotoxicos. Los inhibidores de proteasas son sustratos e inhibidores competitivos del citocromo p450, por lo que indinavir, ritonavir, nelfinavir y saquinavir están contraindicados con la administración de astemizol, terfenadina, cisaprida u otras drogas que prolonguen el intervalo QT y que sean sustratos del citocromo p450.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Estos están relacionados como de los más peligrosos involucrados en intentos suicidas. Tiene propiedades anticolinérgicas y depresoras del miocardio (bloqueadores de los canales de Na), tienen un efecto similar a la quinidina, producen alargamiento del QRS, arritmias ventriculares, bloqueos auriculoventriculares e

Cuadro 8-3 Anormalidades electrocardiográficas por abuso de cocaína

Elevación del segmento ST
Incremento de voltaje del QRS
Cambios no específicos del ST y T
Infarto miocárdico antiguo
Cambios isquémicos del ST y T

hipotensión. Los antidepresivos tricíclicos tiene más poderes cardiotoxicos que las fenotiazidas. Los nuevos antidepresivos como son trazodona, fluoxetina, paroxetina y bupropión, entre otras, no tienen efectos cardiotoxicos.

Cocaína

El uso y abuso de la cocaína se ha incrementado dramáticamente en las últimas décadas, siendo una de las principales causas de ingreso en el departamento de urgencias en los EUA. Los efectos simpaticomiméticos de la cocaína, tienen como resultado taquicardia e hipertensión, incrementan la demanda de oxígeno y pueden inducir isquemia en pacientes con enfermedades cardiacas preexistentes. Los efectos farmacológicos de la cocaína en el corazón pueden explicar sus efectos tóxicos. La cocaína bloquea la reentrada de norepinefrina, produce un exceso de neurotransmisores en el sistema nervioso central y periférico. Los efectos cardiovasculares son taquicardia, vasoconstricción, hipertensión, miocardiopatía y arritmias ventriculares. Incrementa la agregación plaquetaria que puede provocar trombosis de arterias coronarias. Las propiedades anestésicas locales predicen que la cocaína bloquea la entrada de Na rápidamente en los nervios y en el corazón; sin embargo, lentifica la entrada de Ca en forma moderada. Las anormalidades electrocardiográficas son comunes en pacientes asintomáticas que han abusado de la cocaína, siendo las más frecuentes las que se muestran en el cuadro 8-3. Con la administración rápida de cocaína se pueden presentar prolongación de intervalo PR, de la duración del QRS y del intervalo QT.

Otras complicaciones se han relacionado al uso de cocaína como son la miocarditis o miocardiopatía, infarto al miocardio, ruptura de aneurisma aórtico, edema pulmonar, eventos vasculares cerebrales, trombosis vascular, endocarditis infecciosa.

Antihistamínicos

Se han identificado tres tipos de receptores para la histamina:

- H1 que parecen inducir broncoconstricción y contracción de la musculatura lisa de la pared intestinal.
- H2 que estimulan la producción de ácido gástrico.
- H3 que afectan al sistema nervioso central.

Los antihistamínicos que actúan preferentemente sobre los H₁ no son curativos sino paliativos utilizados en rinitis alérgica, urticaria, vértigos, etc. Prácticamente todos los autores incluyen entre éstos al aztemizol, loratadina y terfenadina. Pacientes tratados con astemizol y terfenadina se ha reportado prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares, palpitaciones, síncope, paro cardiaco hasta la muerte. Los efectos cardiotóxicos se han documentado con dosis mayores a las recomendadas.

En el estudio Pratt se indicó que el riesgo de cardiotoxicidad asociado con terfenadina podía aumentar sustancialmente en presencia de factores de riesgo como un tratamiento concomitante con inhibidores del citocromo p450. El mecanismo de cardiotoxicidad del astemizol y terfenadina, parece estar relacionado con bloqueos de los canales de K en el miocardio.

CISAPRIDA

La cisaprida es el medicamento de segunda elección en el tratamiento de reflujo gastroesofágico como procinético, se conoce que puede inducir prolongación del intervalo QT y provocar arritmias ventriculares y torsades de pointes. Los medicamentos que retardan el metabolismo hepático de la cisaprida y los inhibidores del citocromo p350 incrementan los niveles séricos de dicho fármaco, por lo que incrementa la potencia de su toxicidad.

SUSTANCIAS NATURALES

Esteroides y hormonas relacionadas

Las principales hormonas producidas por los humanos son estrógenos, progestágenos, andrógenos, mineralocorticoides y glucocorticoides. Se ha mencionado que se encuentran receptores miocárdicos para estas sustancias, que producen el daño miocárdico secundario a su uso; asimismo, se han reportado receptores de hormona tiroidea.

Las alteraciones que con mayor frecuencia se han reportado con respecto a su cardiotoxicidad se muestran en el cuadro 8-4.

Cuadro 8-4. Cardiotoxicidad y hormonas naturales

Sustancia	Afección miocárdica	Causa
Estrógenos naturales	Prolongación del intervalo QT	Afección de canales de K
Andrógenos	Infarto del miocardio Hipertrofia cardiaca	Daño mitocondrial Alteración de la homeostasis del Ca
Glucocorticoides	Fibrosis cardiaca	Hipertrofia cardiaca, incremento colágeno Otros mecanismos
Mineralocorticoides	Insuficiencia cardiaca	Fibrosis cardiaca, incremento colágeno Otros mecanismos
Hormonas tiroideas	Inotropismo Hipertrofia cardiaca Proarritmogénico	Taquicardia Alteración de la homeostasis del Ca

TÓXICOS DE ORIGEN INDUSTRIAL

Disolventes

La cardiotoxicidad de estas sustancias se produce por múltiples mecanismos. Su liposolubilidad, liberación de catecolaminas, vasopresina y serotonina. Estas sustancias con proarritmogénicas. Alterando además la homeostasis iónica.

Metales pesados

Los metales pesados que se han asociado con mayor frecuencia a cardiotoxicidad son el cadmio y cobalto. Tiene efectos inotrópico negativo y dromotrópico negativo así como con el contacto crónico pueden presentarse alteraciones estructurales tales como hipertrofia cardiaca o miocardiopatía asociada a la solución del cobalto.

Hidrocarburos halogenados

Estas sustancias son depresoras, teniendo un efecto inotrópico y dromotrópico negativo.

Monóxido de carbono

Los órganos diana de esta intoxicación son el sistema nervioso central (SNC) y el corazón. Se han reportado intoxicaciones que producen eventos isquémicos

miocárdicos que pueden desencadenar extrasístoles ventriculares así como otras arritmias. A dosis bajas puede presentarse cefalea, temblor, dolor abdominal y náusea, a dosis mayores pueden llegar a presentarse disnea, confusión y síncope.

REFERENCIAS

1. **Abenethy DR, Schwartz JB:** Calcium antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999;341:1447-1455.
2. **Casarett and Doulls:** *Toxicology, The basic science of poisons*. 6th ed., McGraw-Hill, 2001:598-647.
3. **Hauptman PJ, Ralph AK:** Digitalis. *Circulation* 1999;99:1265-1270.
4. **Bosker G, Talan DA:** *The Manual of Emergency Medicine Therapeutics*. 1st ed., Mosby 1995:1990-1991.
5. **Singol PK, Liskovic NI:** Doxorubicina induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339(13):900-905.
6. **Gisbert C:** *Medicina legal y toxicología*. 5ª ed., Masson, 2000:641-643.
7. **Shin RD, Hollander JE, Burstein JL et al.:** Clinical Safety of Lidocaine in Patients With cocaine-Associated Myocardial Infarction. *Ann Emerg Med* 1995;26:702-706.
8. **Lange RA, Cigarroa RG, Clyde W et al.:** Caine-induced coronary artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989;321:1557-1562.
9. **Chakko S, Myerburg RJ:** Cardiac Complication Of Cocaine abuse. *Clin. Cardiol* 1995; 18:67-72.
10. **Scott WM:** Cocaine and Otolaryngologic surgery. *Ann Intern Med* 1991;115(10):800-806.
11. **Rich MW, Willford OW:** Effect of age on Mortality Hospitalizations and response to Digoxin in Patients with heart failure The DIG Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:806-813.
12. **Harrigan RA et al.:** ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. *Am J Emerg Med* 1999;17:387.
13. Programa del servicio Andaluz de Salud, antihistamínicos H1 de segunda generación, Boletín terapéutico Andaluz, 1998;14:2.
14. The European Agency For the Evaluation of Medicinal Products, dictamen final del comité, Terfenadina. 1998, <http://www.eudra.org/emea.html>.
15. **Kowey PR, Marinchark RA, Rial SJ:** Classification and pharmacology of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 2000;140(1):12-20.
16. **Sanjaume JS, Desola J, Massip J:** Cardiotoxicidad del monóxido de carbono. *Rev Virtual Med Hiperbárica* 2000.
17. **Ribiere C, Hininger I, Rovach H:** Effects of Chronic Etanol administration on free radical defence in rat myocardium, *Biochem Pharmacol* 1992;44:1495-1500.
18. **Rodetski JE, Guiswold KE, Rodetski HM:** Amelioration of cardiotoxic effects of alcohol by vitamin E. *J Toxicol Clin* 1983;20:319-331.
19. Task Force of Working Group on Arrhythmias. A new approach to the Classification of antiarrhythmic drugs. *Circulation* 1991;89:1831-1851.
20. Highlights of a Special Roundtable Discussion and the 10th European Congress of clinical Microbiology and infectious Disease May 28-31. fluoroquinolonas, Stockholm, Sweden.
21. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Farmacovigilancia Cisaprida y Arritmias cardiacas. *Panorama Actual de Medicamento* 2000;24:230.
22. **Berry PD et al.:** Severe carbon monoxide poisoning during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1999;90:613.

Neumotoxicidad

Sergio Beltrán Parraga

TÓXICOS INHALADOS

Son muchos los agentes tóxicos que pueden producir toxicidad pulmonar, su sitio de acción dependerá de: la duración de la exposición, el tamaño de las partículas, solubilidad. A mayor solubilidad en agua, los tóxicos afectan a la vía aérea superior, los menos solubles afectan los segmentos más bajos de la vía aérea.

Nivel del daño en vías aéreas	Tamaño	Hidrosolubilidad	Ejemplo
Vía aérea alta	> 5 mg	Alta	Amoníaco
Vía aérea baja	1 a 5 mg	Moderada	Cloro
Vía aérea terminal	< 1 mg	Baja	Fosgeno

Amonio. Es utilizado en la agricultura, en la fabricación de explosivos y en plásticos.

Cloruro de hidrógeno. Se encuentra en fertilizantes, textiles, tintes y fabricación de hule.

Ácido hidrofúorico. Se utiliza en la industria farmacéutica y química, también la fabricación de vidrio y cerámica. Tiene efectos sistémicos que ocasionan hipocalcemia e hipomagnesemia.

Cloro. Se utiliza en los limpiadores de casas, de albercas, en la industria textil y de papel.

Oxido de nitrógeno. Se encuentra en los contaminantes ambientales, en las soldaduras, en la manufactura de químicos y de tintes y en la agricultura.

Fosgenos. Su exposición es frecuente en los incendios, en la industria química y farmacéutica.

Gas mostaza. Se utiliza como arma de destrucción masiva en las guerras.

Ozono. Forma parte de la contaminación ambiental, en las soldaduras, en la manufactura de químicos.

Monóxido de carbono. Se exponen los bomberos durante los incendios, los fundidores de metal, los mineros, la combustión de motores y calentadores.

Hidrógeno de cianuro. Se encuentra presente en los trabajadores de la metalurgia en el electroplateado de joyería, en la manufactura de plásticos y poliuretano.

Sulfuro de hidrógeno. Está presente en la perforación de pozos petroleros, en la manufactura del rayón, en la metalurgia y en la vulcanización del hule.

En general las vías aéreas son afectadas por la mayoría de toxinas, ocasionan: edema de la nasofaringe, hasta la hipofaringe con hemorragia, ulceraciones, laringoespasma, parálisis de los cilios con aumento de la producción de moco, desepitelización, con formación de exudados y hemorragia de la submucosa.

El daño en el parénquima es menos frecuente que el daño de las vías aéreas, pero cuando se presenta en el primero hay exudados capilares hacia los alvéolos, que da por resultado edema pulmonar no cardiogénico o síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, que se caracteriza por lesiones alveolares difusas, caracterizado por edema, necrosis epitelial. Los pacientes que logran sobrevivir desarrollan proliferación de neumocitos tipo II, con reabsorción de las membranas hialinas y exudados, pero con proliferación de fibroblastos, ocasionan fibrosis pulmonar de diferente grado.

NEUMOTOXICIDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS

La neumonitis intersticial y la fibrosis pulmonar son los tipos de lesión más frecuentemente observada cuando se administra un fármaco que tiene efecto citotóxico directo o bien indirecto por alguno de los metabolitos, ya sea en las células intersticiales y endoteliales del epitelio alveolar (figura 9-1).

Desde el punto de vista anatómico el sitio más afectado es a nivel de los alveolos, en donde hay acumulación de macrófagos, linfocitos y otros tipos de células de respuesta inflamatoria depositándose además fibrina que lo conduce a inflamación y fibrosis.

La forma crónica es la más común, clínicamente se manifiesta por disnea progresiva, tos seca persistente. En la radiografía de tórax se observan infiltrados intersticiales difusos. La espirometría muestra un patrón restrictivo.

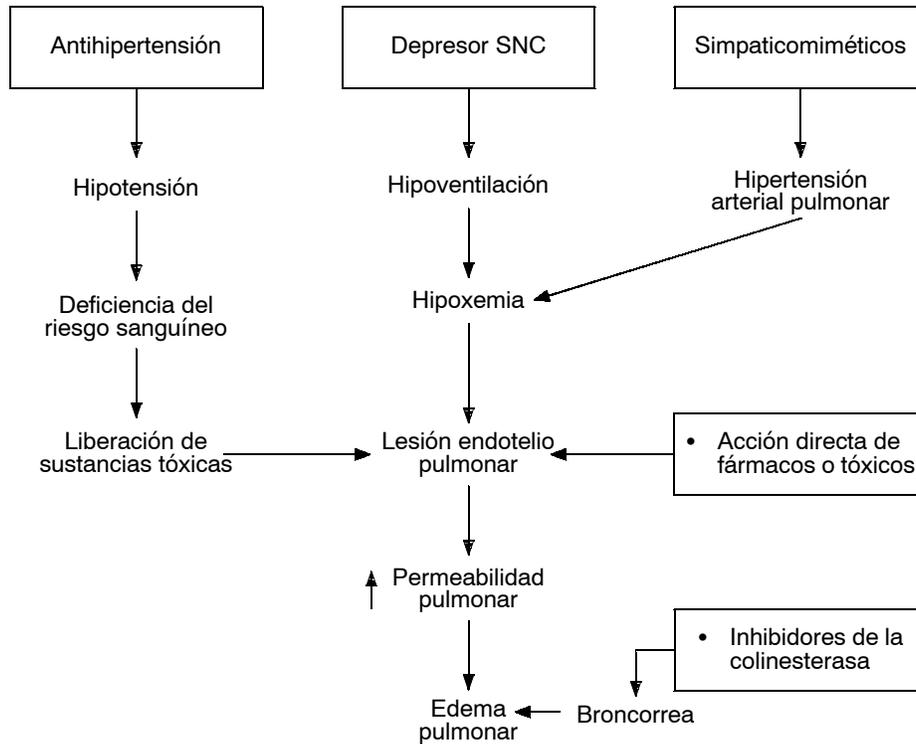


Figura 9-1. Mecanismos de neumotoxicidad inducida por fármacos.

Bleomicina

Es un antibiótico antineoplásico, que se acumula en los pulmones y produce una neumonía fulminante o fibrosis de diferente grado. La respuesta que presenta el individuo es variable, ya que va desde la forma aguda ya mencionada hasta la forma crónica que se inicia de uno a tres meses posteriores a haberse iniciado el tratamiento, aún cuando este ya se haya suspendido. La radiografía de tórax muestra infiltrados reticulonodulares hasta áreas de infiltrados confluentes.

Los factores que influyen directamente en la presentación de estas reacciones son:

- Mayores de 60 años.
- Insuficiencia renal.
- Antecedentes de radiación.
- Dosis mayores de 450 mg.
- Terapia con fracciones inspiradas de oxígeno elevadas.

Metroxate

Ocasiona neumonitis, la cual revierte al suspender el fármaco. Se manifiesta por tos disnea no depende del tiempo de administración, pues puede presentarse en forma temprana o tardía, no es dosis dependiente, se presenta en dosis tan bajas como 40 mg, han producido toxicidad o tan alta como 40 g. Hay eosinofilia periférica en un 50% de los pacientes. La radiografía de tórax muestra un infiltrado reticulonodular.

Busulfán

Produce lesiones similares a las observadas por la belomicina, las cuales se exacerban si se asocian a radioterapia, las lesiones no involucionan al suspenderlo.

Otros melfalán, ciclofosfamida, mitomicina C; otros menos tóxicos: cloram-bucil, 6 mercaptopurina, procarbina, tioguanina y azathioprina.

Ha sido siempre controversiva el riesgo-beneficio de estos medicamentos pues los pacientes tiene padecimientos graves y cursan con inmunosupresión e infecciones secundarias lo cual se agrega las alteraciones pulmonares referidas.

Nitrofurantoina

Es el fármaco no citotóxico que con mayor frecuencia se asocia a neumonitis intersticial y a fibrosis ya sea en forma aguda y crónica. Se presenta tan tempranamente como desde las cuatro horas de haberse administrado se presenta como dolor torácico, tos disnea y en ocasiones fiebre. En la forma crónica que es la menos frecuente, se presenta tras la administración prolongada de hasta seis meses después, se manifiesta con disnea y con un infiltrado intersticial en las radiografías. Estas alteraciones revierten al suspender el medicamento.

Amiodarona

Es capaz de ocasionar neumotoxicidad, dependiendo de la dosis y del tiempo administrados, la dosis promedio 400 mg/día, durante por lo menos dos meses. Los datos clínicos son tos, disnea, infiltrados difusos o localizados y un patrón alveolar que puede confundirse con edema agudo pulmonar, las pruebas funcionales muestran un patrón restrictivo. Estos cambios revierten al suspender el medicamento.

Otros medicamentos del área cardiológica han sido implicados en producir neumotoxicidad son la mecamilamina, pentolinio y el hexametonio que se usaron

en la década de los 50 y que son bloqueadores ganglionares con efecto antihiper-tensivo.

Sales de oro

El aurotiomalato es el que mayor daño produce, tan tempranamente como a las cinco semanas de haberse iniciado con dosis que fluctúan entre 175 a 1 600 mg, el patrón espirométrico es restrictivo y desde el punto de vista histológico hay infiltrado linfocitario, células plasmáticas y eosinofilia.

Analgésicos

El ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios (indometacina, aminopirinas, ibuprofen) ocasionan en dosis tóxicas edema agudo pulmonar pues alteran la permeabilidad capilar pulmonar, también se han reportado crisis asmáticas en pacientes con hiperreactividad bronquial.

TOXICIDAD INDUCIDA POR DROGAS

Cocaína

La cocaína (benzometilecgonina, $C_{17}H_{21}NO_4$) es un alcaloide preparado a partir de la hoja de coca, arbusto cuyo nombre científico es *Erthroxylon coca*. Puede ser administrada por diversas vías entre ellas la nasal por aspiración, o bien por fumarla con lo que llega al sistema nervioso en 6 a 8 seg debido a la directa exposición al torrente vascular pulmonar, por vía endovenosa llega en aproximadamente el doble de tiempo, por vía nasal en 3 a 5 min al sistema nervioso central. Su vida media es de una hora, el pico máximo de acción a los 10 minutos de administrada. Con dosis menores de 100 mg se consiguen todos los efectos en todos los aparatos y sistemas; sin embargo, se va desarrollando tolerancia por lo que los grandes consumidores son capaces de ingerir varios gramos a la vez para poder conseguir los mismos efectos.

Además del daño que se produce en la mucosa de la nariz en la que hay atrofia de la mucosa y perforación del tabique nasal, se pueden observar las siguientes alteraciones patológicas: neumotórax, neumomediastino, neumopericardio, hemorragia alveolar, edema pulmonar, denominado pulmón de crak. Pueden cursar además con crisis asmáticas, bronquiolitis obliterante, hipertensión pulmonar, neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar bulosa y fibrosis pulmonar.

Toxicidad pulmonar inducida por hidrocarburos

Los hidrocarburos son sustancias compuestas por hidrógeno y carbón, se clasifican en cuatro grupos según el ordenamiento de las moléculas de carbón.

1. Alifáticos: parafinas, metano, n-hexano e isobutano.
2. Aromáticos: benceno, tolueno y naftaleno.
3. Cicloparafínicos: nafteno (ciclohexano y metilciclopentano).
4. Alkenos: Si tienen doble unión carbono-carbono, si tienen dos de estas uniones se llaman dienos, tres trienos.

El pulmón es el principal órgano diana de la toxicidad por hidrocarburos, que se presenta por broncoaspiración y da como resultado la disminución de la actividad del surfactante alveolar con lesión directa a los capilares y al tejido pulmonar, los hidrocarburos con mayor riesgo son los de baja viscosidad, baja tensión superficial y gran volatilidad. Después de la exposición, las primeras manifestaciones que son tos, disnea, sibilancias manifestaciones de insuficiencia respiratoria como cianosis, polipnea, taquipnea y tiros intercostales.

Las radiografías de tórax muestran alteraciones tan tempranas como a los 30 min hasta 12 h posteriores a la exposición. Las alteraciones se manifiestan como infiltrados bilaterales los cuales desaparecen dos o tres semanas después de la recuperación clínica.

Es importante recalcar que la inducción al vómito y el lavado gástrico están contraindicados.

NEUMOTOXICIDAD INDUCIDA POR VENTILACIÓN MECÁNICA

Se ha propuesto que la ventilación mecánica empleada en el soporte de los pacientes muy graves con o sin lesión pulmonar puede estar implicada en los mecanismos productores de la falla orgánica múltiple. Son varios los mecanismos por los cuales un ventilador puede inducir daño a distancia (figura 9-2):

1. Daño inducido por FIO₂ altas. Se han demostrado atelectasias por reabsorción y bronquitis hiperóxica, Se cree que el estrés oxidativo es un mecanismo importante en la génesis del daño pulmonar, en este participan agentes con propiedades oxidantes como el peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y los aniones superóxido, que en los modelos experimentales induce fenómenos de apoptosis del epitelio alveolar, además de las alteraciones de la función mitocondrial celular.

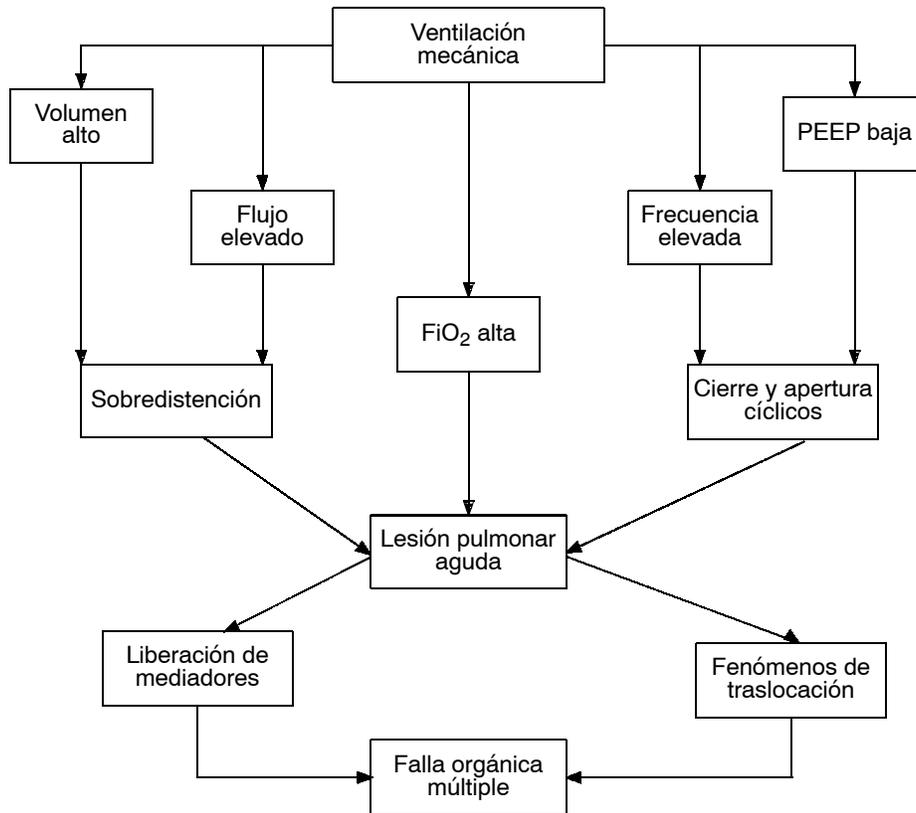


Figura 9-2. Neumotoxicidad inducida por ventilación mecánica.

2. Daño inducido por presión excesiva en la vía aérea (barotrauma) y sobredistensión pulmonar (volutrauma).

Desde 1974 Webb y cols., demostraron en ratas a las que ventilaban durante una hora, el daño a diferentes presiones con y sin PEEP se observó en el tejido pulmonar que aquellos animales ventilados con 14 cm de H₂O no tuvieron daño pulmonar, a diferencia de aquellos ventilados con alta presión entre 30 y 45 cm de H₂O en los que se observó edema perivascular y alveolar. Los mismos hallazgos fueron encontrados en conejos y ovejas aunque tuvieron que ser sometidos a mayor tiempo de presiones altas para inducir los cambios histológicos referidos. Sin embargo, hay más efecto deletéreo por sobredistensión que por presiones elevadas, esto se confirmó al colocársele un circlaje abdominal y torácico a los animales induciendo sobrepresión importante en la vía aérea (con volumen relativamente bajo), no hubo

lesión histológica compatible con lesión pulmonar aguda. Cuando los animales fueron ventilados con el mismo modelo sin restricción torácica empleando un volumen circulante mayor, si hubo una lesión pulmonar severa. Estos hallazgos fueron confirmados en otras especies y por otros autores, Imai y cols., agregaron a los volúmenes altos con FIO₂ al 100% con presión media de 15 cm de H₂O después de cuatro horas aumentó la cifra de leucocitos polimorfonucleares y de los niveles de PAF (factor activador de las plaquetas), TXB₂ (tromboxano B₂) y 6 cetoPGF₁ (6-ceto-prostaglandina) en el lavado broncoalveolar, mientras ocurre una alteración de la mecánica pulmonar consistente en una disminución de la complianza pulmonar.

3. Daño inducido por bajo volumen total (atelectrauma). Existe evidencia de cambios inflamatorios en aquellos modelos experimentales en animales y humanos de que bajos volúmenes totales inducen elevación de marcadores inflamatorios en el lavado bronquioalveolar, estos son: incremento de los niveles de TNF (factor de necrosis tumoral), IL-8, IL-6, PAF, TXB₂ y de la cifra de leucocitos polimorfonucleares que se encuentran activados. Hay aumento de la expresión de la CD11b (B2 integrinas) y disminución de la expresión de CD62L (L-selectina) y de F-actina, lo que permite una adhesión leucocitaria inadecuada, que aumenta la posibilidad de migración transendotelial.

El tejido pulmonar sometido a los mecanismos descritos previamente da lugar a la liberación de diferentes mediadores proinflamatorios como: el tromboxano B₂, el factor activador de plaquetas y diferentes citocinas, mismos que pasan a la circulación sistémica. Además se ha observado traslocación de bacterias o de sus productos desde los espacios aéreos a la circulación sistémica, recientemente Imai y cols., han demostrado que la ventilación mecánica aplicada de manera inadecuada puede ser un factor que contribuye al desarrollo del síndrome de falla orgánica múltiple.

Hoy en día existe un acuerdo en que es mejor utilizar volumen bajos por kg de peso ideal con PEEP elevados, esto es entre 6 a 9 mL/kg de volumen corriente ventilado, de acuerdo a edad, enfermedades pulmonares conocidas previamente y a los antecedentes de la patología de tratamiento de acuerdo a el o los órganos y sistemas involucrados; y con un PEEP que oscila entre 5 y 9 cm de H₂O, vigilando siempre el estado hemodinámico del paciente.

REFERENCIAS

1. **Imai Y, Kawano T, Miyasaka K et al.**: Inflammatory chemical mediators during conventional ventilation and during HFOV. *Am J Resp Care Med* 1994;1550-1554.
2. **Parkes WR**: Occupational Lung Disorders 3^a ed., Oxford, Butterworth-Heine-mann, 1994.
3. **Chan-Yeung M, Malo JL**: Occupational asthma. *N Engl J Med* 1995;333:107.

Hepatotoxicidad

María Teresa Than Gómez

Son muchos los fármacos, sustancias químicas (tóxicos industriales, pesticidas), hongos, drogas ilegales y remedios herbales que pueden provocar distintos tipos de lesiones hepáticas. La toxicidad medicamentosa es la primera causa de insuficiencia hepática aguda y la toxicidad hepática es la razón más común por la que se retiran medicamentos del mercado. Los fármacos son responsables 5% de las ictericias y 10% de las hepatitis diagnosticadas en hospitales. La hepatotoxicidad representa el 5% de todas las reacciones adversas y de 10% de las muertes por medicamentos. Dependiendo del fármaco la toxicidad ocurre de 0.01 a 1% de los individuos expuestos.

FACTORES DE RIESGO

Algunos de los factores asociados a daño hepático son.

- Pacientes de mayor edad, mayor posibilidad de toxicidad.
- Es mas frecuente en personas del sexo femenino. Parece existir diferencia de género en la respuesta a endotoxinas. Los estrógenos reducen las lipoproteínas séricas y con ello se altera la vía para neutralizar a endotoxinas.
- La rapidez con la que se metabolizan estos posibles tóxicos tiene una base genética. Los niños y los ancianos tienden a metabolizar los fármacos más despacio, pues la inducción de sistemas enzimáticos es más lenta.
- La interacción de varios medicamentos o sustancias con el mismo efecto de inductor enzimático p450 favorece el daño (isoniacida y rifampicina, fenitoína y paracetamol).

- El estado nutricional, ya sea obesidad o desnutrición. Los obesos tiene mayor riesgo para desarrollar hepatitis por halotano, mientras que los desnutridos tienen mayor susceptibilidad al daño por acetaminofén.
- En los pacientes con enfermedad hepática hay una frecuencia mayor de reacciones adversas que en la población general. El alcohol potencia los efectos tóxicos de medicamentos como el paracetamol.
- El embarazo, enfermedades como el lupus eritematoso sistémico y el hipotiroidismo aumentan la susceptibilidad a las lesiones hepáticas causadas por fármacos; los glucocorticoides pueden aumentar la toxicidad de algunos compuestos (p. ej., tetracloruro de carbono).
- La hepatitis viral crónica por virus B y C es factor de riesgo para toxicidad hepática con antirretrovirales en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y en pacientes que recibieron terapia antituberculosa.

Valoración clínica

Puede ser difícil establecer una relación causal entre el uso de un fármaco y una lesión hepática por lo cual:

1. Es esencial una historia clínica acuciosa en relación a la administración de fármacos o cualquier producto botánico utilizado con fines terapéuticos en medicina alternativa.
2. Como varias sustancias industriales son hepatotoxinas potenciales es necesario obtener sistemáticamente detalles de la ocupación y del ambiente de trabajo del paciente.
3. No existen marcadores bioquímicos específicos de hepatotoxicidad por lo cual el diagnóstico de una hepatopatía por tóxicos depende finalmente de:
 - Establecer una relación temporal entre el tóxico y su reacción; es decir el tiempo entre su ingestión y el inicio de síntomas y también conocer el tiempo transcurrido entre la suspensión del tóxico y la aparición de mejoría.
 - La exclusión de otras causas de enfermedad hepática (hepatitis viral, hepatopatía alcohólica, obstrucción biliar, hepatitis isquémica, enfermedad hepática preexistente, etc.).
 - En casos de hipersensibilidad, las manifestaciones clínicas comunes son fiebre, urticaria, artralgias, eosinofilia y citopenias.
 - El tipo de exposición (intencional o accidental) o bien si se trata de reexposición.
 - La existencia en la literatura de informes de hepatotoxicidad asociada con el tóxico.

Clasificación

Las lesiones hepáticas suelen clasificarse en base al mecanismo del daño:

Daño directo

Este tipo de lesión es causado por hepatotoxinas intrínsecas y las lesiones aparecen por encima de una cierta concentración farmacológica es decir son dosis dependiente; la gran mayoría de las personas expuestas sufren daño que se manifiesta varios días después de la exposición, a menudo presentan una evolución mortal; por ejemplo, acetaminofén.

Reacción de hipersensibilidad

Afecta a una minoría de las personas expuestas, puede ser o no dosis dependiente y generalmente requiere varias semanas (1 a 8 semanas) de exposición antes de que se manifiesten los síntomas clínicos. Esta clase de respuesta es una reacción de hipersensibilidad inmunológica que se acompaña de hipertermia, linfadenopatía, artritis, artralgias, urticaria y eosinofilia. En estos casos se reconoce una predisposición inmunológica individual en donde participa el complejo de histocompatibilidad HLA, resultando en un ataque directo inmunológico (idiosincrasia alérgica). Se presenta tras varias administraciones asintomáticas del fármaco (periodo previo de sensibilización). Ejemplo: difenilhidantoína, amoxicilina-clavulanato, sulfonamidas, propiltiouracilo, y disulfiram. Los metabolitos reactivos que se generan en cantidades excesivas y que se comportan como radicales libres y compuestos electrofílicos, inactivan enzimas esenciales para el metabolismo celular provocando la muerte celular por necrosis o apoptosis (idiosincrasia metabólica); pueden aparecer tras la primera administración del fármaco; por ejemplo, troglitazona, isoniacida. El halotano es el ejemplo de reacción por idiosincrasia mixta, tóxica (metabólica) y alérgica.

Hepatitis inmunoalérgica

Son reacciones dirigidas contra un neoantígeno unido a la membrana plasmática. Pueden formar autoanticuerpos como sucede con la papaverina, la metildopa, el ácido tienílico y el halotano.

Mecanismo de toxicidad

El daño causado a los hepatocitos puede ser citotóxico, genotóxico o metabólico y diferentes vías metabólicas suelen ser afectadas. Las hepatotoxinas (metaboli-

tos reactivos tóxicos) producen daño directo a sistemas enzimáticos del citocromo P450, alteran las funciones metabólicas del hepatocito, provocando inhibición enzimática, competencia de metabolitos, unión anormal de metabolitos activos y proteínas intracelulares resultando en alteración en la disminución de la producción de ATP, vacuolización, esteatosis hepática, eosinofilia, ruptura de actina, edema intracelular y muerte.

La peroxidación lipídica es el proceso más frecuentemente implicado en la hepatotoxicidad por fármacos; esta reacción conduce a la degradación oxidativa de los lípidos de la membrana. Los tóxicos también afectan el transporte de proteínas a través de la membrana de los canalículos, que se manifiesta como alteraciones en la captación, conjugación y secreción de ácidos biliares y el resultado final es la alteración del flujo biliar produciendo colestasis. La insuficiencia en la función de bomba a nivel canalicular y la falla en los procesos intracelulares, provoca acúmulo de ácidos biliares tóxicos que causan lesión secundaria a los hepatocitos.

Cuando las células de los conductos biliares son lesionadas, se condiciona colestasis permanente por ductopenia, como es el caso del síndrome de conductos biliares evanescentes.

Las moléculas de un fármaco pueden provocar una respuesta inmune directa, promueven la formación de anticuerpos a nivel de la superficie celular (citotoxicidad mediada por anticuerpos) o bien inducen respuesta de células T citolíticas, con participación de citocinas que perpetúan la lesión por inflamación y ocasionan daño directo por activación de neutrófilos y del factor de necrosis tumoral llevando a la apoptosis del hepatocito.

Cuando la lesión tóxica es a nivel mitocondrial hay declinación en la producción de energía resultando en estrés oxidativo, metabolismo anaeróbico, acidosis láctica y acúmulo de triglicéridos. El estrés oxidativo se refiere a un desequilibrio entre agentes oxidantes y antioxidantes que lleva a peroxidación lipídica y alteración de las funciones de la membrana celular. Las alteraciones genéticas como la deficiencia de glutatión sintetasa se presentan raramente.

Otras células también pueden ser blanco de la lesión por fármacos: las células de Kupffer activan citocinas y amplifican la lesión, las células estelares (almacén de grasa) o los macrófagos pueden aumentar la lesión produciendo fibrosis y granulomas, mientras que la lesión del endotelio sinusoidal puede resultar en enfermedad venooclusiva.

Patrones morfológicos de hepatopatías por fármacos

Los fármacos y tóxicos producen una variedad de lesiones anatomopatológicas en el hígado que se describen a continuación:

Enfermedad hepática aguda

1. **Necrosis focal.** Las hepatotoxinas ocasionan típicamente necrosis de las células hepáticas de la zona del lobulillo hepático. La necrosis centrolobulillar se produce por acetaminofén, tetracloruro de carbono y toxinas de *Amanita phalloides*. Este tipo de lesión se explica por la mayor abundancia de enzimas del citocromo p450 que metabolizan fármacos en la región central del lobulillo hepático y por la hipoxemia de la región centrolobulillar. La necrosis focal periportal, una lesión mucho más rara, se produce por fósforo. Clínicamente estas lesiones se acompañan de elevación muy importante de las transaminasas séricas y de insuficiencia hepática aguda.
2. **Hepatitis focal inespecífica.** Esta lesión consiste en focos diseminados de necrosis de hepatocitos, con infiltrados de células mononucleares; pero sin las características distintivas de la hepatitis viral; esta lesión es dosis dependiente, como en los casos de intoxicación por salicilatos, y se resuelve por completo al suspender el fármaco causal.
3. **Reacción tipo hepatitis viral.** Se caracteriza por la necrosis hepatocelular difusa con infiltración inflamatoria variable y cuerpos acidófilos que semeja la imagen histológica de la hepatitis viral aguda y produce manifestaciones clínicas similares. En casos graves esta lesión puede evolucionar a la necrosis hepática masiva e insuficiencia hepática fulminante. Algunos fármacos que producen reacción de tipo hepatitis viral incluyen; halotano, isoniacida, ketoconazol, metildopa, sulfonamida y difenilhidantoína. En algunos casos, la presencia de fiebre, exantema y eosinofilia orientan al diagnóstico de hipersensibilidad a estos fármacos.
4. **Colestasis.** Esta alteración se caracteriza clínicamente por prurito e ictericia y en los exámenes de laboratorio, elevación de la fosfatasa alcalina y gamaglutamiltranspeptidasa e incrementos mínimos a moderados de las transaminasas séricas. Se han identificado cuatro formas de esta patología:
 - **Tipo I.** Se relaciona con estrógenos naturales y sintéticos y por esteroides andrógenos con sustitución 17-alfa y anabólicos y se presenta por deterioro de la secreción de bilis por las células hepáticas. Esta lesión es rápidamente reversible al suspender el fármaco.
 - **Tipo II.** Hay necrosis e inflamación portal y lobulillar, con infiltrados de eosinófilos. Puede haber fiebre, exantema y artralgias. Este tipo de lesión se relaciona con el uso de hipoglucemiantes orales, agentes antitiroideos y antibióticos macrólidos (estolato de eritromicina). Su pronóstico es favorable.
 - **Tipo III.** Se caracteriza desde el punto de vista histológico por la destrucción inflamatoria progresiva de los conductos biliares interlobulares que ocasiona un síndrome clínico similar a la cirrosis biliar primaria. El

paciente muestra ictericia acentuada, prurito y xantelasma, que persisten durante meses o años. En algunos casos las lesiones progresan a la cirrosis biliar secundaria. El pronóstico es malo y depende del grado de ductopenia que alcance. Esta lesión se asocia a la carbamacepina y sulfonilureas.

- **Tipo IV.** Se asocia a quimioterapia arterial intrahepática foxuridina. Esta lesión simula las estenosis ductales difusas.

Hepatopatías crónicas

1. **Hepatitis crónica.** Esta afección se ha relacionado con un número creciente de fármacos. Aunque con mayor frecuencia causan lesión hepática aguda, su uso prolongado origina un proceso crónico que conduce, en algunos casos, a cirrosis. Las anomalías histológicas suelen ser similares a las que se observan en las hepatitis autoinmunes o crónicas virales. Los fármacos más asociados a esta lesión incluyen amiodarona, isoniacida, metildopa, minociclina, nitrofurantoína, difenilhidantoína, diclofenaco, propiltiouracilo y sulfonamidas. La amiodarona puede provocar una lesión histológica muy similar a la de la hepatitis alcohólica, con presencia de cuerpos de Mallory; en muchos casos la lesión es reversible al suspender el fármaco.
2. **Hígado graso.** El depósito anormal de triglicéridos en los hepatocitos se puede presentar en dos formas.
 - **Función hepática normal.** Con mayor frecuencia, la grasa se deposita en grandes gotas que desplazan el núcleo de la célula hepática, lo que le confiere aspecto de adipocito. Es característico encontrar hepatomegalia y aumento leve de las transaminasas. Esta forma de lesión está relacionada con etanol, hidrocarburos halogenados y corticoesteroides; su aspecto es similar al de la esteatosis hepática que se observa en otros trastornos sistémicos como desnutrición de obesidad central, diabetes mellitus descompensada e hipertrigliceridemia.
 - **Disfunción hepática grave.** Consiste en el depósito de pequeñas gotas de grasa en el hepatocito, donde el núcleo permanece central. Este patrón se acompaña de acidosis láctica. Este patrón es ocasionado por tetraciclinas, ácido valproico, antirretrovirales: zidovudina (AZT) y didanosina (ddI) entre otras. La amiodarona ocasiona una acumulación de lípidos diferente en la que se almacenan fosfolípidos en los lisosomas.
3. **Fibrosis y cirrosis.** Las lesiones hepáticas crónicas por algunos tóxicos, aumentan el depósito de colágena. La fibrosis puede progresar a cirrosis hepática e hipertensión portal. Este tipo de lesión puede presentarse por la administración crónica de metotrexate, en la hipervitaminosis A y en la exposición crónica al arsénico inorgánico.

4. **Granulomas.** Es probable que hasta un tercio de los casos de hepatitis granulomatosa se debe a medicamentos y que se pueden acompañarse de granulomas extrahepáticos. Algunos medicamentos asociados son fenilbutazona, alopurinol, quinidina, difenilhidantoína y sulfonamidas.

- **Lesiones vasculares.** Son de distintos tipos. Los anticonceptivos orales se han relacionado con trombosis de la vena hepática; una afección venoclusiva hepática, que afecta a las venas tributarias más pequeñas de las venas hepáticas, con el uso de citarabina, 6-tioguanina y azatioprina. Se ha identificado que los anticonceptivos orales y esteroides anabólicos pueden ser causa de *peliosis hepatis*, un trastorno en el cual el lobulillo hepático contiene espacios extrasinusoidales llenos de sangre.
- **Tumores.** No se conoce el mecanismo por el que se producen estos tumores, pero sus características clínicas y bioquímicas semejan las de las neoplasias similares que ocurren de manera primaria. Una excepción que es el tamaño y vascularidad son mayores y la tendencia a hemorragia súbita en los adenomas hepáticos que se relacionan con el uso de anticonceptivos orales. Los angiosarcomas se han encontrado en pacientes con exposición al cloruro de vinilo mientras que los esteroides anabólicos se han asociado al carcinoma hepatocelular (cuadro 10-1).

MEDICAMENTOS ASOCIADOS A HEPATOTOXICIDAD

Amiodarona

Se ha estimado que entre 1 y 3% de quienes reciben amiodarona desarrollan una lesión hepática grave, que semeja desde el punto de vista histológico a la hepatitis alcohólica aguda. Esta lesión puede evolucionar a la cirrosis micronodular con hipertensión portal e insuficiencia hepática. La biopsia hepática es útil en el diagnóstico y debe realizarse en quienes reciben amiodarona y presentan aumento persistente de las transaminasas séricas.

Acetaminofén

La sobredosificación con acetaminofén es la causa más frecuente de falla hepática aguda por tóxicos. El daño es dosis dependiente, la mayoría de los casos se presenta por dosis entre 12 y 50 g o más; no obstante, la dosis puede ser menor cuando el paciente toma alcohol o fármacos inductores enzimáticos. El metabolismo del acetaminofén por el sistema enzimático citocromo p450 produce me-

Cuadro 10-1. Hepatotoxicidad, principales fármacos

Necrosis	Acetaminofén, ácido valproico, albendazol, amiodarona, amitriptilina, L-asparaginasa, aspirina, bezafibrato, bromfenaco, clorpropamida, captopril, ciprofloxacino, cisplatino, ciclofosfamida, clindamicina, clorambucil, cotrimoxazol, dapsona, diclofenaco, diltiazem, dacarbazina, disopiramida, diazepam, doxorubicina, diquat, enflurano, etoposido, eritromicina, fenitoina, fenilbutazona, fósforo, fluconazol, fluoxetina, flutamida, gemfibrozil, haloperidol, halotano, hidralazina, ibuprofen, interferon, interleucina-2, isoniazida, ketokonazol, labetalol, lamotrigina, levamisol, lisinopril, lovastatina, mebendazol, mercaptopurina, mesalazina, metotrexate, mitomicina, naproxen, nefazodona, nifedipino, nitrofurantoina, oxacilina, paroxetina, pirazinamida, triazolam, procainamida, piroxicam, quinidina, ranitidina, rabeprazol, sulindaco, tiopental, troglitazona, verapamilo, vincristina, vitamina A, xilenos, zidovudina
Colestasis	Alopurinol, ácido valproico, amiodarona, amitriptilina, aspirina, azatioprina, captopril, carbamacepina, ciclosporina, cisplatino, citarabina, clofibrato, clorambucil, cloramfenicol, clorpropamida, cotrimoxazol, dextropropoxifeno, diltiazem, diazepam, diclofenaco, didanosina, disopiramida, enalapril, etambutol, fenilbutazona, fenobarbital, fenitoína, flutamida, ganciclovir, glibenclamida, haloperidol, hierro, ibuprofen, indometacina, imipramina, interleucina-2, isotretinoína, ketoconazol, ketoprofen, lovastatina, metildopa, metimazol, mesalazina, metronidazol, minociclina, mitomicina, naproxen, nifedipino, nitropropano, ofloxacina, penicilina, penicilamina, procainamida, quinidina, piroxicam, ranitidina, rifampicina, sulindaco, sulfasalazina, tamoxifen, tetraciclina, triazolam, valproato, verapamilo, zidovudina
Esteatosis	Ácido valproico, amineptina, L-asparaginasa, corticoides, ibuprofen, metotrexate, ketoprofen, salicilatos, tetraciclinas
Hepatitis crónica y cirrosis	Acetohexamida, aspirina, ácido valproico, amiodarona, busulfano, clorambucio, dantrolene, diclofenaco, fenitoina, halotano, iproniazida, metotrexate, metildopa, nitrofurantoina, paracetamol, propiltiouracilo, vitamina A
Granulomas	Alopurinol, amiodarona, amoxicilina, aspirina, carbamacepina, cefalexina, clorpromacina, clorpropamida, dapsona, diazepam, diltiazem, disopiramida, fenilbutazona, fenitoina, halotano, hidralazina, isoniazida, metildopa, metimazol, nitrofurantoina, oxacilina, papverina, penicilamina, piroxicam, quinidina, ranitidina, sulfasalazina, sulfonamida, sulfonilureas, tamoxifen, vacuna BCG
Lesiones vasculares	Anticonceptivos orales, arsénico, azatioprina, ciclofosfamida, dacarbazina, doxorubicina, medroxiprogesterona, 6-mercaptopurina, metotrexate, mitomicina, tamoxifen, vitamina A, vincristina

tabolitos inestables tóxicos los que son inactivados conjugándose con el glutatión hepático. La saturación del sistema de detoxificación resulta en acúmulo de este metabolito tóxico y produce peroxidación lipídica y con ello daño hepático. Los niveles sanguíneos de paracetamol en las primeras 4 a 16 horas tras la ingesta son de gran utilidad para detectar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar necrosis hepática. La administración intravenosa de N-acetilcisteína en las primeras horas puede disminuir la intensidad del daño.

Antiinflamatorios

Si bien la toxicidad hepática por antiinflamatorios es baja, su empleo cotidiano tan elevado lo convierte en un problema médico. Por lo tanto el médico debe saber que existe un potencial hepatotóxico variable, pues tienen bases químicas distintas así como diversos mecanismo patogénicos y diferentes patrones histológicos de daño; la elevación enzimática se asocia a necrosis hepatocelular, y la intensidad del daño, puede variar desde la forma anictérica hasta la hepatitis fulminante. La lesión aguda hepática es secundaria a la acción de la enzima citocromo p450, la cual induce peroxidación lipídica.

Amoxicilina-ácido clavulánico

La amoxicilina aislada tiene un potencial hepatotóxico bajo, pero combinada con el ácido clavulánico, ocasiona daño hepático colestático que muchas veces persiste durante varias semanas después de haber terminado el tratamiento; es más frecuente en los adultos mayores del sexo masculino. La evolución clínica es benigna con recuperación completa en los siguientes seis meses posteriores a haber suspendido el tratamiento.

Eritromicina

La lesión hepática se presenta con más frecuencia asociada al estolato de eritromicina. El cuadro clínico de hepatotoxicidad se caracteriza por dolor abdominal agudo en cuadrante superior derecho, fiebre ictericia, que puede simular un cuadro de colecistitis; el pronóstico es bueno, el cuadro remite al suspender el fármaco. Por otro lado existen informes de colestasis crónica grave por ductopenia por el uso de eritromicina.

Halotano

Induce una de las más frecuentes reacciones tóxicas producido por mecanismo de idiosincrasia. Ocasiona una reacción de tipo hepatitis aguda que puede progresar a necrosis hepática masiva letal hasta en el 5% de los casos. Los pacientes que sobreviven no tienen secuela alguna en hígado desde el punto de vista funcional ni histológico. En el mecanismo de la lesión hepática tienen una importancia clara los metabolitos del halotano que se forman por el sistema citocromo p450; varios pueden ser tóxicos directamente; otros forman haptenos con proteínas de

la membrana celular que ocasiona una alteración inmunitaria hepática. Se han detectado anticuerpos anti-halotano en estos pacientes. La hepatitis se produce entre los días 5 y 15 después de la segunda o subsecuentes exposiciones al anestésico, tiene predilección por mujeres obesas y de mediana edad. El riesgo es mucho más bajo cuando se utiliza enflurano o isoflurano.

Isoniacida

En pacientes que reciben isoniacida para quimioprofilaxis como fármaco único contra la tuberculosis, hay 10 a 20% de daño hepático subclínico, que solo se manifiesta durante las primeras semanas de tratamiento por aumento leve a moderado de los valores séricos de aminotransferasas. Casi 1% hay lesión hepática grave, que semeja clínica e histológicamente el espectro de la hepatitis viral, asociada a necrosis hepática masiva letal. La isoniacida lesiona al hígado por la formación de un metabolito tóxico, la acetilhidracina. Los pacientes que son tratados con este antifímico deben vigilarse con intervalos regulares y cuando se acompañan de alteración en las pruebas de función hepática, debe interrumpirse el tratamiento.

Difenilhidantoína

Este anticonvulsivante se asocia a lesión hepática de tipo hepatitis viral por hipersensibilidad. Se presenta después de seis semanas de haber iniciado el tratamiento, se caracteriza por fiebre, linfadenopatía, leucocitosis con linfocitosis y eosinofilia. Eventualmente puede ocasionar la muerte por insuficiencia hepática aguda.

Valproato de sodio

Este anticonvulsivante puede ocasionar hepatotoxicidad grave principalmente en niños menores de diez años. Se acompaña de aumento de las transaminasas séricas después de varias semanas de tratamiento y se presenta con datos de insuficiencia hepática: ictericia, encefalopatía y prolongación del tiempo de protrombina. No hay exantema ni eosinofilia. Como regla hay recuperación al suspender el valproato de sodio.

Antirretrovirales

Pacientes con VIH y coinfección con hepatitis por virus B o C presentan un incremento significativo de la toxicidad hepática de la terapia con lamivudina, nevirapina, delavirdina, efavirenz, ritonavir e indinavir. El mecanismo no es claro,

parece influir el genotipo del virus y el descenso y poca recuperación de las células CD4. Además pueden desarrollar esteatosis hepática los pacientes que reciben zidovudina y abacavir.

A pesar de los avances y seguridad en los ensayos clínicos, la hepatotoxicidad no ha disminuido en los últimos años, de hecho sigue siendo la principal causa para la finalización de ensayos clínicos en fase II y III y por su gravedad, es el principal motivo de retirar fármacos del mercado; por ejemplo, iproniazida, ticri-nafeno, benoxaprofeno, bromfenaco y trioglitzona. Otros medicamentos se siguen utilizando siempre y cuando se efectúe un monitoreo estrecho: ácido nicotínico, isoniacida, dantroleno, acetaminofén, labetalol, permolina, felbamato, zileután, tolcapona y trovafloxacin.

El uso apropiado de cada medicamento y la interpretación de las anomalías en las pruebas de función hepática permitirá disminuir la frecuencia de toxicidad y aplicar acciones apropiadas tales como su vigilancia o bien la suspensión del medicamento, por otro el informe que se haga de las reacciones adversas permitirá una mejor participación de las agencias reguladora

TOXICIDAD HEPATICA POR PRODUCTOS HERBALES

En los últimos años se ha presentado una creciente utilización de diversos productos derivados de plantas con fines terapéuticos. Estas hierbas comercializadas como suplementos herbales dietéticos no están reguladas por órganos oficiales, escapan de las normas de seguridad y eficacia a la que son sometidos todos los medicamentos; su consumo está basado en la creencia errónea de que “lo natural es bueno y no hace daño”. Debido a la falta de regulación se desconoce en la mayoría de productos su principio activo y generalmente son mezclas de varias sustancias, incluso están adulterados con fármacos, lo que hace difícil identificar al tóxico. Además existe una baja notificación de las reacciones adversas que puedan presentarse, ni se conoce su incidencia o su naturaleza.

Algunos de estos remedios medicinales pueden causar daño hepático: hepatitis aguda de gravedad variable, enfermedad venooclusiva y cirrosis. Ejemplo de ello es la aparición de hepatitis por extracto de “Kava” (planta utilizada como bebida narcótica) hierbas chinas como el Chaso y Onshido (usadas para bajar de peso) otras como el chaparral, la consuelda, el muérdago, el gordolobo y el aceite de menta de India por citar algunos. En caso de toxicidad aguda grave el único tratamiento es el trasplante hepático.

Alcaloides de la pirrolizidina

Más de 2 000 plantas los contienen, y de ellos, las identificadas con mayor frecuencia como hepatotóxicas pertenecen a los géneros *Heliotropium*, *Crotalaria*,

Senecio y *Symphytum* (Comfrey); causan enfermedad venooclusiva hepática por obstrucción no trombótica de las venas centrolobulillares, debido a fibrosis concéntrica perivenular, congestión, dilatación y necrosis de hepatocitos circundantes. El daño es dosis dependiente. En la forma aguda por ingestión de altas dosis se presenta dolor abdominal, ascitis y hepatoesplenomegalia. En la forma crónica por dosis bajas, su presentación es insidiosa y puede evolucionar a una cirrosis.

Teucrium chamaedrys (camedrio)

Se utiliza para la obesidad. Causa hepatitis aguda leve o moderada, pero también hepatitis fulminante. La lesión hepática es la necrosis centrolobulillar. La toxicidad es dosis dependiente.

Atractilys gumífera L

Sus raíces se utilizan como antipirético, purgante, emético, diurético y abortivo. Causa insuficiencia hepática fulminante e insuficiencia renal. Su toxicidad es dosis dependiente. Inhibe la fosforilación oxidativa en las mitocondrias.

Callilepis laureola

Se han reportado casos de hepatitis fulminante y necrosis tubular renal.

Productos chinos

Son mezclas de diferentes sustancias, la mayoría adulteradas con metales pesados y otras hierbas, y son ampliamente utilizadas en infusión para múltiples remedios. Causan necrosis hepatocelular y muerte. El Jin Bu Huan (*Lycopodium serratum*) se utiliza como analgésico y es responsable de casos de hepatitis aguda. *Celesdonium majus* (celandina mayor). Se emplea para la litiasis biliar y la dispepsia; la toxicidad es de tipo idiosincrásico y se han presentado casos de hepatitis aguda relacionadas con esta planta. *Teucrium chamaedrys* (camedrio). Se utiliza para la obesidad; causa hepatitis aguda leve o moderada, pero también hepatitis fulminante. La lesión hepática es la necrosis centrolobulillar y su toxicidad es dosis dependiente.

Lipokinetix

Suplemento dietético que contiene norefedrina, usniato sódico, diyodotironina, yohimbina y cafeína; es usado para bajar de peso y causa hepatitis moderada y en algunos casos hepatitis fulminante.

Cassia angustifolia (senna) y Rhemnus pushiana (cáscara sagrada)

Tienen propiedades laxantes: contienen senósidos como los alcaloides incriminados en casos de hepatitis aguda y hepatitis colestásica.

Larrea tridentata (chaparral)

Se utiliza en pacientes con inmunodeficiencia por sus propiedades antimicrobianas, no obstante, se han informado casos de hepatitis aguda moderada y fulminante (cuadro 10-2).

Intoxicación aguda por hongos

Amanita phalloides

También conocida como hongo de la muerte no tiene una morfología que permita diferenciarla de otras especies de hongos comestibles y su hepatotoxicidad se conoce desde la antigüedad. También se conocen otras variedades y géneros de hongos hepatotóxicos: *lepiota brunneoincarnata*, *lepiota helveola*, *galerina automnallis*, *galerina marginata* y *galerita venenata*.

Amanita phalloides tiene tres tipos de toxinas: amatoxinas, falotoxinas y virotoxinas, que inhiben a la RNA-polimerasa y con ello la síntesis proteica además de que producen acúmulo de lípidos y necrosis celular. Después de su ingestión hay un periodo de incubación libre de síntomas (8 a 12 horas) y posteriormente aparece el cuadro gastrointestinal grave con fiebre y deshidratación. Si el periodo de latencia entre la ingestión y el inicio de los síntomas es menor de seis horas generalmente es una intoxicación leve, pero si es mayor de seis horas suele tener una evolución grave. El periodo de afección hepática y renal se presenta tres días después con falla renal aguda y hepática fulminante. El pronóstico varía según la cantidad de toxina ingerida y en niños y ancianos es más sombrío. El tratamiento está encaminado al soporte hidroelectrolítico, hemodinámico, descontaminación y eliminación de las toxinas (hemoperfusión, plasmaféresis), uso de antídoto (penicilina G sódica, ácido tióctico) y en casos de falla hepática fulminante, el trasplante hepático está indicado.

DROGAS ILÍCITAS

La cocaína tiene sus principales efectos como estimulante del sistema nervioso central pero también puede causar disfunción hepática, insuficiencia renal y tiene efectos más prolongados y de mayor toxicidad, en presencia de alcohol.

Cuadro 10-2. Hepatotoxicidad por plantas medicinales**Hierbas con toxicidad reconocida**

Pie de paloma (*alkanna tinctoria*)
 Borraja (*Borrago officinalis*)
 Chaparral (*Larrea tridentata*)
 Tudilago (*Tussilago fáfara*)
 Consuelda (*Symphytum oficiale*)
 Dong Quai (*Angelica polymorpha*)
 Cineraria (*Senecio cineraria*) Poleo (*mentha pulegium*) Senbecio aureo (*Senecio aureus*) Peta-
 sitam (*Petasites hybridus*) Yohimbe (*Pausinystalia yohimbe*)
 Efedra o Ma Huang (*Ephedra Sinica*)
 Nomeolvides (*Myosotis arvensis*)
 Camedrio (*Teucrium chamaqedrys*) Muérdago (*Phoradendron leucarpum*)
 Hierba cana (*Senecio vulgaris*)
 Eupatorio (*Eupatorium cannabinum*)
 Lúpulo (*Humulus lupulus*)
 Jin Bu Huan (*Licopodium serratum*)
 Efedra de nevada o té mormón (*Ephedra nevadensis*)
 Fitolaca (*Phytolacca americana*)
 Senecio jacobeo (*Senecio Jacoboea*)
 Ruda (*Ruta graveolens*)
 Sasafrán (*Sassafrass albidum*)
 Calvaria (*Scutellaria lateriflora*)

Hierbas con toxicidad demostrada a dosis elevadas

Arándano alpino (*vaccinium vitis-idaea*)
 Cayena (*Capiscum Nahum*)
 Hierbas de mercurio (*Mercuriales annual*) Aspérula (*galium oderata*)
 Schisandra (*Schisandra chinensis*)
 Meliloto (*Melilotus officinalis*)
 Cumaru (*Dypteryx odorata*)
 Flor del espinio (*Epigaea repens*)
 Hamamelis o avellana de bruja (*Hamamelis virginiana*)

Las anfetaminas y su derivado sintético, el éxtasis, pueden producir lesión hepática que va desde hepatitis leve hasta falla hepática fulminante; el daño hepático generalmente se presenta en personas jóvenes (menores de 25 años). El mecanismo de lesión parece ser una combinación de reacción por hipersensibilidad, autoinmunidad e isquemia.

LOS AGENTES TÓXICOS DE ORIGEN INDUSTRIAL

Con el desarrollo de las industrias son cada vez más los compuestos con capacidad tóxica (cuadro 10-3). No se sabe su incidencia real pero afortunadamente es

Cuadro 10-3. Productos industriales, hongos, drogas ilegales

Disolventes	Pesticidas orgánicos y herbicidas		
Acetona	Carbamatos		
Acrinonitrilo	Hexaclorociclohexano		
Anilinas	Monobromoetano		
Benceno	Paraquat		
Cloruro de vinilo	Paratión		
Diclorodifeniltricloroetano (DDT)	Pentaclorofenol		
Dietilenglicol	Tóxicos inorgánicos		
Dimetilformamida			
Dinitrotolueno	Arsénico	Cromo	Níquel
Etilenglicol	Berilio	Fósforo	Selenio
Fenol	Cadmio	Manganeso	Talio
Hexaclorobenceno	Cobre	Mercurio	
Tetracloroetano	Hepatotoxinas de origen vegetal		
Tetracloruro de carbono	<i>Amanita phalloides</i> , verna, virosa		
Tolueno	<i>Cortinarius orellanus</i>		
Tricloroetano	Drogas ilegales		
Triclorometano	Cocaína, éxtasis		
Trinitrotolueno			

poco frecuente. Las manifestaciones clínicas generalmente son graves, con desarrollo de insuficiencia hepática fulminante. Estos compuestos son característicamente tan lipofílicos, que pueden producir lesiones agudas o crónicas. El prototipo es el tetracloruro de carbono que forma radicales triclorometilo y activa la peroxidación lipídica, aumentando el estrés oxidativo. El fenobarbital y el etanol, inductores del sistema microsómico, potencian su toxicidad. El cuadro se manifiesta 24 a 48 h posterior a la exposición con cefalea, confusión, náuseas, vómito y falla hepática fulminante. La intoxicación por productos como hexaclorobenceno, cloruro de metilo y triclorodibenzodioxina causa colestasis. La acción carcinogénica se ejemplifica con la aflatoxina y su relación con el desarrollo de carcinoma hepatocelular mientras que el cloruro de vinilo se asocia a angiosarcomas. Las exposiciones prolongadas llevan a lesiones crónicas (fibrosis y cirrosis), como es el caso de los pesticidas arsenicales y el cloroformo. Se han descrito lesiones vasculares y peliosis hepática con la exposición crónica a cloruro de vinilo. Los hidrocarburos polihalogenados, el ácido triclorofenoxiacético y el paraquat causan toxicidad a varios órganos, siendo la afección neurológica y la falla renal las más frecuentes. De los tóxicos inorgánicos, el arsénico que se encuentra en insecticidas, herbicidas y en el vino contaminado, es el más conocido. La intoxicación crónica con tóxicos inorgánicos ocasiona fibrosis, hipertensión portal, cirrosis y neoplasias hepáticas (angiosarcomas y carcinoma hepatocelular).

La ingestión excesiva de hierro puede ser letal sobretodo en niños. El selenio (que se utiliza como fungicida y en la industria) produce esteatosis microvesicular. La sobredosis de cobre provoca colestasis y necrosis hepatocelular.

REFERENCIAS

1. **Aithal G, Rawlins M, Day C:** Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol* 2000;33:949-952.
2. **Andreu V, Mas A, Bruguera M:** Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 1998;29:394-397.
3. **Berghmaus T, Baron A, Geier A et al.:** Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. *Hepatology* 1999;29:613-614.
4. **Bianchir L:** Liver biopsy in elevated liver functions test? An old question revisited. *J Hepatol* 2001;35:290-294.
5. **Bissell M, Gores G, Laskin D, Hoofnagle J:** Drug-induced liver injury: Mechanisms and test systems. *Hepatology* 2001;33:1009-1013.
6. **Dossing M, Sonne J:** Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance. *Drug Safety* 1993;9:441.
7. **Escher M, Desmeules J, Giostra E et al.:** Drug points: Hepatitis associated with Kava. A herbal remedy for anxiety. *BMJ* 2001;322:139.
8. **Farrell GC:** *Drug-induced liver disease*. Nueva York, Churchill Livingstone, 1994.
9. **Greene SL:** Multiple toxicity from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Am J Emerg Med* 2003;21:121-124.
10. **Kaplowitz N:** Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin Liver Dis* 2002;22:137-144.
11. **Kaplowitz N:** Hepatotoxicity of herbal remedies: Insights into the intricacies of plant-animal warfare and cell death. *Gastroenterol* 1997;113:1408-1412.
12. **Kaplowitz N:** Causality Assessment versus Guilt-by-Association in Drug Hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:308-310.
13. **Krähenbühl S:** Mitochondria: important target for drug toxicity? *J Hepatol* 2001;34:334-336.
14. **Larrey D:** Drug-induced liver disease. *J Hepatol* 2000;32(suppl. 1):77-88.
15. **Lee William:** Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-85.
16. **Lewis JD, Strom BL:** Balancing safety of dietary supplements with free market. *Ann Intern Med* 2002;136:616-618.
17. **Novak D et al.:** Drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19: 203-215.
18. **Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV et al.:** Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Tertiary Care Centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-954.
19. **Rabinovitz M, Van Thiel DH:** Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1696-704.
20. **Schenker S et al.:** Antecedent liver disease and drug toxicity. *J Hepatol* 1999;31:1098-1105.
21. **Schiano TD:** Hepatotoxicity and complementary and alternative medicines. *Clin Liver Dis* 2003;7:453-473.
22. **Schuppan D, Jia J, Brenkhaus, Hahn E:** Herbal Products for Liver Disease: a Therapeutic Challenge for the New Millennium. *Hepatology* 1999;30:1099-1104.
23. **Zimmerman HJ, Maddery WC:** Toxic and drug-induced hepatitis. In: Schiff L, Schiff ER (ed): *Diseases of the liver*. 7th ed., Philadelphia, JB Lippincott, 1993:707-783.

Nefrotoxicidad

Manuel Díaz de León Ponce, Óscar Alejandro Arocha Enzástiga

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la terapia farmacológica se han observado efectos adversos de las distintas sustancias utilizadas en la práctica médica, el riñón uno de los principales protagonistas de la detoxificación del organismo, se ve seriamente afectado por el uso indiscriminado de fármacos que en ciertas situaciones pudieran resultar nocivos para este.

En la actualidad, en los hospitales alrededor del mundo hay una alta incidencia de ingresos en los hospitales debido a fallas renales agudas y crónicas. Un 35% son debidas a nefrotoxicidad inducida por terapia medicamentosa.

Varios estudios han arrojado que la presencia de IRA es más común en la unidad de cuidados intensivos y que esto es debido a una combinación de enfermedades concomitantes, cambios en la hemodinámica intrarrenal que causan isquemia aunado al insulto potencialmente tóxico por los medicamentos suministrados que finalmente causan daño glomerular y tubular que produce un decremento en la presión de filtración glomerular, obstrucción tubular, fuga transtubular del filtrado e inflamación intersticial y una amplia gama de procesos patológicos que interfieren con la función vital que desempeña este órgano y que en ocasiones puede tener como desenlace la pérdida permanente de la función de este y en ocasiones la muerte del individuo.

GENERALIDADES

El riñón recibe un gran aporte del gasto cardiaco; aproximadamente un 25% de este es destinado a este órgano. Este gran aporte sanguíneo aunado a una extensa red capilar lo dotan de una gran superficie endotelial que se encuentra en contacto con las sustancias depositadas en la sangre; esto a nivel del glomérulo renal. Los procesos que lleva a cabo, son también determinantes y explican en gran medida por que este órgano es blanco fácil para los efectos tóxicos de ciertos fármacos; mecanismos como la filtración glomerular, la secreción tubular activa y la reabsorción ocasionan un contacto prolongado con concentraciones mayores de las diversas sustancias presentes en el torrente sanguíneo que otros órganos de la economía. Este daño se puede manifestar de varias formas pero, la manifestación más clara de nefrotoxicidad es la insuficiencia renal aguda que se define como un incremento de la creatinina sanguínea al menos 0.5 mg/dL en 24 horas, para cuantificar el daño renal, los clínicos deberán vigilar la concentración de nitrógeno en urea sanguínea (BUN) y la creatinina en sangre (Cr) que refleja, en cierta forma, el grado de función renal. Aunque la experiencia clínica ha demostrado que la tasa de filtración glomerular puede ser un indicador más fidedigno de la función renal ha caído en desuso por las dificultades que implica su medición, así como, su mayor costo.

Existen diversos mecanismos por los cuales una sustancia, puede producir daño renal que se refleja clínicamente por una insuficiencia renal aguda (IRA). Varios estudios han demostrado que la mayor parte de las lesiones causadas por fármacos se deben a la terapia con aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los medios de contraste, en orden descendente de frecuencia respectivamente. El daño producido por estas sustancias puede ser por toxicidad directa a las células tubulares renales o endoteliales de los glomérulos, a alteraciones fisiológicas que ocasionen obstrucción o isquemia prolongada del riñón, o a que potencialmente puedan despertar respuestas inmunes potentes que ocasionen inflamación aguda o crónica en el tejido renal y sus diversos componentes o daño en el glomérulo por deposito de inmunocomplejos con la consecuente disminución de la función renal que conlleva a complicaciones muy serias para la calidad de vida y la salud del paciente.

PATOGENIA

Generalmente una sustancias puede causar daño renal por uno o muchos de los mecanismos antes mencionados (cuadro 11-1), para fines didácticos, podemos separar estos mecanismos en tres: prerenales, renales y posrenales. Según se ha observado en una amplia gama de pacientes.

Cuadro 11-1. Fármacos asociados con nefrotoxicidad aguda y crónica

Patofisiología	Fármaco	Manifestaciones clínicas
Insuficiencia renal aguda		
Insuficiencia prerrenal Debida a una disminución en la perfusión renal	Diuréticos, AINE, IECA, ciclosporina agentes de radiocontraste, interleucina-2, tacrolimo	FENA <1%, Uosm >500, sedimento urinario benigno
Lesión renal		
Lesión tubular aguda debida a lesión directa	Aminoglucósidos, anfotericina, cisplatino carbamazepina, tacrolimo, pentamidina, foscarnet, quinolonas, ifosfamida	FENA >2%, Uosm <350, el sedimento urinario muestra células epiteliales
Vía rhabdomiólisis	Lovastatina, etanol, cocaína, codeína, benzodiazepinas	CPK elevada y datos de NTA
Hemólisis	Quinidina, sulfonamidas, hidralazina, triamtereno, nitrofurantoína	Ictericia
Nefritis intersticial aguda mediada inmunológicamente	Penicilinas, rifampicina, sulfonamidas, tiacidas, cimetidina, fenitoína, alopurinol, cefalosporinas, arabinosido de citocina, furosemida, interferon, AINE, ciprofloxacina	Fiebre, rash, eosinofilia pyuria, cilindros de leucocitos, eosinofilia, proteinuria/rango nefrótico
Daño vascular endotelial	Ciclosporina, mitomicina C, cocaína, tacrolimo, estrógenos conjugados, quinina, 5-fluorouracilo	Fiebre, anemia microangiopática
Glomerulopatía mediada inmunológicamente	Oro, penicilamina, captopril, AINE, mercurio	Edema, moderada a severa proteinuria, eritrocituria
Posrenal		
Obstrucción intratubular por precipitación del medicamento	Aciclovir, metotrexate, sulfonamidas	Sedimento urinario benigno o parecido al de la NTA
Obstrucción ureteral debido a fibrosis retroperitoneal	Metilsergida, hidralazina, metildopa, pindolol, atenolol, ergotamina, dihidroergotamina	Ultrasonido revela hidronefrosis
Insuficiencia renal crónica		
Fibrosis intersticial medular con o sin necrosis papilar	Fenacetina, AINE, acetaminofen, aspirina, ciclosporin, FK-506, litio	Historia de consumo por largos periodos de tiempo

AINE = antiinflamatorios no esteroideos; FENA = fracción de excreción de sodio; Uosm = osmolaridad urinaria; CPK = creatin fosfocinasa; NTA = necrosis tubular aguda.

Mecanismos prerrenales

Por mencionar un ejemplo, los diuréticos, solos o combinados ocasionan una depleción de volumen sanguíneo con la consecuente retención de productos nitrogenados por la lógica disminución de la filtración glomerular, esto es más común

de lo que se piensa, solo que el médico no detecta clínicamente la discreta elevación de los productos nitrogenados.

En los estados de depleción de volumen o de riego sanguíneo renal inefectivo originado por diversas circunstancias; vasoconstricción renal severa, falla cardíaca, pérdidas sanguíneas importantes; solo por mencionar algunas, se ponen en práctica diversos mecanismos fisiológicos para mantener una adecuada tasa de filtración glomerular y una adecuada función renal; cuando esta regulación intrínseca se ve afectada por fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) que impiden la formación de angiotensina II, péptido que actúa como vasoconstrictor de la arteriola eferente para mantener una tasa de filtración glomerular efectiva, se pierde la capacidad para regular el flujo sanguíneo renal tan importante para la función de este y por ende se presentará una disminución y daño en la función y estructura renal respectivamente.

Podemos citar otro mecanismo, como lo es la liberación de sustancias vasopresoras (catecolaminas, hormona antidiurética [HAD]) al existir una baja perfusión renal, éstas tienen como misión mantener una presión sanguínea renal efectiva ocasionando vasoconstricción de las arterias renales y sistémicas. La secreción consecuente de prostaglandinas contrarresta el efecto vasoconstrictor de estas sustancias presoras mencionadas anteriormente. Ocasionando vasodilatación de las arteriolas renales, por esto, la administración de AINEs es perjudicial en estos estados, al viciar este mecanismo fisiológico ya que inhibe la producción de prostaglandinas. El manitol administrado a dosis mayores de 300 g, así como la ciclosporina produce una vasoconstricción severa, que causa constricción de las arteriolas aferente y eferente que produce una caída en la tasa de filtración glomerular.

También los fármacos que provocan desequilibrios hidroelectrolíticos y hemólisis severas han demostrado tener potencial nefrotóxico (cuadro 11-2).

Mecanismos renales

Entre los mecanismos renales que se han observado con el uso de medicamentos como la ciclosporina, los anticonceptivos estrogénicos y la mitomicina C, en varios pacientes.

El daño tubular y la necrosis tubular aguda es la causa más común de IRA de causa renal y es provocada por productos nefrotóxicos que producen alteraciones

Cuadro 11-2. Drogas que causan IRA de origen prerrenal

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
Ciclosporina
Agentes de radiocontraste

como: cambios enzimáticos que impiden la formación de ATP o que se lleven a cabo reacciones esenciales para el buen funcionamiento celular, degeneración celular y cambios en su morfología normal, trastornos ácido-base que ocasionen daño a las células, así como estados hiperosmolares que causan edema y lisis celular, vasoconstricción severa que causa isquemia tubular como la observada en pacientes a los que se les administran medios de contraste, alteraciones en el flujo iónico, alteraciones en la polaridad celular, sus moléculas de adhesión y, por último, la alteración de la síntesis de la matriz extracelular. Agentes nefrotóxicos directos como los aminoglucósidos son tóxicos *per se* para las células tubulares renales, estos y otros fármacos (cuadro 11-3) producen una necrosis tubular que provoca una pérdida de la función renal ya sea de forma aguda o crónica. Histopatológicamente esto se caracteriza por descamación de las células epiteliales renales y el aumento en la presión intratubular por acúmulo de detritus celulares que disminuye aún más la filtración glomerular, esto se refleja por la presencia de numerosos moldes finos o granulados de color café al centrifugar las muestras de sedimento urinario. También los medicamentos que producen hemólisis y rhabdomiólisis producen daño tubular indirecto por la pigmenturia que provocan (hemoglobinuria, mioglobinuria) pérdida renal de potasio y magnesio se han observado en pacientes que reciben quimioterapia, que se acompaña de necrosis tubular aguda en los hallazgos de autopsia, fármacos quimioterapéuticos como el cisplatino, vincristina, metotrexate entre otros deben ser utilizados con cuidado por sus efectos tóxicos directos, descritos anteriormente, sobre los túbulos renales.

De cualquier forma para evitar la pérdida de la función tubular renal debe de discontinuarse la administración de cualquier fármaco potencialmente nefrotóxico a la presentación temprana de datos de laboratorio que documenten disfunción renal, ya que estos daños son generalmente reversibles en sus primeras etapas y conllevan a una recuperación total cuando se instauran las medidas pertinentes. Se ha demostrado que pacientes con una enfermedad renal previa, con un volumen intravascular disminuido, diabéticos, o aquellos con edad avanzada o administración concomitante de dos o más medicamentos nefrotóxicos son más susceptibles a desarrollar daño renal, así que estos pacientes deben de ser monitoreados de forma minuciosa y continua.

Cuadro 11-3. Necrosis tubular aguda

Aminoglucósidos
Medios de contraste
Agentes quimioterapéuticos
Hemoglobinuria (hemólisis)
Mioglobinuria (rhabdomiólisis)

Un largo número de medicamentos, incluso algunas mencionadas anteriormente pueden causar inflamación intersticial renal aguda o crónica, a manera de prueba se ha demostrado la presencia de nefritis intersticiales alérgicas que se caracterizan por: eosinofilia en 30% de los pacientes, fiebre, rash, artralgias, proteinúria severa o moderada, hematuria, piuria y eosinofilia. Estudios demuestran que esta nefritis se encuentra más comúnmente asociada al uso de antibióticos β -lactámicos. Algunos, entre muchos otros, de los fármacos que producen nefritis intersticial son la fenitoina, tiazidas, alopurinol, furosemida, ranitidina, rifampicina, interferón y los AINEs. esto es de importancia ya que muchos de estos se utilizan ampliamente en la práctica médica.

Otras formas de nefritis se caracterizan por un intenso infiltrado inflamatorio basado en linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas, el médico no debe dudar en realizar una biopsia renal en pacientes con función renal deteriorada y antecedente de consumo prolongado de estas sustancias, con el objetivo de minimizar el daño renal en la medida de lo posible los esteroides a dosis adecuadas provocan una recuperación con menos secuelas al discontinuar el medicamento causante de la reacción inflamatoria, esto confirma la base inmune de esta nefritis. Lógicamente la consecuencia de esta inflamación es la producción de tejido cicatrizal y necrosis del parenquima renal.

Medicaciones como la ciclosporina y FK-506 pueden provocar fibrosis intersticial crónica en tiras y colapso tubular. El litio ha demostrado causar fibrosis intersticial en pacientes con un tratamiento de varios años y diabetes insípida nefrótica, por alteración del AMPc y decremento de la sensibilidad en el túbulo colector a la HAD.

Mecanismos posrenales

Se centran principalmente en la precipitación de medicamentos con la formación de cristales que ocluyen la luz de los sistemas caliciales y uréteres o en aquellos que ocasionan una fibrosis retroperitoneal que causa obstrucción de las vías urinarias, en pacientes tratados con trimetoprim con sulfametoxazol, aciclovir y medicamentos antimigrañosos como la ergotamina y la metilsergida se documentaron hidronefrosis causadas por obstrucción.

Existen pruebas de la toxicidad directa que tiene estos compuestos sobre las células tubulares con lo que causan necrosis tubular aguda. Es bien sabido que la dosis de los aminoglucósidos se debe de ajustar en los pacientes con insuficiencia renal y se debe de mantener un adecuado estado de hidratación. En varios estudios se ha llegado a la conclusión que los factores de riesgo para el desarrollo de una nefropatía inducida por aminoglucósidos son: Duración de la terapia (más de cinco días es presencia de otros factores y siete días en condiciones normales),

isquemia renal concomitante, dosis, frecuencia (más de una dosis diaria), depleción de volumen, sepsis, administración concurrentes de nefrotoxinas, enfermedad hepática, daño renal preexistente y edad avanzada.

Los aminoglucósidos se encuentran más concentrados en la corteza renal, aproximadamente 100 veces más que en la sangre ya que al ser bases orgánicas y poseer grupos amino catiónicos se reabsorben en la porción proximal de los túbulos renales. Esto está confirmado por los hallazgos clínicos de toxicidad con los diversos tipos de aminoglucósidos, entre más grupos amino catiónicos tenga el fármaco más tóxico resulta ser, como ejemplo de lo anterior, tenemos que la neomicina, aminoglucósido que cuenta con el mayor número de grupos amino y que clínicamente resulta ser el más tóxico, por lo cual podemos inferir que la toxicidad es dependiente de la concentración que se alcance en el riñón. En conclusión, los aminoglucósidos son reabsorbidos en el túbulo proximal por un sistema de alta capacidad, esto junto con su larga vida media en los tejidos provocan una concentración muy elevada sobre todo en el riñón. Por consecuencia el daño renal puede persistir por varios días aún discontinuado el medicamento (cuadro 11-4).

FÁRMACOS NEFROTOXICOS

Anfotericina B

Este antibiótico polieno ha sido utilizado durante 30 años y ha demostrado ser uno de los más efectivos en contra de las infecciones micóticas, como efecto secundario muestra una común incidencia de nefrotoxicidad por vasoconstricción intensa así como acidosis tubular distal con dosis de 2 a 3 g/día y con dosis más alta se ha documentado necrosis tubular aguda en un 80% de los pacientes tratados. Stanford y cols., demostró que cuatro de siete pacientes estudiados tratados con

Cuadro 11-4. Régimen sugerido de una sola dosis diaria de gentamicina o tobramicina en relación con la función renal en pacientes

Dosis reducida		Intervalo de aumento	
Depuración estimada de creatinina (mL/min)	Dosis sugerida para 24 horas	Depuración estimada de creatinina (mL/min)	Intervalo sugerido de dosificación (utilizando una dosis de 7 mg/kg corregida)
50-80	3.25 mg/kg	40-59	36 horas
30-50	2.5 mg/kg	20-39	48 horas
< 30	2 mg/kg	< 20	Redosificar para alcanzar 1 mg/L

Modificado de: Data from Nicolau D, Freeman PJ, Weverling G, DeBlok K *et al.*: Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2494.

anfotericina B tuvieron acidosis metabólica compensada, así como otros estudios documentaron una incompetencia para reducir el pH urinario y aumentar la excreción de hidrogeniones en la orina después de una carga de ácido, aunque solo unos pocos mostraron un depleción de bicarbonato sérico (menor que 20 mg/mL). En el estudio realizado por Paterson se demostró que dosis menores de 1 g no provocaban defectos en la acidificación de la orina, en cambio dosis mayores de 1 g.

Entre otros efectos secundarios esta la pérdida de la capacidad para concentrar la orina y la poliuria acompañada de hipocaliemia por pérdida urinaria de este ion, esta falla en la concentración es resistente al tratamiento con hormona anti-diurética, esto en estudios en ratas ha sido explicado por el aumento de la permeabilidad del túbulo colector cortical a la urea lo que afecta el mecanismo de contracorriente, que origina defectos en la concentración de la orina.

A nivel celular el mecanismo de acción de la anfotericina es unirse a los lípidos de la membrana celular en las células fúngicas causando poros y salida del contenido protoplasmático, este medicamento cuenta también con cierta afinidad por el colesterol lípido principal de membrana en los mamíferos, estos descubrimientos pueden justificar los hallazgos clínicos descritos anteriormente, que son datos característicos de degeneración tubular distal y nefrocalcinosis.

En estudios realizados después de la introducción de la anfotericina B se demostró que causaba un decremento en la filtración glomerular con aumento en la creatinina sérica.

Las nuevas preparaciones con lisosomas muestran un menor riesgo de toxicidad, esta toxicidad resulta de vasoconstricción y daño tubular directo, el mecanismo causante de vasoconstricción todavía no es bien conocido pero se cree que es causado por un desequilibrio en el mecanismo de flujo iónico y otros sistemas (adrenérgico, renina-angiotensina).

Llanos y cols., demostró que hidratando al paciente con un litro de solución salina fisiológica antes de la administración del medicamento disminuía la incidencia de nefrotoxicidad, esto se cree que es debido a la secreción de péptido natriurético auricular. Por lo general el daño renal revierte una vez que es discontinuado el tratamiento, aunque si el tratamiento se vuelve a instituir se volverán a presentar las evidencias de nefrotoxicidad.

Antiinflamatorios no esteroideos

El uso prolongado de AINEs, especialmente en combinación puede llevar a una nefritis intersticial crónica, necrosis papilar e insuficiencia renal crónica (IRC). A este fenómeno es debido de 1 a 3% de todas las IRC en EUA.⁴ Las biopsias renales han documentado que el daño primario ocurre en la médula renal con necrosis en parches en el asa de Henle y en el intersticio medular. También se

documentó atrofia tubular y fibrosis intersticial, así como escasas células inflamatorias mononucleares.

La alteración de la circulación medular producida por la inhibición de las prostaglandinas produce isquemia medular que progresa lentamente hasta causar daños irreversibles, de forma concomitante la peroxidación de lípidos causa daño tisular, estos metabolitos lipídicos tóxicos se concentran sobre todo en la médula y en la punta de la papila renal. La glomerulopatía inducida por AINEs, es causada por los leucotrienos secretados por los leucocitos que abundan en el intersticio renal, en una serie de pacientes tratados con AINEs se demostró que el aumento del catabolismo del ácido araquidónico aumenta la producción de leucotrienos y la consecuente inflamación glomerular.

Característicamente los pacientes con esta afección son mujeres en la edad media que toman grandes dosis de AINEs combinados (consumo de 2 a 3 kg por año) de forma prolongada. El daño crónico origina riñones hipotróficos en 65% de los casos y de 25 a 40% de los pacientes poseen necrosis papilar demostrable en la pielografía intravenosa.

Solución gradual en la mayoría de los pacientes. La disminución discreta y transitoria en la tasa de filtración glomerular se observa en todos los pacientes a los que se les administra medios de contraste, entre estos la incidencia de IRA causada por medios de contraste es casi nula, pero los pacientes con deterioro de la función renal (nivel basal de Cr de 1.5 mg/dL), hipovolémicos, con enfermedad cardíaca congestiva, nefropatía diabética (4 a 5 mg/dL de creatinina), ancianos y aquellos a los que se les administra fuertes dosis de medio de contraste. Su administración con AINEs e IECAs y pacientes con mieloma múltiple muestran una elevación sustancial del riesgo de hasta 50% y más de todas las administraciones a pacientes con una a más de las situaciones descritas anteriormente; por ejemplo, con cuatro factores el riesgo aumenta hasta el 100%.

El mecanismo de patogenia esta relacionado con vasoconstricción por alteración con la producción de óxido nítrico, endotelinas y prostaglandinas, así como la formación de metabolitos reactivos del oxígeno.

Existe una buena recuperación de la función renal, aunque 30% tiene cierto grado de daño residual. En el estudio realizado por Levy y cols., se demostró que la mortalidad aumenta en 27% en pacientes que desarrollan nefropatía por medio de contraste. El tratamiento consiste en la administración en pacientes con factores de riesgo un medio de contraste no-iónico y de baja osmolaridad, una adecuada hidratación antes de la administración del medio de contraste, las dosis bajas de dopamina en dosis "renales" 2.5 µg/kg/minuto una hora antes del estudio y por 12 horas después de concluido este, no debe utilizarse en pacientes diabéticos y teofilina < 5 µg/kg y la administración de acetilcisteína 600 mg en 2 dosis, 12 horas antes de llevar a cabo el procedimiento.

Drogas inmunosupresoras

Los inhibidores de la calcineurina ciclosporina (CsA) y tacrolimo (FK506) utilizados en pacientes trasplantados así como los que padecen enfermedades autoinmunes, muestran una limitación de la eficacia dependiente de la dosis que puede repercutir en la supervivencia del injerto, ya sean, por dosis insuficiente que no cause una inmunosupresión adecuada o por efectos tóxicos del medicamento sobre el riñón nativo o injertado. Estos medicamentos inhiben la activación de la célula T, formando complejos con las inmunofilinas que inhiben la calcineurina, trascendente para la activación de la célula T por medio de la interleucina-2. Se ha estudiado profundamente las acciones nefrotóxicas de los inmunosupresores, declarando a la ciclosporina más nefrotóxica que el tacrolimo, la disfunción renal es común en los pacientes tratados con ciclosporina (CsA), esto no todas las veces es debido a rechazo del injerto por que también se presenta en pacientes con riñones sanos pero con un trasplante de otro órgano, en un grupo de estudio al retirársele la ciclosporina a los pacientes hubo un incremento en el riego sanguíneo renal del 30%. La CsA causa una nefropatía aguda (14.3% aún en dosis bajas) originada por reducción del flujo renal y vasoconstricción de la arteriola aferente con la consecuente disminución de la tasa de filtración glomerular, la nefrotoxicidad crónica está caracterizada por una fibrosis intersticial irreversible que conduce a una enfermedad renal terminal.

Es importante distinguir los efectos nefrotóxicos de la CsA de los causados por el rechazo del huésped al injerto, la toxicidad por CsA se caracteriza por lesiones de la arteriola aferente con depósitos de proteínas focales o circulares en la túnica media, en pacientes con aumentos de 80 mmol/L desde los valores basales deben de ser investigados por una biopsia. También en 105 pacientes con cirugía cardíaca que recibieron CsA se volvieron dependientes de diálisis. En 67% de las biopsias de 169 pacientes que tomaron CsA se tuvo evidencia de cambios morfológicos sugestivos de nefropatía crónica. En total en el 6% de los pacientes trasplantados renales, la disfunción crónica del implante es debida a la ingestión de CsA.

El tratamiento esta orientado a utilizar diferentes fármacos como el SIROLIMO y el micofenolato mofetilo, en regímenes combinados con dosis menores de CsA, estas asociaciones han demostrado tener efectos sinérgicos y fármacos como antagonistas de los canales de calcio lacidipino e isradipino pueden evitar la vasoconstricción y por consiguiente el daño producido por la vasoconstricción.

CONCLUSIONES

Seria una tarea enorme describir todos los medicamentos que potencialmente pueden ser nefrotóxicos. El médico debe de tener presente la función renal por

medio de las pruebas de funcionamiento renal directas e indirectas, si esta se ve comprometida, debemos recordar que en etapas tempranas los daños producidos por los fármacos son generalmente reversibles.

Se deben aplicar medidas que garanticen un adecuado aporte sanguíneo al riñón:

- Dopamina a dosis renales.
- Mantener una buena hidratación.
- Evitar fármacos que impidan la regulación de la circulación sanguínea renal.
- Los diuréticos deben ser administrados cuidadosamente, valorando la relación riesgo-beneficio.

Se debe de suspender de inmediato el fármaco causante del daño renal y buscar una alternativa terapéutica.

Prevención de la nefrotoxicidad administrando de forma adecuada y racional, medicamentos nefrotóxicos, una vez conocidos sus mecanismos patogénicos y sus manifestaciones clínicas.

REFERENCIAS

1. **Lamaire N, Vanholder R:** Pathophysiologic Features and prevention of human and experimental Acute Tubular Necrosis. *Intensive care nephrology* supl. 2001;12:20-32.
2. **Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ:** Acute renal failure in intensive care units: Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: A prospective, multi-center study: French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996;24:192-198.
3. **Mindell JA:** – a practical approach to acute renal failure. *Med Clin North Am* 1997; 81(3):731-748.
4. **Choudhury D:** Drug induced nephrotoxicity. *Med Clin North Am* 1997;81(3):705-717.
5. **Nolan CR:** Hospital-acquired acute renal failure- *J Am Soc Nephrol* 1998;9(4):710-718.
6. **Thadani R, Pascual M, Bonventre JV:** Acute renal failure. *N Engl J Med* 1998;334: 1448-1453.
7. **Swan SK, Bennett WM:** Nephrotoxic acute renal failure. En: Lazarus JM, Brenner BM (eds): *Acute Renal Failure*. Nueva York, Churchill-Livingstone, 1993
8. **Kelly CJ, Neilson EG:** Tubulointerstitial diseases. En: Brenner BM (ed): *The Kidney*, ed 5. Philadelphia, WB Saunders, 1996.
9. **Kaufman J, Dhakal M, Patel B et al.:** Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991;17:191-198.
10. **Ali BH:** Gentamicin nephrotoxicity in humans and animals: Some recent research. *Gen Pharmacol* 1995;26:1477-1487.
11. **Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ et al.:** Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993;341:335-339.
12. **Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J:** Amphotericin B nephrotoxicity: The adverse consequences of altered membrane properties. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:154.
13. **Mathew TH:** Drug induced renal disease: *Med J AUS* 1992;156:724-728.
14. **Murphy S, Barrett JB, Parfrey P:** Contrast nephropathy: *J Am Soc Nephrol* 2000;11(1): 177-182.

Neurotoxicidad

Angélica Carvajal Ramírez

La revolución industrial incrementó el número de químicos neurotóxicos que afectan al sistema nervioso central y periférico. La epidemiología de la neurotoxicidad varía también según los distintos grupos de edad; en los niños, las más frecuentes son secundarias a picaduras de alacrán; en los adolescentes, las intoxicaciones por drogas y alcohol, y en los adultos, por gases tóxicos, medicamentos y plaguicidas.

CLASIFICACIÓN DEL DAÑO NEUROTÓXICO

El daño neurotóxico se clasifica según el tipo de lesión (figura 12-1). Ciertos tóxicos son específicos para neuronas, o a veces para un grupo particular de neuronas, lo que da como resultado su lesión o, cuando la intoxicación es suficientemente grave, su muerte. La pérdida de la neurona es irreversible e incluye degeneración de todas sus extensiones citoplásmicas, dendritas, axones y de la vaina de mielina del axón ejemplos de neurotoxinas (cuadro 12-1). La lesión inicial de neuronas va seguida de necrosis. Estos agentes tienden a presentar acción difusa. La expresión de estos fenómenos celulares a menudo es una encefalopatía difusa, con disfunciones globales.

Axonopatías

En estos trastornos, el sitio primario de toxicidad es el axón, el cual presenta degeneración, y con él, la mielina que lo circunda; aun así, el cuerpo celular de la neurona permanece intacto.

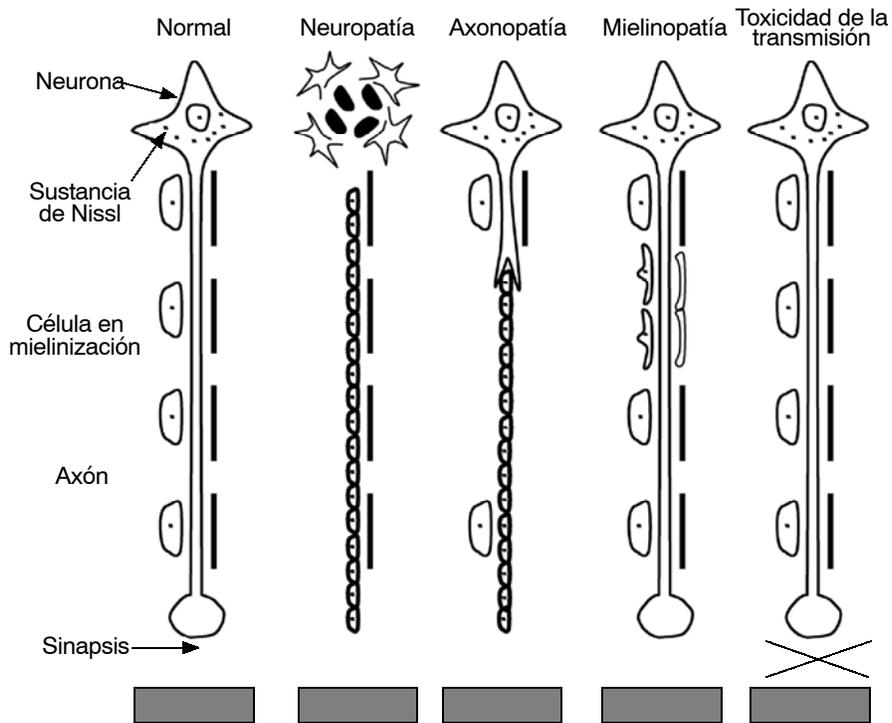


Figura 12-1. Clasificación del daño neurotóxico.

Hay una diferencia crítica en la importancia de la degeneración axónica en el sistema nervioso central en comparación con la que se observa en el sistema nervioso periférico: en este último puede haber recuperación parcial o completa; en cambio, en el sistema nervioso central la lesión es irreversible.

Ocasionan degeneración axónica que se presenta clínicamente con neuropatía sensitiva los siguientes: acrilamida, cloroquina, colchicina, dapsona, disulfiram, óxido de etileno, hexanos, hidralazina, isoniazida, litio, metronidazol, nitrofurantoína, organofosforados, sales de oro, piretroides, platino, taxol, trocloretileno y vincristina.

Mielinopatías

Hay tóxicos que producen la separación de las láminas de la mielina, lo que se denomina edema intramiélico, y pérdida selectiva de la mielina, que ocasiona desmielinización.

Cuadro 12-1. Neurotoxinas

Medicamentos	Antirretrovirales, cloramfenicol, cisplatino, dapsona etambutol, etionamida, oro, hidralacina, isoniácida, metronidazol, nitrofurantoína, penicilamina, difenilhidantoína, piridoxina, vincristina y vinblastina
Metales	Arsénico, plomo, mercurio, talio
Drogas	Alcohol, inhalación de cemento (hexacarbonos), oxidonitros Cocaína, anfetaminas, marihuana, LSD
Toxinas industriales	Acilamida, disulfuro de carbono, cianuro, ácido diclorofenoxiacético, óxido de etileno hexacarbonos (n-hexano), inhalador de cemento, solventes, pegamentos, thinner, ésteres organofosforados, bifenilos policlorados, teraclorobifenilo, tricloroetileno
Plantas	Karsnkia humboldtiana

La mielina proporciona el aislamiento eléctrico de procesos neuronales; su falta ocasiona lentificación de la conducción, así como conducción aberrante de impulsos entre proceso adyacentes, la llamada transmisión efáptica. El tóxico relacionado con más frecuencia con esta patología es el alcohol.

TOXICIDAD RELACIONADA CON LA NEUROTRANSMISIÓN

Una amplia variedad de toxinas, así como fármacos sintéticos, interactúan con mecanismos específicos de comunicación intercelular.

Este grupo de compuestos puede interrumpir la transmisión de impulsos, bloquear la comunicación transináptica, acentuarla o interferir con los sistemas de segundo mensajero. En general, los efectos agudos de estos compuestos se relacionan de manera directa con la concentración del compuesto en el sitio activo, que tiene una relación directa con las cifras sanguíneas del fármaco. La similitud estructural de muchos compuestos con acciones semejantes ha conducido al reconocimiento de categorías específicas; por ejemplo, los compuestos que imitan el proceso de neurotransmisión del sistema nervioso simpático, denominados simpaticomiméticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE NEUROTOXICIDAD

Son variadas y se pueden clasificar por el daño selectivo al sistema nervioso central (alteraciones de las funciones mentales superiores: estado de coma, delirio) y crisis convulsivas, así como el daño al sistema nervioso periférico: neuropatías, síndromes extrapiramidales, mielopatías disautonomías (cuadro 12-2).

Cuadro 12-2. Neurotoxicidad

Manifestaciones clínicas	Tóxicos
Parkinson	Captopril, clorpromazina, clozapina, droperidol, etanol, difenilhidantoína, haloperidol, insecticidas organofosforados, litio, metoclopramida, monóxido de carbono, perfenazina, tioridazina
Corea	Anfetaminas, amantadina, anticolinérgicos, anticonceptivos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, butirofenonas, carbamacepina, cocaína, corticosteroides, litio, manganeso, metilfenidato, opioides, teofilina, talio, tolueno
Mioclonias multifocales	Antidepresivos tricíclicos, etanol, levodopa, mercurio, sedantes hipnóticos
Fasciculaciones	Anfetaminas, anticolinérgicos, insecticidas organofosforados, litio, veneno de alacrán, pez globo, viuda negra
Coma tóxico	Alcohol, anticonvulsivantes, benzodiazepinas, fenotiazinas opioides, drogas

Coma tóxico

Por lo general, los tóxicos depresores del sistema nervioso central afectan la función vestibular y cerebelosa, dando lugar a pródromos como disartria, ataxia y nistagmo, que progresan a estupor y coma que, al profundizarse, se asocia con hipotensión arterial; depresión respiratoria con hipoventilación alveolar, hipoxemia e hipercapnia, que alteran los mecanismos voluntarios de la deglución y predisponen a la aspiración del contenido gástrico; neumonía por broncoaspiración, infección. La depresión respiratoria lleva rápidamente al paro y a la necesidad de utilizar asistencia respiratoria mecánica. Existe flacidez motora por disminución del tono muscular en los cuatro miembros, y disminución o ausencia de los reflejos miotáticos. Los signos focales motores, como hemiparesias o hemiplejías, son excepcionales, y en caso de hallarse presentes, debe sospecharse de la existencia de patología estructural asociada, como hematoma subdural, extradural, hemorragia subaracnoidea, abscesos o infartos. Estas situaciones clínicas suelen tener un efecto deletéreo mayor que la sustancia tóxica. Los reflejos oculocefálicos y oculo-vestibulares del tronco cerebral están ausentes en relación con la profundidad del cuadro, y el único dato confiable del deterioro tóxico es la presencia de reflejos fotomotores, a excepción de aquellos casos en que la demora terapéutica haya dado lugar a severo daño secundario a hipoxia.

Las fenotiazinas y los antidepresivos tricíclicos con acción sedante y efecto anticolinérgico provocan deterioro del nivel de alerta con pupilas que tienden a la midriasis, pero con efecto fotomotor lento o ausente.

Los derivados opiáceos, como la morfina, también deprimen la respiración, con hipotermia y bradicardia. Las pupilas son puntiformes, con reacción intensa a la luz.

El alcohol provoca estupor y coma. La cara está enrojecida, hay taquicardia e hipotensión por efecto vasodilatador. Las pupilas se encuentran dilatadas, pero con reflejo fotomotor presente, aunque lento.

Es frecuente la asociación con agentes depresores del sistema nervioso central junto con otros de acción estimulante o la combinación de grandes cantidades de alcohol.

El aliento alcohólico es característico; siempre se debe sospechar de la existencia de lesiones estructurales como el hematoma subdural, pues son frecuentes las caídas por la ataxia. La hipotermia es frecuente en los pacientes hallados en la vía pública.

Diagnóstico diferencial

En estos casos es importante descartar: enfermedad vascular cerebral, metabólica, psiquiátrica, así como traumatismos de cráneo y raquimedulares.

Delirio

Este cuadro clínico se caracteriza por agitación psicomotriz, alucinaciones auditivas o visuales, temblor grueso rápido. Las respuestas verbales, cuando se obtienen, no permiten estudios mentales más detallados, pues predomina la distracción. Algunos pacientes se muestran silenciosamente perplejos, preocupados e incapaces de concentrarse; otros actúan de manera hipervigilante y se distraen con facilidad, deshilachan las ropas de la cama; algunos pierden el contacto con el ambiente, se tornan absortos y los atemorizan las alucinaciones, las cuales pueden ser visuales, auditivas y táctiles. Las etiologías más frecuentes son la drogadicción y los síndromes de abstinencia, y deberán descartarse otras causas, como infecciones SNC.

En general, las características del delirio tóxico son: inicio agudo, falta de atención, pensamiento desorganizado, alteraciones en la memoria, desorientación, alteraciones del ciclo sueño y vigilia, temblor, asterixis bilaterales, mioclonus multifocal.

El diagnóstico diferencial deberá realizarse con síndromes de abstinencia.

Crisis convulsivas

Las convulsiones tónico-clónicas pueden ser secundarias a descarga catecolaminérgica y provocar lesiones estructurales, por hipertensión arterial grave, y ocasionar hemorragia subaracnoidea y hematomas lobares, capsulares, talámicos, intraparenquimatosos. Puede haber además edema agudo pulmonar e insuficiencia renal por rabdomiólisis. Las anfetaminas y la cocaína provocan cuadros similares.

Las formas generalizadas pueden reiterarse en forma persistente sin recuperación del nivel de conciencia, lo que condiciona un estatus epiléptico. La intensa actividad muscular ocasiona acidosis láctica.

Síndromes extrapiramidales

Se manifiestan como movimientos anormales. Los movimientos involuntarios pueden ser agudos, como la distonía, la acatisia y el parkinsonismo, y crónicos, como la discinesia, la distonía y la acatisia tardías, los mioclonus, los temblores y los tics. La mayoría de los fármacos que provocan movimientos involuntarios son los neurolépticos, un grupo de fármacos que bloquean la transmisión dopaminérgica; la mayoría de ellos se utilizan como antipsicóticos, pero otros se utilizan para problemas gastrointestinales banales, ejemplo metoclorpramida.

Los cuadros agudos se presentan con rapidez luego de la administración del fármaco: en las primeras horas en las distonías agudas y la acatisia, y en los primeros 90 días en los parkinsonismos. En todos los casos el fenómeno es reversible.

Distonías

Existen tres tipos de distonías: agudas, crónicas y paroxísticas. Las distonías agudas se presentan en las primeras horas de la administración de un neuroléptico; al cambiarlo por otro, o al aumentar la dosis, son autolimitadas, y responden a la aplicación de un anticolinérgico o de la benzodiazepina.

Acatisia

Es una necesidad de movimiento prácticamente continuo, sin posibilidad de mantenerse quieto. La forma aguda se presenta en las primeras horas de tratamiento con neurolépticos y es autolimitada, mientras que la crónica o tardía tiende a ser persistente.

Parkinsonismo

El parkinsonismo inducido por fármacos se presenta, en la mayoría de los casos, en los primeros tres meses de tratamiento, y a partir de ellos suele estabilizarse e incluso mejorar aunque se suspendan los neurolépticos. El tratamiento ideal es la suspensión del medicamento que ocasionó el cuadro; en caso de que esto no sea posible, se intentará cambiar el neuroléptico por otro que no cause estos efectos indeseables, como clozapina, olanzapina o quetiapina. En último caso se indicarán anticolinérgicos.

Corea

Se describen como coreicos aquellos movimientos involuntarios anormales que se caracterizan por ser breves, bruscos, distales sin un propósito definido; se superponen a un movimiento voluntario y son más rápidos que los movimientos distónicos o atetoides.

La corea puede afectar a grandes grupos musculares (corea generalizada), pequeños segmentos corporales (coreas focales: lengua, mano) o ser asimétrica (hemicoorea).

Temblor bilateral

El temblor es de fino a grueso, irregular, con una frecuencia de 8 a 10 por seg, afecta más las porciones distales que las proximales. La intensidad del temblor grueso puede ser tan intensa que sacuda la cama.

Asterixis

Se evoca mejor con los brazos extendidos; en los pacientes con enfermedad estructural es unilateral.

Mioclonus multifocal

Consciente en sacudidas gruesas y arrítmicas súbitas, y sin ningún patrón que afecte a grupos musculares en reposo.

Ataxia bilateral y simétrica

Estos cuadros obligan a descartar intoxicación aguda por alcohol, tolueno, bismuto, gasolina, metilmercurio, anticonvulsivantes, barbitúricos y litio. Su presentación es aguda. En general, las manifestación ceden al suspenderse el agente agresor.

Neuropatía

Es secundaria a una gran variedad de agentes ambientales, industriales y farmacéuticos; puede ocasionar enfermedad de los nervios periféricos. La mayoría de las neurotoxinas ocasionan degeneración axonal distal. Clínicamente se manifiesta por pérdida sensorial de predominio distal, pérdida de los reflejos tendinosos de los tobillos, debilidad muscular distal. Si la exposición continúa, los síntomas pueden progresar en sentido proximal, incluso después de retirar el agente causal. Las personas con enfermedad neuronal previa pueden presentar una susceptibilidad inusual a las neurotoxinas.

Mielopatías

Son secundarias a una gran variedad de agentes que incluyen tóxicos industriales, anestésicos espinales, agentes de contraste angiográficos o mielográficos. Los mecanismos involucrados son diversos: desde una acción tóxica directa sobre las células nerviosas hasta el vasoespasmo. El metrotexato intratecal puede provocar una mielopatía permanente o transitoria, así como la heroína intravenosa.

NEUROTOXINAS FRECUENTES

Drogas

Alcohol

Es una de las causas más frecuentes de neuropatía periférica. Otros factores, como la desnutrición, la malabsorción y la deficiencia de vitamina B₁ (tiamina), desempeñan un papel muy importante, igual que la neurotoxicidad directa del alcohol. Las manifestaciones clínicas aparecen por lo general en forma insidiosa en semanas o meses. Los síntomas iniciales son dolor, parestesias y disestesias distales; es frecuente la sensación de pie quemante. Los cambios tróficos, como úlceras plantares, debilidad distal y arreflexia, son manifestaciones de etapas avanzadas de la neuropatía.

La evaluación electrofisiológica muestra disminución de las amplitudes sensitivas y motoras proporcional a la severidad de la neuropatía. La enfermedad afecta las fibras sensitivas. Los cambios patológicos incluyen pérdida de fibras mielínicas largas y pequeñas. Los síntomas sensitivos mejoran con la abstinencia de alcohol y con la administración de vitamina B₁. La atrofia muscular persiste a pesar de la terapia.

Cocaína

Tiene efectos esencialmente simpaticomiméticos; por consiguiente, el cuadro que genera es de gran agitación y conductas psicóticas. Hay hipertensión arterial, arritmias cardíacas y posteriormente depresión respiratoria.

Fármacos

Los que con mayor frecuencia ocasionan neuropatía sensitivomotora distal con arreflexia incluyen: amiodarona, isoniazida, sulfonamidas, retrovirales (ddC, ddI, d4T), difenilhidantoína, metronidazol, vincristina y vinblastina. Estas neuropatías son dosis dependientes y mejoran con la suspensión del fármaco.

Cisplatino

Es un agente quimioterapéutico efectivo en el tratamiento de tumores sólidos. Las disestesias preceden por lo general a la pérdida sensitiva, y la arreflexia inicialmente es aquílena. Puede desarrollar neuropatía sensitiva con pseudoatetosis, y la pérdida sensitiva es de fibras gruesas. Con la suspensión del tratamiento se obtiene una recuperación moderada.

Quinolonas

La neurotoxicidad inducida por las quinolonas es poco frecuente: 0.9 a 2.1% de los casos. En relación con ella se ha informado de síntomas como: cefalea, vértigo, psicosis, ansiedad, tinnitus, discinecias, temblores y convulsiones, estos últimos más frecuentes con las quinolonas de primera generación. Se ha descrito como mecanismo de inducción el bloqueo del ácido gamma-aminobutírico mediante la unión del medicamento a los receptores GABA. Se presenta en dosis elevadas entre el primero y el séptimo día de tratamiento, y remite en forma espontánea al suspenderlo.

En todos los casos, cuando las crisis convulsivas se presentan en niños tienden a ser generalizadas, mientras que en el adulto son focales o segmentarias.

Amiodarona

Ocasiona degeneración y desmielinización axónicas, con lisosomas cargados de lípidos en las células de Schwann. Clínicamente se presenta con neuropatía periférica.

Metales

Aluminio

Ocasiona cambios degenerativos en la corteza, con síndrome demencial secundario.

Arsénico

La neuropatía arsenical es uno de los componentes del cuadro de intoxicación aguda, junto con náusea, diarrea, dermatitis, encefalopatía, cardiomiopatía y pancitopenia. Los síntomas de neuropatía se presentan de 5 a 10 días después de la exposición al tóxico y progresan en semanas semejando un síndrome de Guillain-Barré. La neuropatía es simétrica, distal con parestesias dolorosas, arreflexia aquileana y disautonomía. La determinación de arsénico en pelo, uñas y orina es diagnóstica.

Mercurio

Los síntomas neurológicos secundarios a la intoxicación por mercurio han sido llamados “eretismo mercurial”: se caracteriza por pérdida de peso, insomnio, temblores finos en párpados y lengua. El temblor mercurial es progresivo, llegando a dificultar actividades como llevarse los alimentos a la boca y escribir; presenta además disartria, parestesias, movimientos coreoatetósicos, estupor y coma.

Manganeso

La inhalación aguda produce efectos irritantes y constricción en las vías respiratorias. El efecto tóxico más importante se presenta en la exposición crónica, pues se acumula específicamente en el cuerpo estriado y *globus pallidus* (a diferencia de la enfermedad de Parkinson, que topográficamente afecta a la sustancia *nigra*).

Plomo

En el adulto, el plomo no cruza la barrera hematoencefálica a menos que se ingiera en grandes cantidades (bebidas alcohólicas elaboradas en forma clandestina y destiladas en radiadores de automóviles). La encefalopatía resultante se debe a daño al endotelio capilar, infiltración pericapilar, edema difuso en la neurona que interfiere con el metabolismo energético. A nivel de la placa neuromotora interactúa con los canales de calcio alterando el impulso nervioso; también ocasiona un incremento en el nivel de norepinefrina y un descenso de la dopamina en el cerebro, asociado con el síndrome de hiperactividad con atención deficiente en los niños. En el adulto predominan los efectos sobre el sistema nervioso periférico, donde ocasiona desmielinización segmentaria y degeneración axonal.

Talio

Ocasiona axonopatías distales en las cuales predomina el compromiso sensitivo doloroso con pies quemantes y síntomas disautonómicos. La fuerza y los reflejos por lo general se conservan. Esta neuropatía se asocia con hiperqueratosis, cardiopatía y alopecia.

MPTP

Las primeras descripciones del parkinsonismo tóxico se realizaron en EUA en la década de 1960, con una sustancia adictiva conocida como MPTP1 (1-metil-4-fenil-1,2,3-tetrahidropirina). El mecanismo de acción de esta sustancia es que disminuye los niveles de dopamina, especialmente en el *stratum*.

Monóxido de carbono

Ocasiona hipoxia en los ganglios basales; como secuela suele presentarse síndrome de Parkinson (de 1 a 36 días posteriores a la intoxicación).

Paraquat, Diquat

También se utiliza como herbicida. Favorece la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres con la consecuente lesión mitocondrial. Ocasionan degeneración axónica, que se presenta clínicamente con neuropatía sensitiva, los siguientes: acrilamida, cloroquina, colchicina, dapsona, disulfiram, óxido de etileno, hexanos, hidralazina, isoniazida, litio, metronidazol, nitrofurantoína, organofosforados, sales de oro, piretroides, platino, taxol, trocloroetileno y vincristina.

La evaluación electrofisiológica muestra disminución de las amplitudes sensitivas y motoras proporcional a la severidad de la neuropatía. La enfermedad afecta las fibras sensitivas.

Los cambios patológicos incluyen pérdida de fibras mielínicas largas y pequeñas. Los síntomas sensitivos mejoran con la administración de vitamina B₁. La atrofia muscular persiste a pesar de la terapia.

Cianatos

Se asocian con desmielinización segmentaria y degeneración axónica. Su manifestación es la neuropatía periférica.

Hexaclorofeno

El hexaclorofeno produjo neurotoxicidad en seres humanos cuando se bañó con él a prematuros para evitar infecciones estafilocócicas. Después de la absorción cutánea, este compuesto entra en el sistema nervioso central y periférico y produce edema intramielínico. Los datos clínicos se caracterizan por: irritabilidad, confusión y crisis convulsivas, estado de coma y muerte.

Compuestos cíclicos

N-hexano

Se utiliza en pinturas y lacas; su efecto está mediado por peroxidación lipídica. El PET-Scan muestra alteraciones en el metabolismo de la dopamina y la glucosa cerebral.

Dithiocarbamatos

Se utilizan como funguicidas. Producen inhibición enzimática y alteración en el intercambio iónico.

Organofosforados

La exposición a ellos puede producir una intoxicación aguda con síntomas muscarínicos, como miosis y aumento de la secreción salival, o causar polineuropatía rápidamente progresiva de dos a cuatro semanas después de la exposición.

Los pacientes presentan disestesias, debilidad progresiva con predominio distal y arreflexia. Los estudios electrofisiológicos son compatibles con degeneración axonal de fibras motoras y sensitivas. El tratamiento de los efectos muscarínicos es la atropina. No se conoce tratamiento específico para la neuropatía periférica.

Toxinas bacterianas

Botulismo

La neurotoxina botulínica es producida por el *Clostridium botulinum*. Tanto ingerida como producida en una herida, penetra en el sistema vascular y es transportada por las terminaciones nerviosas periféricas colinérgicas, incluyendo las uniones neuromusculares, las terminaciones nerviosas posganglionares, parasimpáticas y de los ganglios periféricos. Cuando una herida quirúrgica se contamina con esporas de *C. Botulinum*, éstas pueden germinar y dar formas vegetativas del microorganismo que producen neurotoxinas. La enfermedad varía desde una forma leve que no requiere tratamiento hasta un cuadro grave que puede ocasionar la muerte en 24 h. El periodo de incubación es de 18 a 36 h. Las manifestaciones clínicas se caracteriza por:

1. Afección a nervios craneales caracterizada por diplopía, disartria con o sin disfagia.
2. Debilidad motora descendente en cabeza, cuello, brazos, tórax y piernas.
3. Los enfermos se encuentra conscientes y orientados; puede haber náusea y vómito antes de la parálisis o después de esta.
4. El diagnóstico diferencial del botulismo debe hacerse con: intoxicaciones por mariscos, *amanita muscaria*, anticolinérgicos, tétanos, reacción distónica, *miastenia gravis* e intoxicación por organofosforados.

Tétanos. Es secundario a una infección por *Clostridium tetani* que produce tetanospasmina, neurotoxina que ocasiona tres formas clínicas:

1. Local. Es la forma benigna y se caracteriza por espasmos y dolor cercanos a una herida.
2. Cefálica. Se presenta en las heridas de la cabeza, con un periodo de incubación de uno o dos días.
3. Generalizada. Es la forma más frecuente, se inicia con manifestaciones locales, para después generalizarse y ocasionar opistótonos.

El diagnóstico diferencial deberá realizarse con picadura de viuda negra y síndromes extrapiramidales.

Difteria

La toxina producida por el *Corynebacterium diphtheriae* puede ocasionar miocarditis, neuritis, necrosis en otros tejidos (renal, hígado y glándula suprarrenal). La polineuritis diftérica se inicia de uno a tres meses después de haberse padecido la infección. La polineuritis se presenta en 75% de los casos graves; inicialmente, los pacientes suelen presentar parálisis facial, faríngea, laríngea, con alteraciones en la sensibilidad en guante y calcetín, marcha atáxica y debilidad proximal que progresa a parálisis respiratoria.

Fitotoxicidad

Anís estrella

Es una planta del género *Illicium anistatum*; se utiliza como infusión de té, contiene squimina, que ocasiona crisis convulsivas.

Colorín

El colorín es la *Erithrina americana* (madre brava, madre chontal) y su fruto contiene varios principios activos: eritrina, erisotiovina, eritramina. Sus efectos son parecidos a los causados por el curare (d-tubocurarina): parálisis de los músculos esqueléticos, hipotensión y parálisis de los músculos respiratorios.

Hortensia

La hortensia (*Hidrangea hortensia*) es una planta de ornato cuyas hojas y botones son ricos en un glucósido cianógeno, la hidrangina. Su ingesta ocasiona: náusea, vómito, coma y convulsiones.

Karwinskia humboldtiana

Las semillas de la *Karwinskia humboldtiana* (capulín tullidor) contienen cuatro neurotoxinas: T-496, T514, T 516 y T 544, que ocasionan desmielinización segmentaria y degeneración axonal de los nervios periféricos. La neuropatía resultante se comporta clínicamente como Guillain-Barré, es progresiva bilateral y ascendente, y se complica con parálisis respiratoria muscular y bulbar. Las manos de los pacientes característicamente se mantienen en garra. El líquido cefalorraquídeo no muestra alteraciones, lo que permite realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías.

Madreselva

La madreselva (*Gelsemium jasmim*) es una planta trepadora de flores amarillas, brillantes, de fruto encapsulado. Posee numerosos principios activos, como gelsemina y escopoletina, y sus efectos son similares a los producidos por el curare y la estricnina. Si se aspira durante un tiempo prolongado el aroma de sus flores o si se ingieren, se ocasiona un envenenamiento grave caracterizado por: cefalea, vértigo, debilidad de los músculos maseteros que origina una fascies característica, ataxia a la marcha, coma y muerte por parálisis de los músculos respiratorios.

Malva

La malva (*Malva parviflora*) es una maleza distribuida en todo el país; sus flores llamativas se usan colocadas en las sienés como “chiquiadores” para tratar la cefalea; si se ingieren, ocasionan sopor, temblor y fasciculaciones.

Piracanto

El piracanto (*Pyracantha* spp.) es uno de los arbustos más utilizados en jardines y sus frutos son de color rojo brillante. Los datos de toxicidad son: irritabilidad, convulsiones y estado de coma.

Toloache

El toloache (*Datura stramonium*), también conocido como azcapan, chamico, hierba hedionda y hierba del diablo, lo ingieren como afrodisiaco los adolescentes de la zona fronteriza del país. Contiene atropina, hiosciamina y escopolamina. Las manifestaciones de envenenamiento se presentan como “atropinación”: delirio, resequedad de la piel, rubor, taquicardia, distensión abdominal.

Aceites esenciales utilizados en la medicina alternativa

Son mezclas complejas de hidrocarburos derivados de plantas, que tienen como característica ser aromáticos y volátiles.

El **aceite de canela** (*Cinnamomum loureirii*) tiene como principio activo un aldehído. La ingesta de 5 a 10 mL ocasiona sopor y convulsiones.

El **aceite de clavo** (*Eugenia caryophyllus*) contiene un alcaloide denominado eugenol, compuesto fenólico que se utiliza en odontología para tratar la odontalgia. Su ingesta ocasiona ataxia, sopor y coma.

El **aceite de epazote** (*Chenopium ambrosios*) tiene como principio activo el ascaridol. La ingesta de 10 a 20 mL ocasiona náusea, vómito, convulsiones y acidosis metabólica.

El **aceite de eucalipto** (*Eucalyptus*) es uno de los más venenosos; tiene como principios activos el eucaliptol y pequeñas cantidades de ácido cianhídrico. Después de su ingestión se presenta disartria, cefalea ataxia y estado de coma. Tratamiento: medidas de sostén, ventilación mecánica asistida.

Estudios complementarios en los síndromes neurotóxicos

Evaluación clínica

Es importante la realización de una historia clínica completa que mencione la ocupación del paciente, descarte la presencia de enfermedades sistémicas, psiquiátricas, ingesta crónica de medicamentos, alcohol y drogas. Debe hacerse una exploración física completa y una exploración neurológica detallada que incluya: funciones mentales superiores, pares craneales, reflejos, sensibilidad y fuerza muscular, exploración de la marcha y de la coordinación.

Examen neuropsicológico

Los estudios básicos de laboratorio incluyen biometría hemática, química sanguínea, electrolitos, examen general de orina y radiografía de tórax. El resto de los estudios dependerá de las características del paciente y de la sospecha clínica de determinada intoxicación, así como el estudio tomográfico, el SPECT, el electroencefalograma, la electromiografía, a determinación de niveles de anticonvulsivantes y metales.

Historia clínica completa

Incluye antecedentes laborales y de exposición a neurotóxicos en la industria y el hogar, así como herbolaria.

- Exclusión de patologías vascular, infecciosa, traumática, hereditaria.
- Laboratorio de rutina, radiografías de tórax y abdomen.
- Punción lumbar.
- Estudio toxicológico en sangre, orina, EEG, ECG.
- Neuroimágenes: TAC, RM, SPECT y PET.
- Electromiografía.
- Biopsia de nervio.

Actualmente la neurotoxicología es muy importante en la industria; tiene como objetivo fundamental detectar los efectos que tiene en el sistema nervioso un sinnúmero de sustancias químicas.

REFERENCIAS

1. **McLeod JG:** Investigation of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:274-283.
2. **Patterson R:** Quinolone toxicity. *Am J Med* 1991;91:35-37.
3. **Jankovic J:** Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 1995;18:197-214.
4. Academia Nacional de Medicina. Comité de Evaluación Clínica-Terapéutica. Fitotoxicología. Efectos adversos causados por remedios herbolarios empleados en México. Boletín de Información Clínica-Terapéutica 1999;IX(4):1-4.
5. **Huxtable RJ:** The Mit of beneficent nature: The risks of herbal preparations. *Ann Intern Med* 1992;117:165-166.
6. **Wolf A:** Essential oil poisoning. *C Toxicol* 1999;37:721-727.
7. **Montoya CMA:** Envenenamiento por el té de anís estrella (*Illicium anisatum*). *Gac Med Méx* 1990; 126:341-342.
8. **Montoya CMA, Escalante GP, Meckes FM et al.:** Intoxicación mortal causada por aceite de epazote, *Chenopodium graveolens*. *Gac Méd Mex* 1996;132:433-437.
9. **Webek JT:** Wound Botulism in a patient with tooth abscess, case report and review. *Clin Infect Dis* 1993;13:635.
10. **John R, Niemann H:** Molecular mechanisms of Clostridial neurotoxins. *Ann NY Acad Sci* 1994;733:245.
11. **Creange A:** Diphteric neuropathy. *Muscle Nerve* 1995;18:148.
12. **Chang LW, Dyer RS:** *Handbook of Neurotoxicology*. Nueva York, Marcel Dekker, 1995.

Hematotoxicidad

Nancy Delgado López

Los trastornos hematológicos inducidos por tóxicos se diagnostican con poca frecuencia en atención primaria. A pesar de que se han involucrado más de 150 fármacos y de que se dispone de cuantiosa bibliografía sobre el tema, hay muy pocos estudios que definan el riesgo de discrasia sanguínea asociada a la exposición de cada uno de los principios activos. El riesgo específico de un fármaco se puede estimar a partir del número de casos informados en los estudios de precomercialización, publicaciones de casos clínicos, reportes de casos de farmacovigilancia.

Las anemias, neutropenias, trombocitopenias y metahemoglobinemias son enfermedades graves que pueden ser ocasionadas por una gran cantidad de tóxicos.

La fisiopatología de la hematotoxicidad se fundamenta en la alteración de los pasos de la hematopoyesis o en la lesión directa de las células sanguíneas. Se han descrito los siguientes mecanismos:

- Alteración en el transporte de oxígeno.
- Lesión directa a las células periféricas o a la médula ósea.
- Alteración de la hematopoyesis.
- Hipersensibilidad mediada por anticuerpos.
- Alteración de enzimas.

INTOXICACIÓN POR CO (MONÓXIDO DE CARBONO)

El monóxido de carbono se une a la hemoglobina con una afinidad 200 veces mayor que el oxígeno. El complejo carboxihemoglobina no puede transportar oxí-

geno, por lo que si no se trata, origina hipoxia tisular que ocasiona daño neurológico permanente y la muerte.

Sintomatología

Los síntomas se presentan en forma concomitante con el grado de intoxicación, Los datos de una intoxicación leve, con valores de COHb 30 a 40%, se caracterizan porque los pacientes presentan cefalea, náuseas y vómito.

Tratamiento

Oxígeno por puntas nasales, monitorización; en caso de que el paciente padezca alguna cardiopatía, deberá hospitalizársele.

En los casos de intoxicación grave con valores de COHb > 40%, las manifestaciones clínicas son las siguientes:

- **Cardiovasculares.** Insuficiencia cardíaca, isquemia subendocárdica y subepicárdica, disfunción del músculo papilar, alteración en la movilidad en la pared ventricular, prolapso de la válvula mitral. El electrocardiograma muestra alteración de los segmentos ST de la onda T, arritmias como fibrilación auricular, taquicardias ventriculares y extrasístoles ventriculares.
- **Neurológicas.** Trastornos de conducta, vértigo, nistagmus, tinnitus, mutismo, incontinencia fecal y urinaria, ataxia a la marcha, rigidez muscular, agitación psicomotriz, enfermedad de Parkinson, convulsiones, estado de coma, *amaurosis fugax*, alteraciones en el fondo de ojo que muestran hemorragias retinianas en flama secundarias a hipoxia.
- **Hematológicas.** Coagulación intravascular, púrpura trombótica trombocitopénica, leucocitosis.
- **Pulmonares.** Edema pulmonar, hemorragia pulmonar y parálisis diafragmática.
- **Gastrointestinales.** Vómito, diarrea, hemorragia de tubo digestivo e insuficiencia hepática aguda por necrosis hepática.
- **Renales.** Insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobinuria.
- **Musculosqueléticas.** Mionecrosis y rabdomiolisis.
- **Metabólicas.** Acidosis láctica, hiperamilasemia e hiperglucemia.

ALTERACIONES FETALES

Muerte fetal, atrofia cerebral, convulsiones y espasticidad.

Tratamiento

Oxígeno al 100% con mascarilla, monitorización. El tratamiento con oxígeno hiperbárico OHB se utiliza en forma empírica y consiste en la aplicación de oxígeno al 100%, con presiones de 2 a 3 atmósferas durante 4 °C a 120 min. Un segundo tratamiento se administrará en 6 a 8 h cuando no haya mejoría, pues se ha demostrado que en los casos de intoxicación grave, la aplicación del OHB reduce la mortalidad y disminuye las complicaciones.

METAHEMOGLOBINEMIA TÓXICA

Se presenta por la conversión de la hemoglobina en metahemoglobina, la cual es incapaz de transportar oxígeno. La molécula de hemoglobina (Hb) se caracteriza por contener hierro ferroso (Fe^{++}), necesario para transportar el oxígeno molecular. Cuando el hierro ferroso se oxida, gana una valencia adicional y se transforma en hierro férrico (Fe^{+++}), característico de la metahemoglobina (MHb), incapaz de transportar oxígeno. Los eritrocitos fisiológicamente reducen esta carga extra de tal manera que, en condiciones normales, existen cifras de (MHb) en general $< 2\%$.

La metahemoglobinemia se caracteriza por la elevación de esta cifra, lo que generalmente se debe a la acción de distintos compuestos químicos. La metahemoglobinemia tiene como consecuencia hipoxia tisular de intensidad variable.

Algunas sustancias capaces de causar metahemoglobina incluyen:

- Analgésicos: fenazopiridina, fenacetina.
- Anestésicos: benzocaína, lidocaína.
- Antipalúdicos: cloroquina, dapsona.
- Antibióticos: sulfonamidas, trimetoprim y primaquina.
- Nitritos y nitratos: nitroglicerina, nitroprusiato.
- Otros: anilina, fenoles, aminobenceno, cloratos, sales de bromatos.

Sintomatología

Se caracteriza por cianosis en ausencia de enfermedades cardiopulmonares, y es además refractaria a la administración de oxígeno. Otros datos de hipoxia tisular son disnea, cefalea, taquicardia, somnolencia, sopor y estado de coma. La presencia de anemia y enfermedades cardiacas o pulmonares puede ocasionar síntomas de hipoxia aun con niveles bajos de metahemoglobina. Las muestras de sangre de un paciente con más de 15% de metahemoglobinemia tienen color chocolate, que no cambia cuando se expone a la luz. En la gasometría arterial, el PO_2 es normal, mientras que la saturación de O_2 es baja.

Tratamiento

1. Administrar O₂ al 100% por mascarilla para incrementar la saturación de O₂ del plasma.
2. Eliminar el tóxico ingerido mediante lavado gástrico. Si el contacto fue cutáneo, se debe retirar la ropa contaminada y lavar la piel con abundante agua y jabón. Se deberá utilizar el antídoto cuando la concentración de metahemoglobina sea > 20% o si el paciente tiene enfermedades crónicas subyacentes (anemia, angina, neumopatía).
3. Administrar azul de metileno, solución a 1%, 0.1 a 0.2 mL/kg por vía intravenosa en un periodo de 10 min. La cianosis puede desaparecer en minutos o quizá persista por mayor tiempo, lo cual dependerá del grado de metahemoglobinemia.
4. Si no se dispone de azul de metileno, se administra ácido ascórbico, 1 g IV con lentitud.
5. Sin tratamiento, las concentraciones de metahemoglobina de 20 a 30% regresan a lo normal en un lapso de tres días.
6. Se indica reposo absoluto en cama. Se hospitalizan por lo menos 24 h después de la aplicación de azul de metileno o ácido ascórbico.

ANEMIAS

Megaloblástica

Son padecimientos caracterizados por anormalidades morfológicas de los elementos de la sangre. Las causas asociadas a medicamentos y mecanismos fisiopatológicos son los siguientes:

- Inhibidores de la dihidrofolato reductasa (metrotexato, sulfasalazina, trimetoprim, pirimetamina).
- Bloqueadores de la síntesis de ADN (aciclovir, azatioprina).
- Alteración en la absorción del ácido fólico (difenilhidantoína, fenobarbital y primidina).

Sintomatología

Los enfermos presentan anemia que se desarrolla lentamente, de manera que al principio pasa inadvertida, lo que retrasa el diagnóstico, así que cuando se hace éste, la anemia ya es intensa.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS INMUNOLÓGICAS INDUCIDAS POR MEDICAMENTOS

- El anticuerpo actúa sobre el complejo medicamento-hapteno-proteína eritrocitaria. Por ejemplo, la penicilina.
- El complejo anticuerpo-medicamento se fija al eritrocito. Por ejemplo, la quinidina.
- El medicamento induce la formación de anticuerpos. Por ejemplo, la metildopa.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS POR ALTERACIÓN DE ENZIMAS

Es la más común de las deficiencias enzimáticas del eritrocito asociadas con cuadros de anemia hemolítica. Se calcula que hay más de 400 millones de personas con la enfermedad, la mayoría distribuida en países de la cuenca del Mediterráneo, África y China. La primera variante descrita en México fue la G-6-PD México. Las sustancias que pueden desencadenar crisis de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de esta enzima, se mencionan en el cuadro 13-1.

Trombocitopenia

Hay diversas entidades en las que se reduce el número de plaquetas. Los fármacos que más frecuentemente se han relacionado son:

- **Tiazidas.** De 1 a 2% de los pacientes reexpuestos presentan una trombocitopenia de inicio gradual, leve y reversible.
- **Quinina.** Produce una trombocitopenia de inicio agudo, en ocasiones grave.
- **Otros fármacos.** Interferones, estrógenos, ticlopidina, heparinas, sulfonamidas, isoniacida, rifampicina, etambutol, alopurinol, antiinflamatorios no esteroideos, carbamacepina y ácido valproico.

Trombocitopenia por medicamentos

Fue descrita hace más de 100 años por la ingesta de quinina y posteriormente se informó de ella con otros fármacos. Se han explicado diferentes mecanismos:

- **Formación de haptenos.** La unión del medicamento con la membrana de las plaquetas ocasiona una función de hapteno con la formación consecuente de anticuerpos.

Cuadro 13-1. Hematotoxicidad

Anemia megaloblástica	Déficit de cobalamina. Difenilhidantoína, fenobarbital y primidona Alteraciones de la mucosa del íleon. Anticonceptivos orales, azt, azatioprina, colchicina, difenilhidantoína, metrotexate, neomicina Déficit de folato Malabsorción. Anticonceptivos orales, anticonvulsivantes, colestiramina, sulfazalacina Alteración en la síntesis del DNA Antagonistas del folato. Metrotexato, pirimetamina, pentamidina, trimetoprim triamtereno Antagonistas de la purina. 6-Mercaptopurina, tioguanina Antagonistas de la pirimidina. Citabirina, 5-fluorouracilo Agentes alquilantes. Ciclofosfamida
Anemias hemolíticas	Formación de hapteno. Ampicilina, carbenicilina, cefalotina, eritromicina, penicilina, tetraciclina Neoantígeno. Aspirina, paracetamol, clorpromacina, estreptomina, fenacetina, isoniacida, tiacida, triamterene, tetraciclinas Autoinmune. Alfametildopa, cimetidina, diclofenaco, ibuprofeno, tioridacina
Leucopenia	Antiácidos. Cimetidina, famotidina, omeprazol, ranitidina Antidepresivos. Amitriptilina, amoxapina, buspirona, doxepina, fluoxetina, loxapina, mianserina Anticonvulsivantes. Ácido valproico, carbamacepina, feniltoína, lamotrigina Anticoagulantes. Warfarina Antiinfecciosos. Amantadina, amoxicilina, ampicilina, anfotericina, ácido clavulánico, carbenicilina, cefalexina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacina, clindamicina, cloramfenicol, etambutol, fluconazol, gancilovir, gentamicina, griseofulvina, imipenem, itraconazol, ketaconazol, lincomicina, metronidazol, norfloxacina, ofloxacina, piperacilina, rifampicina, sulfametoxazol, tiabendazol, tobramicina, trimetoprim Antineoplásicos. Asparginasa, azathioprina, busulfan, carboplatino, ciclofosfamida, cisplatino, citarabina, doxorubicina, fluorouracilo, interferon, interleucina, leuprolida, lomustina, mercaptopurina, metrotexate, mitomicina, procarbocina, titepa, vinblastina, vincristina Antiinflamatorios. Ácido acetilsalicílico, fenilbutazona, indometacina, naproxeno, piroxicam, probencid, sulindaco Antihipertensivos. Diazóxido, diltiacem, nifedipina Diuréticos. Acetazolamida, clortalidona, furosemide Hipoglucemiantes. Glipizida, gliburida
Agranulocitosis	Antiácidos. Cimetidina, famotidina, omeprazol, ranitidina Antiinflamatorios. Indometacina, diclofenaco, fenilbutazona, ketoprofeno Antineoplásicos. Citarabina, fluoruracilo Antihipertensivos. Captopril, β -bloqueadores

- **Anticuerpos preformados.** El medicamento se une a un anticuerpo preformado, lo que ocasiona la formación de un complejo que se une a la membrana plaquetaria y causa la destrucción de las plaquetas.

- **Autoanticuerpos.** Algunos fármacos, como sales de oro y alfa metildopa, forman autoanticuerpos.

Por otra parte, una reacción alérgica o un choque anafiláctico también pueden ocasionar trombocitopenia.

Sintomatología

Por lo tanto, el antecedente de exposición a un fármaco sospechoso acompañado de alteraciones hemorrágicas en piel y mucosas orienta al diagnóstico.

Tratamiento

- Suspensión del fármaco sospechoso y sustitución por otro que no cause trombocitopenia.
- Uso de glucocorticoides que propicien la integridad vascular.
- Transfusión de plaquetas. Es recomendable, aunque pueden ser rápidamente destruidas.
- Combinación de intercambio plasmático con administración de globulina gama IV, pues puede ser muy útil.

REFERENCIAS

1. **Wanzy LD, Ariano RE:** Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia the acutely. *Pharmacotherapy* 2000;20:292.

Dermatotoxicidad

Amada Wilkins Gámiz

El contacto exógeno y endógeno con sustancias tóxicas ocasiona en la piel los denominados síndromes reaccionales de la piel, los cuales son patrones de respuesta que presenta la piel independientemente del agente agresor (cuadro 14-1).

DERMATITIS POR CONTACTO

Entre 80 y 90% de las enfermedades ocupacionales son secundarias a dermatitis por contacto. Son secundarias a la exposición directa a químicos, los cuales ocasionan inflamación e irritación cutánea.

Hay dos tipos de dermatitis por contacto: la irritante y la alérgica. En la industria, casi 70% de las dermatitis son irritantes y 30% son alérgicas.

- **Dermatitis irritante.** Es producida por sustancias químicas que tienen un efecto tóxico directo en la piel, como ácidos, álcalis, solventes y detergentes. Las sustancias químicas en extremo corrosivas pueden producir necrosis coagulativa inmediata, que es equivalente a una quemadura cutánea.
- **Dermatitis alérgica.** Es una reacción de hipersensibilidad de tipo tardío que se presenta en respuesta a una gran variedad de alérgenos que suelen encontrarse en el ambiente. Los alérgenos consisten en sustancias de peso molecular pequeño que actúan como haptenos y que se unen a componentes proteicos de la piel para formar el antígeno sensibilizador. Se requieren de 10 a 14 días después del primer contacto para que la sensibilización se desarrolle.

Cuadro 14-1. Síndromes reaccionales de la piel

Síndrome	Lesión	Etiología
Urticaria	Ronchas	Medicamentos Alimentos
Prurigo	Pápulas Costras hemáticas Liquenificación Vesículas Ampollas	Insectos
Dermatitis	Aguda (eritema, vesícula y costra) Crónica (costras, liquenificación)	De contacto Alérgica Irritativa
Eritema polimorfo	Eritema Pápulas Vesículas Ampollas	Medicamentos
Eritema nodoso	Nudosidades	Medicamentos
Púrpura	Petequias Equimosis	Medicamentos
Eritrodermia	Eritema escamas	Medicamentos

La exposición subsecuente al alérgeno despierta respuesta eczematososa de uno a siete días (hipersensibilidad tardía).

Diagnóstico

Para encontrar al agente agresor se requiere una historia clínica detallada del paciente en cuanto a su ocupación, pasatiempos, hábitos, tipo de ropa que utiliza, aretes, anillos, cosméticos y medicamentos.

DERMATITIS DE CONTACTO MÁS FRECUENTES

Medicamentos

Todo medicamento aplicado sobre la piel puede producir dermatitis por contacto por cualquiera de sus dos mecanismos. La mayoría de los medicamentos son sensibilizantes, y en México los que producen dermatitis por contacto con más frecuencia son:

- 1. Antibióticos:** neomicina, cloranfenicol.
- 2. Mercuriales:** merthiolate, ungüento del soldado, pomada ojo de águila.
- 3. Sulfonamidas:** sulfatiazol en polvo y en pomada.

4. **Nitrofuranos:** furacin.
5. **Antihistamínicos:** pomada y jaleas.
6. **Otros:** yodo, picrato, agua oxigenada, violeta de genciana y vehículos de muchas pomadas.

Remedios caseros

Limón (produce un zumo con psoralenos) y ajo (fotosensibilizante).

Cosméticos

1. **Tinturas para el pelo.** Son altamente sensibilizantes no sólo para quien se pinta, sino para quien lo aplica; producen intensa dermatitis en la piel cabelluda y daño al pelo.
2. **Colorantes.** Para mejillas, lápiz de cejas; estos últimos ocasionan blefaritis.
3. **Barniz de uñas y acetona.** Ocasionan perionixis.
4. **Perfumes y agua de colonia.** Por más finos que sean, llevan esencias de flores, las cuales son psoralenos y sensibilizantes.
5. **Cremas y maquillajes.** Además de lanolina, llevan sustancias que pueden producir también dermatitis por contacto.
6. **Desodorantes.** Llevan sales de aluminio, formaldehído, perfumes que producen dermatitis primero en axilas y que más tarde aparece en otras partes de la piel (ides).
7. **Jabones y detergentes.** Actúan sobre la piel de varias formas: maceran la piel y destruyen la capa córnea, la irritan y sensibilizan. El problema de las dermatitis de las amas de casa es cada vez más importante y frecuente; se caracteriza por una dermatitis eccematosa, repetitiva y pruriginosa en las manos que empeora al utilizar guantes de hule, pues este último también produce dermatitis.

Productos industriales

En los países industrializados y en los que están en vías de la industrialización, como México, las dermatitis por contacto pueden cubrir hasta 60% de todos los problemas ocupacionales. Son innumerables las sustancias que pueden producir dermatitis por contacto, y los trabajadores expuestos más usuales son:

- **Albañiles.** Se exponen al cemento, que al mezclarse con el agua libera cromo, uno de los elementos más sensibilizantes que existen. Los albañiles

presentan manos secas y agrietadas, y cuando se sensibilizan con el cromo, presentan una dermatitis eczematosas muy rebelde al tratamiento.

- **Trabajadores del níquel, cromo, hierro y otros metales.** Presentan dermatitis eczematosas graves.
- **Obreros.** Se sensibilizan a diversos solventes, hidrocarburos, formaldehído, hidroquinona. En estos casos no sólo se sensibilizan las manos, sino otras partes de la piel cuando la ropa se impregna de estas sustancias, y no existen medidas preventivas.
- **Reveladores de films.** Usan hidroquinonas y otros reductores, los que son sensibilizantes.
- **Médicos y dentistas.** Pueden tener dermatitis por uso excesivo de jabones y desinfectantes o de productos que se usan en la preparación de prótesis dentales.
- **Campeños.** Se pueden sensibilizar con pesticidas y fertilizantes.
- **Ropas y zapatos.** El uso cada vez más frecuente de materiales sintéticos y colorantes artificiales está produciendo dermatitis cuya topografía está relacionada con la ropa: en piernas y pies, calcetines y medias; en la región glútea y el abdomen, trusas y pantaletas; en los senos, por el uso de portabustos de nylon y licra. Los zapatos también producen dermatitis en los pies por las sustancias que se usan en el curtido y teñido de los cueros (como el tanino y el formaldehído), o bien por los materiales plásticos que se usan en las suelas o en las tiras de los zapatos. El uso de sombreros puede ocasionar dermatitis por la cintilla de su interior.
- **Objetos.** Los objetos de metal hechos de níquel y cobalto producen con mucha frecuencia dermatitis por contacto: aretes, collares, anillos, pulseras, hebillas, extensibles de reloj, llaves, máquinas de escribir y un sinnúmero de objetos que llegan a ser los culpables de esas dermatitis. La topografía de las lesiones hará sospechar la causa.

Diagnóstico

La demostración de la capacidad sensibilizante de una sustancia se realiza mediante las llamadas “pruebas al parche”, las cuales tienen mucha importancia sobre todo tratándose de problemas ocupacionales. Se realizan aplicando pequeños cuadros de gasa empapados en las sustancias que se desea probar. Se colocan estos cuadros en la espalda y se cubren con gasa seca y tela adhesiva Milipor[®], procurando que ésta quede lejos del sitio de aplicación de la sustancia, ya que la misma tela adhesiva puede provocar dermatitis y confundir los resultados. A las 48 h se quitan estos parches y se lee el resultado, que va desde negativo si no se produce reacción alguna, hasta cuando hay vesiculación o ampollas. De esta manera se identifican las sustancias productoras de dermatitis.

Tratamiento

Antes que nada, debe indicársele al paciente lo que no se debe hacer:

1. No aplicarse nada en la piel.
2. Eliminar toda clase de pomadas, remedios caseros, objetos y ropas cuando se sospeche de ellas.
3. Evitar jabones y detergentes.
4. No hay dietas.
5. Evitar el sol si hay fotosensibilidad (por contacto con ajo, limón, sulfas).
6. El tratamiento es tópico y dependerá del estado de la piel.
7. Una piel eccematosa requiere medidas que la sequen, como los fomentos de agua con manzanilla cada tres o cuatro horas durante las primeras 24 y 48 h, hasta que la piel se seque y las costras se desprendan; posteriormente se aplicarán pastas inertes a base de óxido de zinc. Se puede añadir un poco de alquitrán de hulla, para bloquear el prurito. Los antihistamínicos como la hidroxicina pueden ser de utilidad. Los corticosteroides por vía tópica están indicados solamente en las dermatitis por contacto primario.

Farmacodermias

Este término se refiere a aquellos procesos dermatológicos producidos directamente por medicamentos usados por cualquier vía. Las farmacodermias son muy frecuentes, y todos los medicamentos pueden en un momento dado producirlas por diferentes mecanismos. No hay estadísticas en México, pero en EUA y en Inglaterra se señala que uno de cada 20 pacientes se hospitaliza por esta causa.

Las lesiones son de un espectro muy amplio. Los datos que sugieren una farmacodermia posterior a la ingesta del medicamento indican si la dermatosis es de:

1. Aparición brusca.
2. Se generaliza.
3. Hay prurito intenso.
4. Hubo posibilidad de automedicación.
5. Generalmente es sugerida por el mismo paciente.

Entre las farmacodermias más frecuentes en la práctica médica se encuentran:

1. **Eritema fijo pigmentado.** Se caracteriza por la aparición de manchas fijas eritematosas. Las lesiones pueden aparecer en cualquier sitio, pero son frecuentes en párpados y alrededor de la boca. A medida que proceso se repite

por la continua ingestión del medicamento agresor, la pigmentación va siendo más y más oscura, hasta que se queda en forma permanente. Entre los medicamentos involucrados en este cuadro están en primer lugar los derivados de las pirazolonas, analgésicos, antiespasmódicos, las sulfonamidas, la fenoltaleína que viene en los laxantes, las tetraciclinas, los barbitúricos, los salicilatos y la penicilina.

2. **Dermatitis exfoliativa o eritrodermia.** Este cuadro corresponde a un síndrome, ya que hay varias causas que lo pueden ocasionar (psoriasis, dermatitis por contacto, con muchas ides, linfomas y medicamentos). El cuadro clínico es muy aparatoso y puede ocasionar la muerte.

El paciente, después de haber ingerido el medicamento causal, nota cierto grado de eritema con prurito, el cual al principio es leve y posteriormente intolerable. El eritema aumenta hasta cubrir por lo menos 90% de la superficie corporal. Algunas áreas, sobre todo donde hay pliegues, se maceran o se vuelven eccematosas, y en otras se produce exfoliación en forma de fina escama que se desprende con mucha facilidad. El paciente se queja de ardor y frío, el pelo se le cae, las uñas se tornan brillantes, y no es raro que se agregue a lo anterior alguna infección en la piel.

Los medicamentos que con más frecuencia provocan estos cuadros son: penicilina, carbamacepina, isoniacida, estreptomina y derivados de la pirazolona.

3. **Dermatitis eritematoampollosas.** Corresponden a varios cuadros dermatológicos que pueden ir de lo más sencillo a lo más grave, pero en general se caracterizan por lesiones eritematosas y ampollosas con ataque vascular.

a. **Eritema polimorfo.** Es un síndrome cutáneo caracterizado por zonas de eritema, pápulas, vesículas y ampollas, que forman placas de forma y tamaño muy variable, de predominio en cara, tronco, codos, rodillas, palmas y plantas. Se acompaña de fiebre, artralgias y malestar general. El cuadro de mayor gravedad se denomina síndrome de Stevens-Johnson, también denominado eritema polimorfo mayor, y su principal característica es el ataque a mucosas, con lesiones más extensas y graves que predominan alrededor de los orificios naturales y afectan de manera importante a las mucosas oral, conjuntival, nasal, vaginal y rectal, e incluso a la gastrointestinal. Ocasiona erosiones orales esofágicas que impiden la alimentación del enfermo, comprometen el estado general de éste por la desnutrición y deshidratación grave que conduce a estado de choque, necrosis tubular aguda y la muerte.

El grado máximo de daño celular está representado por el llamado “síndrome del gran quemado” o de Lyell, también conocido como necrolisis epidérmica tóxica. En este cuadro se produce la separación masiva de la epidermis de la dermis por necrosis de la membrana de la unión, y pro-

Acción sobre la superficie	Disolventes, ácidos, anhídridos, bases	Acción deshidratantes		Capa hidrolipídica	Efecto tóxico local
Acción local y acción sistémica	Irritantes Ti As, formol, ácido picrico, sales de metales pesados	Acción disolvente		Epidermis	
	Melates (Hg), compuestos organometálicos, ésteres fosfóricos, nicotina, nitrilos, aminas, fenoles, compuestos organoclorados (insecticida)	Penetración y distribución por vía sanguínea		Dermis	Efecto tóxico sistémico

Figura 14-1. Dermatotoxicidad.

blemente de los puentes de anclaje de estas dos capas de la piel. El resultado es el desprendimiento en capas de extensas zonas de la epidermis, que deja a la dermis desprotegida; si el proceso afecta más de 60% de la piel, es mortal. El padecimiento es más grave en los ancianos, y la mayoría de los pacientes mueren.

Los medicamentos causantes de estos tres cuadros eritematoampollosos son los mismos: sulfonamidas, difenilhidantoinatos, derivados de la pirazolona, barbitúricos, penicilina y carbamazepina.

b. Otros cuadros vesiculoampollosos y toxidermia bulosa. En estos casos sólo aparecen vesículas o francas ampollas en diferentes partes del cuerpo, sin otra sintomatología. Los medicamentos involucrados en estos casos son sulfonamidas, furosemide y derivados pirazolónicos.

4. Erupciones exantemáticas. Se caracterizan por un brote brusco de lesiones cutáneas, de tipo eritema, y pápulas acompañadas de síntomas generales. Estos cuadros se confunden con los exantemas virales (sarampión, rubéola o escarlatina).

Los medicamentos asociados a este tipo de patrón son: penicilina, barbitúricos, sulfonamidas, difenilhidantoína, ácido nalidíxico, cloranfenicol, eritromicina y diacepam.

5. **Lesiones eccematosas.** Semejan una dermatitis por contacto. Se atribuyen al uso por vía sistémica de penicilina, estreptomycin, sulfonamidas, clorpromacina, fenotiazina, antihistamínicos, clorotiazida y tolbutamida.
6. **Alopecias.** Las pérdidas variables de pelo en cabeza, cuerpo, axilas, pueden ser causadas por administración de citostáticos como la ciclofosfamida, la azathioprina, el metotrexate. También se han reportado con el uso crónico de la heparina y los derivados cumarínicos, el tiouracilo, andrógenos, hidantoinatos, alopurinol, etambutol, indometacina y talio.

Fotosensibilidad y fototoxicidad

Son dos fenómenos ligados con la administración tópica y sistémica de medicamentos. Son medicamentos fotosensibilizantes: ácido nalidíxico, tetraciclinas y psoralenos. Los que tiene capacidad de fototoxicidad son: clorpromacina, clorotiazida, sulfonamida y griseofulvina.

Después de la exposición a radiación ultravioleta, proveniente del sol o de fuentes de luz artificiales, la piel manifiesta lesión de diversas maneras agudas o crónicas. La característica de la exposición aguda es el eritema (enrojecimiento o quemadura).

Erupciones acneiformes

Son secundarias a hiperqueratosis folicular. Las lesiones predominan en el tronco y son de tipo pápulas queratósicas, pero no hay comedones ni abscesos; en ocasiones presentan alguna pústula. Los medicamentos asociados a este cuadro son: corticosteroides, ACTH, fenobarbital, vitamina B₁₂, isoniacida y anticonceptivos orales.

Hidrocarburos aromáticos

La afección se caracteriza por pequeños quistes y comedones que afectan primero los pliegues malares y la región posterior del pabellón auricular. En casos graves puede haber pústulas inflamatorias y abscesos.

Lesiones verrucosas y vegetantes

Se reportaron con el uso de yodo y de bromo.

Urticaria y edema angioneurótico

Todos los medicamentos pueden producir este síndrome, pero los más frecuentemente reportados son: penicilina, aspirina, sulfonamidas, cloranfenicol, opiáceos. El cuadro puede variar desde unas cuantas ronchas hasta el choque anafiláctico con edema angioneurótico, espasmo bronquial, edema de la glotis, y la muerte será inminente si no se trata con adrenalina y corticosteroides por vía endovenosa.

Púrpura inducida por fármacos

Se presenta en personas de todas las edades, predominando en mujeres en una relación de 3:1, y en los mayores de 50 años de edad. Constituye 2% de las dermatosis por medicamentos.

Etiopatogenia

El mecanismo de producción es tóxico o inmunológico; en este último caso, el medicamento actúa como hapteno; se une a las plaquetas para desencadenar la reacción antígeno-anticuerpo, por lo que provoca destrucción plaquetaria. Entre los fármacos causantes están: analgésicos no esteroides, antibióticos, diuréticos, anticonvulsivantes. Con más frecuencia se asocia a: carbamazepina, trimetoprim con sulfametoxazol, quinidina, fenilbutazona, indometacina y sales de oro. La biopsia es inespecífica; en la dermis se observa una extravasación de eritrocitos y signos de vasculitis linfocítica o leucocitoclástica sin depósitos fibrinoides. Los exámenes de laboratorio muestran: trombocitopenia de 10 000 o menos, y megacariocitos inmaduros.

Tratamiento

Suspender el medicamento y hospitalizar al paciente durante el periodo agudo. Hay controversia respecto al uso de glucocorticoides, los cuales se deben reservar para casos graves en donde se recomienda la dosis de 2 mg/kg de peso corporal y reducción progresiva.

Discromías

Son de una gran diversidad de tonalidades; los medicamentos implicados son:

- Coloración oscura: difenilhidantoína.
- Coloración gris: cloroquina, oro, plata y bismuto.

- Coloración café: arsénico y bromo.
- Coloración azul: clorpromacina y fenotiazina.

MEDICAMENTOS QUE DESENCADENAN OTRAS ENFERMEDADES

El lupus eritematoso sistémico (LES) fue la primera enfermedad que se creyó que producían los medicamentos. Actualmente se menciona que una entidad tipo LES, las porfirias y el pénfigo, son provocadas por medicamentos.

- **LES:** hidralazina, hiantoinatos, isoniazida y tiouracilo.
- **Porfirias:** revelan un metabolismo anormal de las porfirinas. Pueden desencadenarse por el uso de barbitúricos hidantoínas.
- **Pénfigo:** D penicilamina, rifampicina y penicilina.

Dermatosis inducidas por plantas

Las plantas altamente sensibilizantes son del género *Toxicodendron*; por ejemplo la hiedra venenosa, y otras que se encuentran ampliamente distribuidas en jardines y casas ocasionan también dermatitis por contacto; todas sus partes pueden ser alergizantes, incluidos la raíz y el tallo. La dermatosis se presenta como placas eritematosas pruriginosas que en ocasiones presentan inmediatamente vesículas y bulas, o bien de 9 a 14 días después del contacto. Esta dermatosis es frecuente en jardineros y vendedores de flores.

Tratamiento

La reacción se puede prevenir lavando la zona afectada durante 10 min y con la aplicación de compresas de mentol con calamina.

REFERENCIAS

1. **White IR:** Occupational dermatitis. *BMJ* 1996;313:487-489.
2. **Paquet P, Pierard GE:** Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: A comparative study. *Am J Dermatopathol* 1997;19:127-135.
3. **Porteus DM, Berger TG:** Severe cutaneous drug reactions (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) in immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1991;127:740-748.
4. **Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al.:** Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-1611.

Oftalmotoxidad

Héctor Fierro Gossman

La córnea y la conjuntiva son las porciones directamente expuestas a sustancias tóxicas. La córnea debe mantener su transparencia para ser funcional. Por ende, una cantidad muy pequeña de una sustancia corrosiva (una cantidad que no generaría consecuencias en otros sitios del organismo) puede ser causa de ceguera si involucra a la córnea.

AGENTES DE CONTACTO EXTERNO

Ácidos

Las quemaduras por ácido varían en gravedad desde las que se curan por completo hasta las que producen opacidad completa, o incluso perforación del globo ocular. Ciertos aspectos particulares de algunos ácidos complican el cuadro. El efecto deshidratante del ácido sulfúrico, así como el elevado calor que genera, contribuye a la gravedad de la quemadura. Se acepta que el mejor tratamiento de la quemadura ocular por ácido es la irrigación rápida con grandes volúmenes de agua. Los intentos por obtener alguna solución amortiguadora especial sólo retrasan el inicio del tratamiento.

Álcalis: amoníaco

En muchos hogares existen álcalis que pueden ocasionar quemaduras oculares graves. Los limpiadores de drenaje de uso doméstico que contienen amoníaco e

hidróxido de sodio son los principales compuestos lesivos. El problema específico de los álcalis son los graves efectos tardíos que ocasionan; incluso las quemaduras que inicialmente parecen leves pueden evolucionar hacia la opacidad, ulceración y perforación.

El tratamiento adecuado consiste en irrigación rápida con grandes volúmenes de agua y enviar al paciente con el oftalmólogo, para una valoración integral.

Gases lacrimógenos

Cuando el gas se descarga cerca del ojo, puede producir lesión mecánica, además de que favorece la penetración del polvo hacia la profundidad de la córnea. La sustancia es alfa-cloroacetofenona, que en concentraciones elevadas puede conducir a opacidad corneal permanente.

Afección corneal por sustancias administradas por vía sistémica. En ocasiones, ciertos fármacos administrados por vía sistémica pueden producir edema corneal; por ejemplo:

- **Cloroquina.** La queratopatía por cloroquina se observa principalmente en pacientes que reciben de 250 a 500 mg al día para combatir la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico. Los síntomas subjetivos son la intolerancia a la luz y halos alrededor de las luces. Esta sintomatología cesa al suspenderse el medicamento.
- **Clorpormacina.** Sus efectos son mínimos, pero en pacientes que ingieren 500 mg o más al día durante al menos tres años se han notado depósitos granulares en el endotelio corneal. Estas alteraciones también se han asociado con el uso de amiodarona y tamoxifen.

ALTERACIONES EN PÁRPADOS Y APARATO LAGRIMAL

La acción de cualquier corrosivo puede ocasionar cierre de los conductos lagrimales por tejido cicatrizal, con obstrucción del flujo de las lágrimas. Otros efectos del tejido cicatrizal pueden ser inversión de los párpados (entropión) y abrasión de la córnea por las pestañas, la eversión de la córnea (ectropión) que puede causar desecación de la córnea si queda expuesta. La corrección quirúrgica de estas alteraciones es difícil aun en manos expertas.

Se ha informado que el bloqueador beta-adrenérgico practolol ha ocasionado un “síndrome oculocutáneo” caracterizado por atrofia de la glándula lagrimal, ulceración corneal e incluso perforación de ésta. Este cuadro también se ha deno-

minado penfigoide cicatrizal ocular. El uso prolongado del 5 fluorouracilo por vía sistémica ocasiona ectropión cicatrizal. Aunque no se han especificado los mecanismos fisiológicos de estas alteraciones, son reversibles si el paciente suspende los medicamentos.

Iris: un indicador de la actividad del sistema autónomo

El iris recibe doble inervación (simpática por el dilatador de la pupila y parasimpática para el esfínter) y se encuentra detrás de una ventana transparente, la córnea. Las sustancias simpaticomiméticas y parasimpaticolíticas dilatan la pupila, y las sustancias parasimpaticomiméticas simpaticolíticas constriñen la pupila; por lo tanto, la pupila es un excelente indicador de la actividad del sistema nervioso autónomo.

Un ejemplo de lo anterior es la denominada “pupila del recolector de maíz”, caracterizada por midriasis, la cual se presenta en los trabajadores agrícolas que tienen contacto con el denominado “chamico” (*Datura stramonium*), sustancia parasimpaticolítica que tiene contacto con los ojos y dilata la pupila por varios días.

Reacciones inflamatorias del iris

El iris está muy vascularizado y es muy sensible al traumatismo físico y químico. Su respuesta a una gran cantidad de tóxicos es inespecífica y se caracteriza por un incremento en la permeabilidad vascular, lo cual permite la liberación de proteínas al humor acuoso; éstas a la postre bloquean su flujo de salida, lo que conduce al glaucoma de ángulo abierto que se presenta como consecuencia de cualquier inflamación de origen tóxico. Las quemaduras por ácidos, álcalis y gases tóxicos son factores de riesgo para esa alteración.

El glaucoma de ángulo abierto es el originado por la administración tópica a largo plazo de corticosteroides antiinflamatorios para enfermedad ocular, pero el glaucoma por esteroides no sólo puede originarse por aplicación tópica en los ojos, sino también por su utilización por vía sistémica; de ahí la importancia de que a los pacientes sometidos a terapias prolongadas con esteroides les verifiquen la presión ocular en forma periódica.

- **Cuerpo ciliar.** Su alteración ocasiona visión borrosa, la cual se ha asociado con más frecuencia con dosis prolongadas de fenotiazinas.
- **Cristalino.** La interferencia con su metabolismo ocasiona principalmente cataratas que se asocian con el uso crónico de: esteroides, clorpromazina, busulfán, talio, naftaleno y 2,4 dinitrofenol (cuadro 15-1).

Cuadro 15-1 Reacciones oculares adversas a fármacos

Cardiovasculares

Digital. Trastornos de la visión de los colores
 Quinidina-neuritis óptica
 Tiacidas-xantopsias
 Acetazolamida-hipotonía ocular
 Amiodarona-depósito corneales, neurotis óptica

Antibióticos

Cloramfenicol-neuritis óptica
 Estreptomina-neuritis óptica

Antipalúdicos

Cloroquina-alteraciones maculares, degeneración pigmentaria de la retina, parálisis ocular

Amebicidas

Diyodohidroxiquinoleina-atrofia óptica

Fármacos para el aparato digestivo

Anticolinérgicos-glaucoma de ángulo cerrado

Antirreumáticos

ASA-hemorragias retinianas
 Indometacina-depósitos corneales

Agentes respiratorios

Oxígeno-retinopatía en la prematuridad
 Broncodilatadores anticolinérgicos-glaucoma de ángulo cerrado

- **Retina y coroides.** La retina en conjunto es la estructura que tiene el metabolismo más activo en el organismo. La coroides es una capa vascular cuyos principales componentes son, además de los vasos sanguíneos, el tejido conectivo de colágena y células que contienen gránulos de melanina. Debido a la proximidad de estas dos estructuras, las lesiones de la coroides causan daño retiniano.
 - **Cloroquina.** Este medicamento es un eficaz antipalúdico y antiinflamatorio que causa con frecuencia un daño irreversible a la función retiniana. Los datos clínicos que acompañan a la retinopatía por cloroquina son: visión borrosa, dificultad para leer, ceguera nocturna. En general, se reconoce que la incidencia de estos efectos tóxicos inducidos por cloroquina aumenta conforme lo hacen las dosis diarias y la duración del tratamiento.
 - **Oxígeno.** Únicamente la circulación retiniana desarrollada de manera incompleta es susceptible a las concentraciones tóxicas de oxígeno, ya que el sistema vascular retiniano maduro no es sensible a esta toxicidad.
- **Nervio óptico.** La atrofia óptica es un dato definido en la intoxicación por metanol. La palidez del nervio es un dato constante en pacientes que se re-

cuperan después de ese incidente. El tratamiento de la intoxicación por metanol hace necesario combatir la acidosis.

Cómo evitar la oxidación del metanol. La hemodiálisis es el mejor método para prevenir la oxidación del metanol, con lo cual se previene el daño al nervio óptico. Cuando no se dispone de diálisis, la oxidación del metanol puede prevenirse por medio de la administración de etanol.

EFFECTOS SISTÉMICOS DE FÁRMACOS OFTÁLMICOS

Cuando exista una contraindicación médica sistémica para el uso de un fármaco, deberá considerarse la absorción sistémica de ciertos fármacos tópicos (a través de los vasos conjuntivales y el sistema de drenaje lagrimal). Las soluciones oftálmicas de b bloqueadores no selectivos (p. ej., timolol) pueden empeorar la insuficiencia cardíaca congestiva y el asma. En el caso de los niños, debe prescribirse atropina en ungüento más que en gotas, ya que podría ser tóxica la absorción de la solución tópica a 1%. Las gotas de fenilefrina pueden precipitar una crisis hipertensiva y angina. También deben considerarse las interacciones adversas entre medicamentos de administración sistémica y los de aplicación oftálmica.

REFERENCIAS

1. **Fraunfelder FT, Mayer SM:** Ocular and systemic side effects of drugs. En: Vaughan D, Asbury T, Riordan EP (eds.): *General Ophthalmology*. 15ª ed., Appleton & Lange, 1999.

Ototoxicidad

Bernadino Ricardo Sánchez Sánchez, Margarita Delgado Solís

DEFINICIÓN

La ototoxicidad se define como la tendencia de ciertos agentes terapéuticos y sustancias que entran en contacto con el cuerpo humano por cualquier vía a causar alteración funcional temporal o definitiva del oído interno a nivel celular en sus porciones coclear, vestibular o en ambas. La ototoxicidad se diferencia de la neurotoxicidad por el sitio de acción, ya que este último es central.

FISIOPATOLOGÍA GENERAL Y PARTICULARIDADES

La sustancia que se introduce en el cuerpo por cualquier vía, ya sea intramuscular, intravenosa o tópica (cutánea, conjuntival, peritoneal, intrabronquial), es potencialmente lesiva al órgano cocleoestibular, teniendo la particularidad de poder alcanzar el aparato coclear o vestibular y lesionarlo. La ototoxicidad se divide en coclear y vestibular, y algunas sustancias son específicas de uno u otro tipo de lesión o de ambos. Ciertos estudios en animales y seres humanos han demostrado que existe una acumulación progresiva del medicamento en la perilinfa y la endolinfa, y se detecta cuando las concentraciones plasmáticas del medicamento están elevadas. La vida media de los aminoglucósidos y los agentes quimioterapéuticos es cinco o seis veces más elevada en la perilinfa y la endolinfa que en el plasma. La ototoxicidad es más evidente en pacientes con concentraciones eleva-

das del medicamento en plasma. Esta lesión es irreversible cuando existe una destrucción progresiva de las células sensoriales vestibulares y cocleares, lo que ocasiona cambios electrolíticos en la endolinfa, provocando una alteración en la conducción nerviosa.

Desde su aparición en la terapéutica farmacológica tradicional, los aminoglucósidos se han relacionado con la ototoxicidad, por lo que han sido los más estudiados y temidos, junto con los antineoplásicos. Los aminoglucósidos entran en los líquidos del oído interno por vía del torrente sanguíneo o, en el caso de aplicación tópica, por la ventana redonda. La sustancia es depurada a partir del suero más lentamente que la perilinfa y la endolinfa. Es a este nivel donde el metabolismo puede producir un producto tóxico desconocido directamente responsable del daño. Hoy en día se sabe que la estreptomina causa pérdida significativa en las células ciliadas tipo I y II, pero no en la mácula. Los efectos tóxicos de la kanamicina parecen ser similares a los de la estreptomina; la neomicina no acusa lesión significativa sobre las células vestibulares. Los salicilatos producen una reducción de la magnitud de los impulsos eferentes en el potencial de acción, microfónica coclear y emisiones otoacústicas, lo que altera la permeabilidad de la membrana interfiriendo con el proceso de transducción reversible, reduciendo la ganancia de amplificación coclear. Dichos cambios son responsables en la génesis del acúfeno. Por microscopia electrónica se ha visto que los daños sufridos en las células ciliadas externas son disminución de su tamaño y exposición de las mismas a los leucotrienos C4, D4 y E4. Este estudio sugiere que los metabolitos del ácido araquidónico, especialmente en altas concentraciones de leucotrienos, parecen tener un papel importante en la patogénesis de la ototoxicidad por inhibición de la ciclooxigenasa, lo que modifica el proceso de transducción causando alteración de los impulsos nerviosos de las fibras aferentes del nervio auditivo. Se ha visto que el inhibidor de los leucotrienos no produce cambios en las células ciliadas. Respecto a la furosemide, cabe señalar que sus efectos son temporales sobre el aparato coclear y no sobre el vestibular; Freeman lo atribuye a las diferencias de potenciales de membrana, que son mayores a nivel de las células cocleares. Sin embargo, la asociación de furosemide con ácido etacrínico tiene un efecto irreversible sobre el aparato vestibular y coclear. Cabe señalar que el sistema vestibular tiene mecanismos de compensación que a largo plazo hacen que el sistema de equilibrio logre balancear las deficiencias dejadas por la vestibulotoxicidad; este hecho ha sido observado tanto en la práctica diaria como en estudios de seguimiento. Existen evidencias experimentales de la reparación de las fibras no destruidas.

El cisplatino actúa sobre la molécula de ATP *asa* e inhibe la formación de adenilciclase. El daño está directamente relacionado con el órgano de Corti a nivel de las células ciliadas externas e internas de la vuelta basal de la cóclea, y a nivel vestibular existe degeneración de los órganos receptores vestibulares.

CLÍNICA Y GABINETE OTONEUROLÓGICO

Con el gran avance tecnológico que ha habido en los últimos años se pueden detectar ciertos daños que antes eran imposibles de documentar. Cuando se sospecha de lesiones del órgano de Corti, es recomendable el uso en forma periódica tanto de la audiometría convencional como de la audiometría de ultrafrecuencia, lo que ayuda a detectar lesiones en frecuencias de 125 Hz hasta por arriba de los 8 000 Hz. Las emisiones otoacústicas han sido de gran utilidad para determinar problemas en la microfónica coclear y, por lo tanto, del estado del funcionamiento de las células ciliadas externas. En cuanto a la función vestibular, se requiere una valoración funcional de los vestíbulos mediante estudios electronistagmográficos y posturografía. De acuerdo con los hallazgos se puede ajustar la dosis del medicamento.

El clínico deberá estar atento a una pista importante: si después de la aplicación de un medicamento se presenta acúfeno e hipoacusia, la afectación es coclear; si se presenta náusea, vómito, inestabilidad y vértigo y en la exploración aparece nistagmus, se identificará como vestibular. Cualquier caso deberá ser reportado como efecto adverso, y se establecerá una investigación. La afección está dada por:

1. Sensibilidad personal en una única aplicación.
2. Acumulación de la cantidad del tóxico circulante.

La ototoxicidad puede aparecer minutos, horas, días, semanas o meses después de la aplicación o el contacto con el producto. En la práctica diaria, el otorrinolaringólogo hace uso de gotas óticas que contienen aminoglucósidos para el tratamiento de otitis media crónica. La prueba del tiempo, más de 50 años de usarlas a diario en la práctica clínica a nivel mundial, no ha desalentado su uso, e incluso se han hecho estudios prospectivos en seres humanos con esta y otras motivaciones, y no se encuentran reportes de efectos adversos graves en su uso si se habla directamente de la ototoxicidad. Actualmente se llega a utilizar sustancias ototóxicas con objeto de eliminar la función vestibular, coclear o ambas con fines terapéuticos en situaciones extremas. Con el fin de etiquetar un medicamento como ototóxico, es necesario que sea cuidadosamente estudiado desde los puntos de vista experimental y epidemiológico, y que el algoritmo de causalidad sea plausible (que incluya una secuencia temporal compatible, una plausibilidad biológica, un efecto ya conocido, una reexposición positiva, etc.).

En el capítulo de exposición industrial a los ototóxicos, el CDC establece una vigilancia y amplios reportes sobre la misma, siendo ésta tan grande que no abarca las intenciones de este capítulo. Sin embargo, cabe señalar que muchos obreros están en contacto con ruido, mercurio, oro, acero y arsénico.

Cuadro 16-1. Afección por medicamento a la estructura

Sustancia	Coclear	Vestibular	Ambas
Esptreptomina		X	
Gentamicina			Xd
Neomicina	X		
Polimixina B			X
Polimixina E			X
Vancomicina			X*
Tobramicina	Xd		
Amikacina	X		
Capreomicina			X
Paromomicina	X		
Viomicina			
Netilmicina			X
Alcohol			X
Eritromicina	Xt		
Claritromicina			X
Azitromicina			X
Doxiciclina			Xt
Minociclina			Xt
Cloranfenicol		X	
Cefalexina			X
Furazolidona	X		
Sulfonamidas			X
Metronidazol	X		
Ácido nalidíxico			X
Cotrimoxazol	X		
Furosemide	Xt		
Ácido etacrínico	X		
Bumetanida	X		
Piretanida	X		
Torasemida	X		
Salicilatos	Xr		
Quinina			Xr
Cloroquina			Xr
Hidroxicloroquina		Xr	
Primetmina			Xr
Mostaza nitrogenada			Xd
Bleomicina	Xm		
Cisplatino			Xd
Viscristina			Xr
Misonidazol	Xr		
Carboplatino	X		
Ciclofosfamida			Xd

Cuadro 16-1. Afección por medicamento a la estructura (continuación)

Sustancia	Coclear	Vestibular	Ambas
Ifosfamida			X
Metotrexato			X
Dactinomicin			X
Droloxifeno		X	
Propranolol			Xr
Practolol	X, Xm		
Terapia oxígeno hiperbárico	Xm		
Ventilación mecánica	Xm		
Presión positiva	Xm		
Óxido nitroso			Xd
Punción lumbar	Xr		
Vacuna antitetánica		X	
Vacuna tétanos-difteria		X	
Vacuna antirrábica		X	
Desferroxiamia	Xr		
Dextropropoxifeno			Xr
Naproxeno			
Nortriptilina	Xr		
Imipramina		X	
Propiltiouracil	X		
Bromocriptina	Xr		
Quinidina			X
Amitriptilina		X	

Xd = toxicidad definitiva; Xm = lesión no tóxica del oído medio; Xr = toxicidad reversible; Xt = toxicidad temporal; X* = sinergia con la gentamicina.

FUTURO DE LA OTOTOXICIDAD

En estudios experimentales fase 1 se ha demostrado que la unión de ciertas sustancias (metilcobalamina) con medicamentos como la gentamicina ejerce un efecto protector sin disminuir *in vitro* la acción del fármaco en su poder antibiótico.

Se debe considerar que el estado inmunológico de los pacientes que reciben quimioterapia no es adecuado, y así los niveles plasmáticos del medicamento alcanzan rápidamente una concentración elevada, lo que los convierte en altamente susceptibles de desarrollar algún grado de ototoxicidad.

Actualmente se intenta proteger de los efectos adversos del cisplatino y sus derivados a los pacientes que lo reciben por quimioterapia. La clave del manejo de la ototoxicidad es la prevención. La función hepática debe ser monitorizada. Debe mejorarse el estado de hidratación del paciente, así como la diuresis de 24 h. Otras formas son la asociación de vitamina C y fosfonamida dc, que tienen acción reparadora del DNA. Sin embargo, la administración de sustancias inhibitorias de los leucotrienos evita el daño a las células ciliadas externas.

Antes de prescribir cualquier medicamento, a menos que la vida esté de por medio, es importante tener en cuenta sus reacciones secundarias, así como el estado general del paciente y el grado potencial de ototoxicidad; hay que estar alerta ante el mínimo síntoma y canalizarlo para su estudio adecuado.

REFERENCIAS

1. **Freeman S, Priner R, Elidan J, Sohmer H:** Objective method for differentiating between drug-induced vestibulotoxicity and cochleotoxicity. *Otol Neurotol* 2001;22(1):70-75.
2. **Tsuji K, Velázquez VL, Rauch SD, Glynn RJ, Wall C III, Merchant SN:** Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Aminoglycoside ototoxicity. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000;181:20-25.
3. **Hinojosa R, Nelson E, Lerner S, Redleaf M, Schramm D:** Aminoglycoside ototoxicity: a human temporal bone study. *Laryngoscope*. 2001;111(10):1797-1805.
4. **Freeman S et al.:** Differential effect of the loop diuretic furosemide on short latency auditory and vestibular-evoked potentials. *Am J Oto* 1999;20:41-45.
5. **Black O, Gianna-Poulin C, Pesznecker C:** Recovery from vestibular ototoxicity. *Otol Neurotol* 2001;22(5):662-671.
6. **Gillespie MB, Minor LB:** Prognosis in bilateral vestibular hypofunction. *Laryngoscope* 1999;109:35-41.
7. **Zheng JL, Keller G, Gao WQ:** Immunocytochemical and morphological evidence for intracellular self-repair as an important contributor to mammalian hair cell recovery. *J Neurosci* 1999;19:2161-2170.
8. **Herdman SJ, Blatt P, Schubert MC, Tusa RJ:** Falls in patients with vestibular deficits. *Am J Otol* 2000;21:847-851.
9. **Natsch S, Mylanus EA, Mulder JJ, Hekster YA:** The use of eardrops in an ENT department. *Pharm World Sci* 1999;21(6):266-269.
10. Centers for Disease Control and Prevention Department of Health and Human Services. *Federal Register* 2000;vol. 65(22).
11. **Gillespie MB, Minor LB:** Prognosis in bilateral vestibular hypofunction. *Laryngoscope* 1999;109:35-41.
12. **Zheng JL, Keller G, Gao WQ:** Immunocytochemical and morphological evidence for intracellular self-repair as an important contributor to mammalian hair cell recovery. *J Neurosci* 1999;19:2161-2170.
13. **Freeman S, Priner R, Elidan J, Sohmer H:** Objective method for differentiating between drug-induced vestibulotoxicity and cochleotoxicity. *Oto Neuro* 2001;22:70-75.
14. **Yeo, S et al.:** Different distribution of HLA class II alleles according to response to corticosteroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otol H & N* 2001;127(8): 945-949.
15. **Casano RA et al.:** Inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: genetic heterogeneity and clinical implications. *Am J Otolaryngol* 1999;20:151-156.
16. **Scrimshaw BJ:** Rapid identification of an A1555G mutation in human mitochondrial DNA implicated in aminoglycoside-induced ototoxicity. *J Hu Gen* 1999;vol. 44(Issue 6): 388-390.

Sección III

Tóxicos varios

Intoxicación por drogas

Rocío Olvera Santamaría

El ser humano en forma histórica ha utilizado diversas sustancias para producir o inducir alteraciones en su estado de conciencia y por consiguiente en su comportamiento; en algunos casos el ser humano busca sensaciones nuevas y en otros intenta métodos que le permitan evadir los conflictos presentes en su diaria vida. El desarrollo social y su complejidad han sido factores decisivos para el uso y abuso de algunas sustancias con fines rituales, curativos, terapéuticos. La farmacodependencia es en la actualidad un reto para cualquier país, por sus graves consecuencias en morbilidad, mortalidad y gasto socioeconómico.

La medicina basada en evidencias en estos tiempos ha cobrado un particular interés en el tema de las adicciones especialmente en los tipos de tratamiento ya que los clínicos requerimos de evidencias objetivas respecto a intervenciones seguras ofrecidas en la comunidad.

Los estudios controlados, aleatorios son los más útiles para evaluar los efectos de estas intervenciones; en la literatura médica hay más de 20 000 estudios de este tipo publicados al año que se relacionan con el término “abuso de sustancias”; sin embargo, son mucho más numerosas los reportes de casos publicados en cuanto a terapéutica se refiere.

Las revisiones sistemáticas han tomado gran relevancia al establecer objetivos bien definidos primero sobre tabaquismo, alcoholismo y recientemente se han dirigido sobre cinco líneas de investigación en cuanto al tratamiento de la dependencia a opioides (buprenorfina, naltrexona, y otros antagonistas opioides) cocaína, con un progresivo desarrollo en fechas no muy lejanas sobre otras adicciones de relevancia.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Algunas drogas se consumen básicamente por la búsqueda de sus efectos placenteros, su uso frecuente conduce a la habituación, al abuso y comúnmente a la adicción, lo que constituye un verdadero problema de Salud Pública (figura 17-1).

Los datos estadísticos que han sido publicados con respecto al número de afectados, son evidencias claras con respecto a la importancia de este problema, ya que tres cuartas partes de la población mexicana consume alcohol, y entre un 6 a 8% de esta población es dependiente a él. Uno de cada tres adultos bebe en circunstancias de peligro, y cinco de cada cien han consumido algún tipo de droga en algún momento de su vida. Es alarmante el incremento que se observa en la última década (figura 17-2). Los datos reportados por el INEGI en su capítulo: Estadística del Sector Salud y Seguridad Social, referidos por los Centros de Integración Juvenil en el año 1998 reportaron un total de 15 347 jóvenes adictos a nivel nacional lo que nos da una clara idea y subraya el crecimiento observado para este problema. La encuesta nacional de Adicciones de 1998 (ENA-98) obtuvo información sobre la población urbana de México y publicó la frecuencia relativa del consumo de sustancias adictivas y riesgos por sexo y edad. En este año la “experiencia de consumo” favoreció a los varones de 18 a 34, en cambio en las mujeres se reportó una mayor frecuencia a “experiencia: alguna vez en su vida” en este mismo grupo de edad.

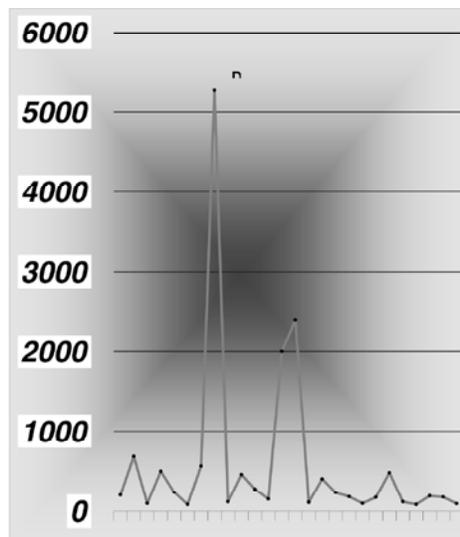


Figura 17-1.

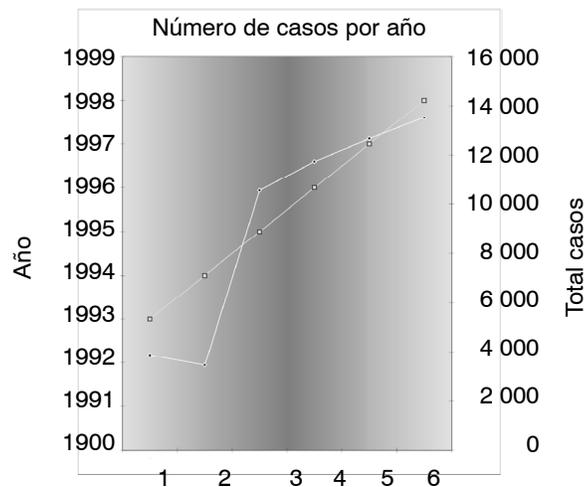


Figura 17-2.

El grupo de la población entre 12 y 65 años que declaró haber consumido drogas “alguna vez en su vida”, mostró que en todas las ciudades es mayor el consumidor hombre. Diversos reportes señalan que en los estados del norte y centro del país hay entre 11 y 13 usuarios por cada mujer mientras que en el sur la República Mexicana la relación es de 20 a 1.

Un análisis detallado sobre el grado de adicción permitió clasificar en experimentadores a 1 385 casos, usuarios de tipo social a 2 445; mientras que por el perfil de comportamiento mostrado se definieron a 8 513 como adictos funcionales. En tanto que solo 236 se consideraron ex adictos (figura 17-4), debemos aclarar que esta información es una aproximación ya que se excluyeron 1 782 casos donde no se especificó el grado de adicción además de que algunas de las entidades como: Campeche, Michoacán, Tabasco y Tlaxcala no cuentan con Centros de Integración y no se cuenta con información fidedigna sobre su número de afectados por este padecimiento. Desafortunadamente en los últimos años las adicciones a sustancias más perjudiciales que el alcohol y el tabaco son las que mayor incremento han observado, esto a su vez se ha relacionado con un mayor número de hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas que derivan de ello.

Aún cuando los registros sobre fármaco dependencia muchas veces son imprecisos podemos analizar algunos otros indicadores en la población general que nos permitan conocer el comportamiento de este fenómeno; estos indicadores comprenden: número de Centros de Integración Juvenil, promedio de consultas por adicto (143 725 para 14 761 enfermos en 1999), grado de adicción y tipo de drogas utilizadas. En el primer indicador se ha observado un incremento en el

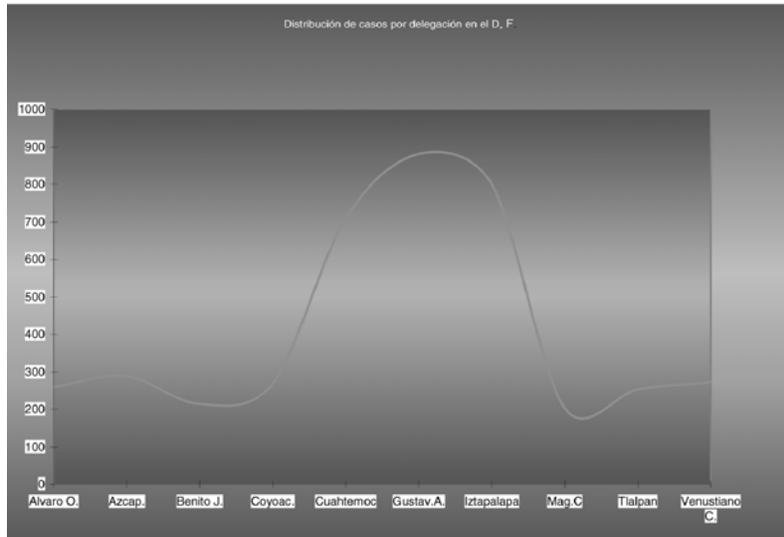


Figura 17-3. Distribución de casos por delegación en el D. F.

número de centros prestadores de servicios, lo que se relaciona íntimamente con una mayor demanda de atención (ya que en la actualidad existen 59 Centros de Integración Juvenil), algunos estados que presentan mayor prevalencia cuentan con más de uno de estos centros de atención por ejemplo el Distrito Federal en

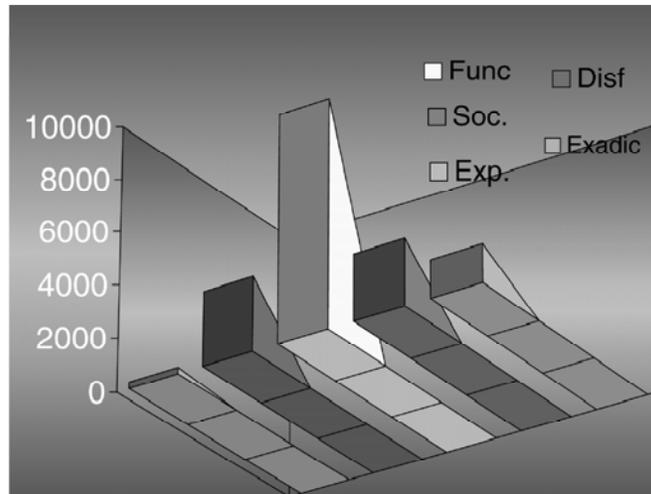


Figura 17-4. Grado de adicción.

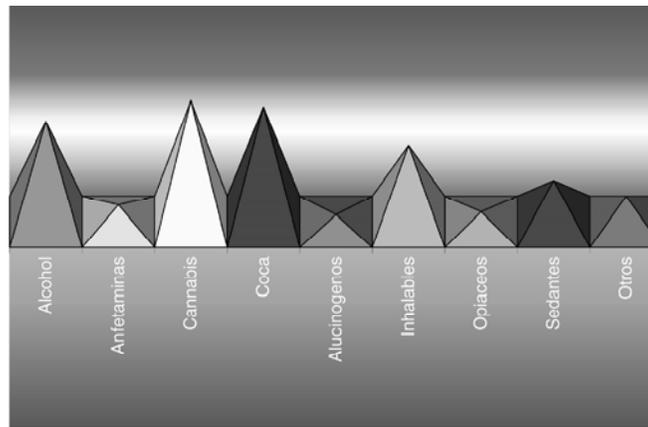


Figura 17-5. Tipo de droga utilizada.

donde existen 13 centros para una población de 5 270 enfermos. Existen otros indicadores aunque indirectos que también nos permiten analizar este problema de salud, estos comprenden: índices de morbilidad, mortalidad, accidentes y violencia; por ejemplo, la cirrosis resultado de la ingesta crónica de alcohol esta considerada como la 6ta causa de mortalidad (5 161 casos—usuarios IMSS/ 1998).

La información estadística de distribución de casos por entidad federativa muestra que el mayor número de casos presentados son para el Distrito Federal con 5 270 casos seguido del Estado de México con 2 413 casos y Jalisco con 2001, mientras que las entidades federativas que menor número de casos reportaron son el estado de Chiapas y Tamaulipas como se puede observar en la figura 17-2. El número de casos por delegación registrados en el año 2001 lo podemos observar en la figura 17-3, en donde podemos observar un franco predominio para la delegación Iztapalapa.

Es frecuente que el adicto consuma más de un tipo de droga lo cual puede ocurrir en forma aislada o combinada; las más comunes son cannabis, cocaína, alcohol e inhalables mismas que se identifican en la figura 17-5.

Las tendencias de consumo reflejan una cambiante dinámica, que se ven relacionadas con las fluctuaciones entre la oferta y la demanda en el mercado; al comparar los años 1993 y 1998 los diferentes tipos de drogas que se consumieron se observan cambios significativos; por ejemplo, el consumo de alcohol observo un ascenso de 965 a 7 869 casos, la cocaína que se reportaba un uso en 411 casos, en 1998 reportó un ascenso a 9 011 casos, de manera muy parecida el cannabis reportó un incremento de 1 720 a 9 491.

El sistema de “Reporte de Información de drogas” concentra la información sobre los usuarios de sustancias adictivas de instituciones adscritas a los sectores

de salud y procuración de justicia; es notable la información derivada del problema adictivo así se ha señalado que 70% de jóvenes delincuentes consumen drogas, y 26% de las defunciones en jóvenes delincuentes fueron asociadas con el consumo de drogas, y que en su mayoría se debieron a accidentes automovilísticos y homicidios con arma de fuego.

Los servicios de urgencias y hospitales de traumatología son considerados los sitios más apropiados para proveer evidencias en la detección de adictos, diagnosticar su adicción y promover su tratamiento.

ASPECTOS HISTÓRICOS

En el México prehispánico (200-900 d.C) las plantas psicoactivas eran parte de la expresión religiosa para muchas de las tribus de indios mesoamericanos; el chamán debía expresar el sentir divino al ingerir una de estas plantas, de ahí que la recolección se hiciera con fines rituales. Los innumerables esfuerzos de investigación en áreas tanto científicas como humanísticas fueron agrupados a finales del siglo XIX por el Instituto Nacional de México, institución que bajo un enfoque multidisciplinario sistematizó los esfuerzos en aquella época para buscar el principio activo responsable de los intensos efectos de las plantas tradicionales. En 1817 los esfuerzos científicos en Alemania, permitieron el aislamiento del primer principio bioquímico vegetal, la morfina del opio (goma de *Papaver somniferum*) y en 1859 la cocaína (*Erythroxylon coca*). El peyote, cacto usado por indígenas del Norte de México atrajo la atención en Europa, y en 1898 Arthur Heffter aisló la mezcalina del peyote (*Lophophora williamsii*) adelantándose a las investigaciones del Instituto Nacional Mexicano así los efectos producidos por el peyote fueron ampliamente descritos.

En 1870 en nuestro país, productos naturales como: la marihuana, el peyote, el toloache, el teonanácatl incluso las semillas de la virgen eran usados por grupos sociales poco favorecidos, a diferencia de las “drogas químicas” que formaban parte de la farmacopea médica o de la bohemia aristocrática; bajo el rechazo social y estatal ambos grupos fueron declarados ilegales, más tarde las influencias y tendencias internacionales obligaron a reformular la voluntad social en materia de sustancias prohibidas.

Desde la época del porfiriato la producción, el tráfico y el consumo de drogas entraron en terreno clandestino, así para 1970 las “drogas” adquirieron una connotación de elementos altamente nocivos. El primer intento de control gubernamental tuvo lugar en 1846 para este tiempo la palabra droga tenía la connotación de medicina o remedio, la implementación de medidas de supervisión como la inspección de expendios de drogas y medicinas fueron algunas de las medidas

tomadas; en los años 1870 y 1878 los intentos por regular el uso y la venta de algunas sustancias consideradas nocivas para la salud se intensificaron. En 1884 se insistió sobre aquellas sustancias peligrosas como: beleño, belladona, cuernecillo de centeno, marihuana, opio y zoapatli pero la limitación de su consumo no pareció ser muy rígido, así el acceso a las diferentes sustancia tóxicas era bastante fácil hasta la primera mitad del siglo XX. La falta de una figura jurídica específica que prohibiera su libre circulación y consumo, hacía posible su incontrolada producción y su irrestricta distribución lo cual poco se ha modificado en la actualidad.

PLANTAS PSICOACTIVAS EN MÉXICO

En nuestro país hay una gran variedad de plantas tóxicas, en este capítulo baste hace referencia solo aquellas cuyo efecto psicoactivo ha sido reconocido como:

Amanita muscarina L. Spp. Flavivolvata. Familia: agaricáceas. Recibe el nombre común de hongo de moscas, mosquero, Terecua cahuica, Terecua cavica o Terecua varirapeni. Este hongo se distribuye por el estado de México y Michoacán tiene una importancia cultural en muchos pueblos del mundo; en México se le ha asociado a las prácticas chamánicas, con fines adivinatorios, terapéuticos e incluso en la búsqueda de estados de éxtasis.

Sus efectos tóxicos se atribuyen a las diversas sustancias siendo la muscarina la más conocida de ellas. La toxicidad específica se manifiesta por una sintomatología bien definida: sialorrea, epifora, diaforesis, náuseas, diarrea, miosis, bradicardia e hipotensión arterial, también pueden ocurrir alucinaciones visuales y extrema sensibilidad auditiva. La intoxicación severa puede provocar convulsiones, coma y muerte en pocas horas, la muerte sobreviene al ingerir grandes cantidades, en pequeñas dosis los afectados pueden referir mareo, diaforesis, salivación, etc., la recuperación puede ocurrir rápidamente, aunque pueden persistir los síntomas gastrointestinales y las alucinaciones. Su eliminación prácticamente es por vía renal y se menciona que un periodo de sueño profundo puede anteceder a la recuperación. El antídoto eficaz es la administración de sulfato de atropina.

Otro alcaloide que se encuentra en este macromiceto es la mico atropina, la cual es una mezcla de dos derivados: el isosazol y el ácido iboténico-mucinol; ambos tienen un efecto psicoactivo importante. Otros principios activos del hongo (figura 17-6) son la mucasona, la colina y la muscaradina.

Argemone mexicana L. Familia: papaveráceas. Recibe el nombre común de Cardo, Chicalote, Chillazot, Ixkanlol, Hazte, Tzolic, Xicolotl entre otros (figura). Su distribución se localiza en el estado de Baja California, Coagula, Estado de México, Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Morelos, Nuevo León, Oaxaca, San Luis Potosí, Tlaxcala, Veracruz y Zacatecas.



Figura 17-6. *Amanita muscarina*.

Debe su toxicidad a dos alcaloides que se encuentran contenidos en toda la planta; la berberina y la proteopina. En modelos animales la administración de berberina causa disnea, hipotensión, paresia, congestión pulmonar y daño glomerular. La protropina posee acción narcótica en pequeñas cantidades, pero en dosis mayores puede tener una acción paralizante, por su efecto a nivel de la placa neuromuscular; también se puede producir edema generalizado que se relaciona a un periodo posterior de 10 días después de su ingestión. Su uso medicinal es ancestral, su látex ha sido utilizado en el tratamiento de diversos padecimientos de la piel y ojos; su uso en rituales la han hecho aparecer como planta psicoactiva (figura 17-7).

Cannabis sativa L. Familia: moráceas. Nombres comunes: Cáñamo, Doña Juanita, Macusi, Mariguana, Mota, Rosa María, Tuztu, Yerba. Se distribuye en los estados de Chiapas, Chihuahua, Guerrero, Jalisco, Michoacán, Morelos, Querétaro, Oaxaca, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora. El género *Cannabis* comprende tres especies: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* y *Cannabis ruderalis*; se han distinguido en cada una de ellas variaciones en el contenido de cannabinoles y otros compuestos esenciales. De las *Cannabis sativa* se utilizan las hojas y las flores, así como la resina conocida con el nombre de hashis.

Esta planta ingreso a México después de la conquista española, el uso como planta psicoactiva y medicinal es muy antigua. Sus compuestos con actividad química son: el canabidiol, ácido canabinólico y varios isómeros del tetrahydrocannabinol, en especial al 1-9 tetrahydrocannabinol se le atribuyen los efectos característicos de la marihuana.



Figura 17-7. *Argemone mexicana*.

Se consume básicamente en su forma seca, en cigarros, ingerida o humada. De los efectos que se reportan son: taquicardia, eritema conjuntival, sequedad de boca, vértigo, náuseas y en ocasiones vómito; los efectos pueden variar según el sujeto, la dosis empleada y la vía de administración. Ocasiona alteraciones de la conciencia, de la percepción, estados diferenciados de excitación y depresión; en grandes dosis puede provocar alucinaciones vividas de tipo placentero (efectos dislépticos); en dosis excesiva puede promover sentimientos de temor a la muerte, rara vez violencia, hipersensibilidad táctil y auditiva (figura 17-8).

La ingestión no produce dependencia física, pero sí dependencia psicológica; debido a la ingestión crónica se ha descrito un síndrome amotivacional entre los usuarios que incluye: cambios en la personalidad, apatía, falta de motivación, dificultad para la concentración, distracción, introversión, pensamiento mágico, fragmentación del pensamiento, alteraciones de la auto percepción, pasividad y desinterés. A nivel sistémico se ha reportado afección bronquial, sinusitis, alteraciones del ciclo menstrual, con ciclos anovulatorios. Los casos de sobredosis son raros y no se han reportado daños graves irreversibles. Se ha informado del peligro que existe al emplear diversos herbicidas para lograr su exterminio de las plantaciones, ya que desprenden compuestos tóxicos (dioxinas) que pueden causar daños severos e incluso la muerte.

Lophora williamsii Lem. Coulter. Familia: cactáceas. Recibe el nombre común Bacanoc, Camaba, Curi, Chiee, Hiculi, Ho, Meca, Peyote, Peyotl, Señi, etc. Se distribuye en los estados de Baja California Norte, Chihuahua, Coahuila, Durango, Nayarit, Nueva León, San Luis Potosí, Tamaulipas y Zacatecas. Este

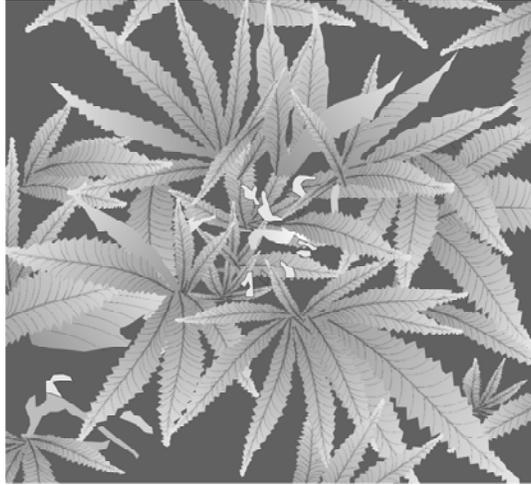


Figura 17-8. *Cannabis sativa*.

cactus tiene importancia cultural en algunos de los estados de la República Mexicana por su uso en rituales de índole religioso.

Se conocen dos variedades del peyote: el “peyote de los dioses” y el “peyote de las diosas” de ambas la distinción hecha por los Huicholes solo se refiere a estadios del desarrollo de la cactácea. Del peyote maduro se han caracterizado nueve alcaloides de los cuales podemos mencionar: anhalonina, lofoforina, peyotilina, anhalanina y anhalidina. Los alcaloides suelen ser clasificados en dos grupos: los de tipo estricnina que provocan hiperexcitabilidad, y los de tipo morfina que tienen acción sedante. La ingesta del Peyotl provoca una fase inicial de sobreexcitación en la cual se puede observar eritema facial, midriasis, delirio con polipnea, hipertensión arterial, sialorrea, poliuria, insomnio; una fase posterior de intoxicación propiamente dicha permite la presencia de marcha ataxica, temblor, midriasis con respuesta pupilar lenta a la luz e incoordinación motora.

Puede referirse sensación de edema, especialmente facial, la percepción se ve modificada con alucinaciones visuales y auditivas, el contenido de las alucinaciones pueden ser de carácter divertido o bien aterrador (figura 17-9).

Lupinus spp. Familia: leguminosas. Recibe también el nombre de Alfalfilla, Altramuz y Yalocxihuitl, que se distribuye en los estados de Colima, Chihuahua, Distrito Federal, Estado de México, Sonora, Tlaxcala. La intoxicación aguda puede producir una paraplejía espástica. Se conocen cinco alcaloides principales responsables de la toxicidad: lupinina y lipinidina, l-lupanina, dl-lupanina e hidroxilupanina. La sintomatología referida en la intoxicación aguda

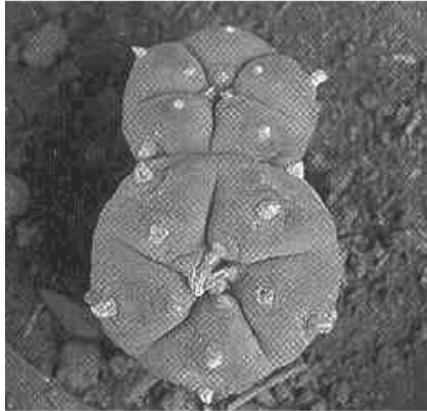


Figura 17-9. *Lophora williamsii* o peyote.

incluye hiporexia, paraplejía o cuadriplejía espástica, trastornos respiratorios, hematuria, obnubilación y muerte por asfixia.

Papaver rhoeas L. Familia: papaveráceas. Nombre común Ababol, Amapola. Básicamente su cultivo es con fines ornamentales aunque puede aparecer entre los sembradíos. Contiene: antocianina, antocianidina, ácido mecónico y readina su intoxicación provoca síntomas gastrointestinales.

Papaver somniferum L. Familia: papaveráceas. Esta planta recibe otros nombres como: adormidera, amapola de opio, nocuana-bizuono-huseachoga-becala. Se distribuye en los estados de Oaxaca y Puebla. La planta libera un látex que puede variar según el clima, el suelo y las estaciones del año; este látex es el opio, que contiene una veintena de alcaloides de los cuales los más importantes son: la morfina, la codeína, la laudanina, la papaverina, la narcotina, así como diversos ácidos albuminoides, pectinas, dextrinas, etc. Es común el consumo del opio en forma inhalada o vía intravenosa, los efectos principales son: analgesia, somnolencia, obnubilación, euforia, disforia, sensaciones placenteras, ocasionalmente náuseas y vómito. Se observa incapacidad para fijar la atención, depresión respiratoria y somnolencia.

Psilocybe mexicana IEM. Familia: agaricáceas, recibe también el nombre de A-mo-kid, Cui-ya-jo-to-ki, Hongo sagrado, Pajarito, Teonanacatl, etc. Es un hongo relacionado a rituales religiosos. La intoxicación provoca alucinaciones sensoriales con alteración de la percepción, pueden existir alucinaciones que dependen de la dosis como en el caso del Peyotl (figura 17-10).

Hay otras especies de hongos alucinógenos en México: *Stropharia cubensis*, *Psilocybe caerulenscens*, *Conocybe silignoides*.

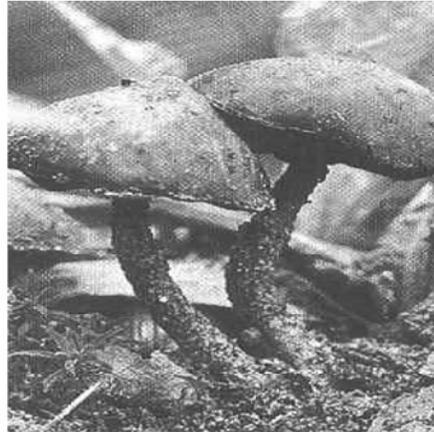


Figura 17-10. *Psilocybe mexicana*.

Turbina corymbosa L. Raf. Familia: convolvuláceas. Conocido como Badoh, Cuexpali, Ololiuhqui, Señorita entre muchos otros, se distribuye en Chiapas, Guerrero, Jalisco, Michoacán, Morelos, Nayarit, Oaxaca, San Luis Potosí, Tabasco, Tamaulipas, Veracruz y Yucatán. Las semillas de esta planta contienen ergina, isoergina, chanoclavina, elimoclavina y lisergol, derivados del ácido lisérgico. Los compuestos tóxicos inducen alucinaciones y trastornos de la percepción, su efecto más severo se logra sobre el tallo cerebral. Se reportan síntomas como sialorrea, emesis, vértigo, y diarrea pueden coexistir estados depresivos.

CLASIFICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS ADICTIVAS

De acuerdo al concepto básico las drogas que causan adicción han sido clasificadas en forma practica atendiendo a su estructura química, en otras ocasiones a sus efectos, a la vía de administración comúnmente utilizada o su grado de peligrosidad a este respecto se presenta la clasificación emitida por la OMS (cuadro 17-1).

Cuadro 17-1.

Grupo		Nombre		
1°	Mas peligrosas	Opio	Derivados del opio	
2°	Moderadamente peligrosas	Barbitúricos	Alcohol	
3°	Peligrosas	Cocaína	Anfetaminas	Derivados anfetamínicos
4°	Menos peligrosas	LSD	Cannabis y derivados	Mescalina

Cuadro 17-2.

Grupo		Nombre				
1	Lícitas		Alcohol	Tabaco		
2	Ílícitas	Con prescripción médica	Sedantes	Hipnóticos	Analgésicos (opiodes)	Barbitúricos
		Sin prescripción médica	Marihuana	Estimulantes	Sedantes	Alucinógenos

Otra clasificación considera la legalidad de su uso (cuadro 17-2). El rubro de drogas lícitas incluye aquellas que son aceptadas por la población y que se consumen bajo un marco jurídico de restricción sólo para menores de edad.

Muchas de las drogas de uso médico con efectos psicoactivos y cuyo uso esta reglamentado suelen asociarse a abusos en su consumo o adicción, la lista se presenta en el cuadro 17-3.

Cuadro 17-3.

Sustancia	Descripción	Factor adictivo
Alprazolam	Ansiolítico de vida media	Altamente adictivo
Flunitrazepam	Ansiolítico, potente inductor del sueño de vida media	Altamente adictivo por su poder relajante, efecto rápido y potente (reinas)
Diazepam	Ansiolítico, relajante inductor del sueño	Menos adictivo que otros. Se abusa instalación por sus efectos de rápida
Clonazepam	Ansiolítico, anticonvulsivo	No causa adicción, si abuso
Trihexifenidilo	Anticolinérgico	Altas dosis produce alucinaciones, y en concentraciones intermedias produce euforia
Analgésicos opioides	Efecto idéntico a la heroína	Síndrome de abstinencia se presenta después de unas cuantas dosis
Fluoxetina	Uso en trastornos depresivos y obsesivos compulsivos	Potencial adictivo muy bajo
Metilfenidato	Aumenta el estado de vigilia y disminuye el apetito	Efectos de corta duración por lo que conduce a un mayor consumo y con ello tolerancia
Anfetaminas	Similar al metilfenidato	Potencial adictivo mayor, su uso endovenoso incrementa su potencia
Antipsicóticos	Uso en estados psicóticos	Potencial adictivo nulo; aunque se puede observar abusos

Cuadro 17-4.

Depresores	I. Opioides	Opio	Morfina Codeína
		Heroína	
		Hidromorfina	
	II. Benzodiazepinas	Alprazolam	
		Bromacepam	
		Clordiazepóxido	
		Cloracepato dipotásico	
		Diacepam	
		Loracepam	
		Fluracepam	
		Nitracepam	
		Oracepam	
		Cloracepam	
		Brotizolam	
		Triazolam	
		Pracepam	
		Halacepam	
	III. Otros depresores	Barbitúricos	Pentobarbital
		Clorales	Amobarbital
			Fenobarbital
			Bulvinal
	IV. Alcohol	Piperidineaciones	Hidrato de cloral
			Eticlovinol
			Metipirilon
			Gluteimida
	V. Inhalables	Carbonatos	Meprobamato
		Quinazolanas	Metacualona
		Desoxibarbitúricos	Primidona
		Uretanos	Etinamato

Las drogas de uso ilegal con efectos depresores son: opio y sus derivados, inhalables; mientras que las que tienen efecto estimulante incluye: la cocaína, alucinógenos y la fenilciclidina (cuadro 17-5).

Se clasifican de acuerdo con el efecto que ejercen sobre el estado psíquico de una persona, éste puede ser de dos tipos: de aceleración o de retardo de la actividad mental (cuadros 17-4 y 17-5).

BASES FISIOLÓGICAS

Durante mucho tiempo predominó el modelo moral que consideraba la adicción como un problema de índole moral, este modelo centra como causa principal la declinación de la voluntad del individuo, que lo esclaviza al consumo de determi-

Cuadro 17-5.

Estimulantes	I. Aminas simpaticomiméticas	
		Antepramona
		Anfetamina
		Pseudoefedrina
		Dextrofenfluramina
		Denetilina
		Fenfluramina
		Fenproporex
		Fentermina
		Mazindol
		Metilfenidato
		Fenilpropanolamina
		Destroanfetamina
		Efedrina
	II. Cocaína	Mezcalina
	III. Alucinógenos	Psilocibina
		Ácido lisérgico
		Fenilciclidina
		Mariguana
		Hachís

nadas sustancias. Más tarde se estableció la idea de que el origen de las adicciones se originaba por un problema de índole psicológica, bajo este modelo el adicto era poseedor de una serie de conflictos no resueltos generadores de una ansiedad neurótica que conducía a una evasión de la realidad y del sufrimiento; bajo un enfoque sintomático de la enfermedad en este caso la terapéutica se enfocó a terapia de tipo psicológico sin resultados completamente satisfactorios.

Otro modelo es el que surgió bajo la influencia de las ciencias sociales, surgieron los modelos antropológico y sociológico que trataban de encontrar las causas de las adicciones originado por una sociedad enferma que conducía al individuo al consumo excesivo y enajenante de sustancias adictivas que con el tiempo provocarían dependencia. En estos modelos los fenómenos como la pobreza, el hacinamiento, la enajenación, la sobrepoblación, la crisis de valores eran algunos de los expuestos ampliamente.

El estudio de la adicción ha generado una gran cantidad de observaciones en relación a las respuestas condicionadas todas estas evidencias se han basado en estudios experimentales que han puesto de manifiesta la conducta de “búsqueda” de la droga. Las respuestas condicionadas funcionan como estímulos reforzadores positivos o negativos, diversos estímulos ambientales han sido considerados como estímulos condicionados por su reiterativa asociación con los estados inducidos por las drogas. Debido a este enfoque se han desarrollado diversos procedimientos terapéuticos denominados de contracondicionamiento, incluyendo tera-

pia aversiva y la conductual–cognoscitiva “condicionamiento cubierto”. Diversos esfuerzos terapéuticos encaminados a modificar la conducta condicionada se han aplicado en los últimos años con resultados prometedores; sin embargo, el proceso de adicción en humanos es un proceso complejo que involucra factores políticos, sociales, psicológicos y farmacológicos; de tal suerte que los tratamientos conductuales deben acompañarse de amplias medidas de rehabilitación.

Algunas investigaciones establecen que en las adicciones la entrada a este proceso lo constituyen factores como: estresores, ansiedad, disforia que se interrelacionan con un estado emocional “negativo”, la calidad de las relaciones personales (soporte social), el tipo de personalidad y los estilos “copiado” (impulsividad) tienen por salida una selección del control que presupone una capacidad de límite o bien en su pérdida con el consecuente comportamiento adictivo.

Varios son los modelos que han sido propuestos para esclarecer los factores que intervienen en la adicción; el modelo económico incluye una teoría racional que asume un descontinuado y exponencial retraso en la recompensa para el individuo. El estudio del comportamiento económico provee elementos desde un análisis del comportamiento del mercado e introduce el concepto de elasticidad de la demanda que es referenciada por los cambios en el consumo, resultante de un proporcional cambio en el precio; el segundo concepto es el tipo de consumo “inelástico” referenciado por la disminución en el consumo que es proporcionalmente menor que el incremento en el precio del producto ofertado; este modelo ha permitido entender la evidente impulsividad de los individuos dependientes de drogas y como algunos de ellos han perdido el control en el consumo de ellas.

En modelos de comportamiento las investigaciones condujeron al hecho de que los individuos que desarrollan adicción a una droga manifiestan síntomas de adaptación biológica; la traducción clínica son: tolerancia y síndrome de supresión. Los muy variados experimentos en animales han permitido concluir que este substrato es de tipo neuroquímico.

Las drogas que afectan la excitación como las anfetaminas y cocaína probablemente imiten los efectos de la norepinefrina desplazando esta amina de las terminales periféricas adrenérgicas. Estas drogas pueden también actuar desplazando catecolaminas de los sitios de almacenamiento. La liberación de dopamina está correlacionada con los estímulos de recompensa, si se relaciona con estas drogas su uso puede ser auto recompensante.

Desde 1940 Himmelsbach consideró la hipótesis de que se promovía una regulación de receptores de neurotransmisores en el cerebro por el consumo de drogas en una forma de “neuroadaptación” con implicaciones bien definidas sobre la tolerancia y el síndrome de abstinencia; esta hipótesis dominó por más de 50 años; sin embargo, aunque la regulación de receptores es clara no es tan simple como el modelo de Himmelsbach ya que en la actualidad se considera que la regulación de receptores se basa en la expresión genética; nuevas técnicas moleculares han

sido de ayuda para comprender mejor el proceso de regulación de receptores lo que ha permitido que gradualmente se incorporen modificaciones a la hipótesis de aquella época sin que hasta el momento se cuente con una explicación totalmente satisfactoria de los hallazgos clínicos en consumidores de drogas. Las implicaciones sobre posibles terapéuticas han motivado nuevas investigaciones en el campo de la dependencia a drogas como un fenómeno de neuroadaptación.

El avance en las neurociencias del comportamiento nos ha permitido un mayor entendimiento del abuso y dependencia a sustancias. Los sedantes hipnóticos barbitúricos y no barbitúricos se les relaciona con un retardo en el metabolismo oxidativo e inhibiendo la transmisión sináptica; su efecto básico es inhibir específicamente la acción sináptica del GABA. En pequeñas dosis puede aumentar la actividad conductual, debido a un aumento de la conducta discriminativa en ciertas actividades, bloqueando la sobre estimulación del sistema reticular activador. Los tranquilizantes afectan al cerebro en varios niveles debido a su acción sobre GABA, se considera que los tranquilizantes estrechan el rango de respuestas conductuales frente a estímulos adversos. Los antidepresivos probablemente actúan produciendo un aumento prolongado en la concentración de norepinefrina, dopamina y 5 hidroxitriptamina. Mientras que los psicodislépticos pueden imitar el efecto del 5 HT o disminuir la tasa de conversión del 5 HT. Estas drogas pueden sustituir la realidad del mundo presente con una alternativa diferente que es igualmente real para el individuo.

Un modelo globalizador de las adicciones fue el propuesto por la OMS (figura 17-11) en este modelo se integran factores sociales, individuales que conllevan a un aprendizaje, si este sufre refuerzos y se asocia a una disposición al consumo de drogas traerá como consecuencia un estado de neuroadaptación que a su vez daría origen a consecuencias aversivas o bien a consecuencias reforzantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los efectos generales de las drogas más comunes se enlistan en el cuadro 17-6.

El diagnóstico de la dependencia a sustancias toma por base los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM- IV)* los cuales derivan de la comprensión de los casos, su definición, las pruebas toxicológicas y la historia de uso y abuso.

ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Entre estas sustancias se encuentran algunas que se desarrollaron para uso terapéutico como las anfetaminas, otras que se han consumido tradicionalmente para

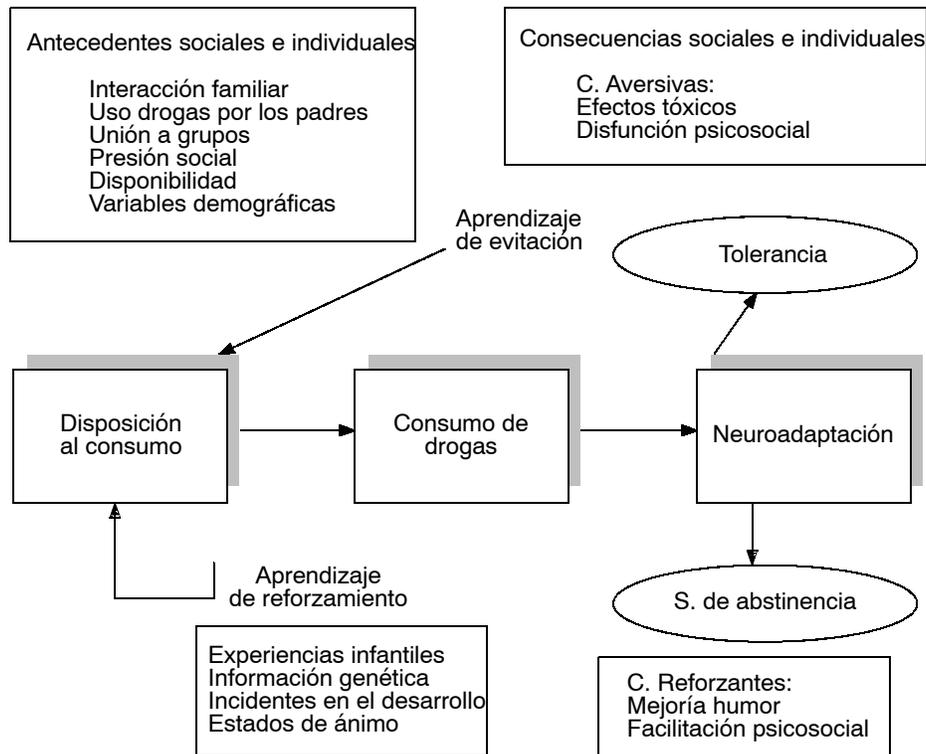


Figura 17-11.

lograr estimulación como la coca o sus derivados la cocaína y la xantina que es la más consumida por el ser humano en numerosos productos comerciales como el café, té, chocolate y refrescos de cola.

Cocaína

Nombre genérico Benzoilmetilecgonina, es una droga estimulante del sistema nervioso central, su presentación es la de un polvo blanco extraído de las hojas de la coca, se trata de un arbusto que crece en América del Sur e Indonesia y que pertenece al género: *Erythroxylon coca*. La cocaína viene en tres formas básicas: la forma de roca, la forma de hojuelas, y la más común la “coca callejera”. El sulfato de cocaína recibe el nombre común de pasta de coca, popularmente se le conoce como basuco, zuzuki, banano; se presenta en forma de polvo grisáceo blanco o café que se fuma mezclado en cigarrillo o marihuana. El alcaloide de la cocaína: benzoilmetilecgonina reconocido como la base de coca es el popular

Cuadro 17-6.

	Opiáceos	Cocaína	Sedantes	Alucinógenos	Tranquilizantes	Estimulantes	Marihuana	Inhalables
Sobredosis (potencial letalidad)	⊕	⊕	⊕	↔	↔	⊕		⊕
Dependencia/adicción	↑	↑	-↑	↓	↓	↑	-↓	↓
Causa de lesiones irreversibles	↓	→	-↓	↓	↓	→	↓	↑
Psicosis		⊕		⊕		⊕	⊕	
Disfunción social	↑↑	↑↑	↑	↓	↓	-↓	-↓	-↓
SOC	↓	-↑	-↓	↑	↓	-↑	↓	↑
Agresividad-excitación		⊕			⊕			⊕
Alucinaciones		⊕		⊕				
Angustia		⊕		⊕				
Incapacidad para fijar la atención		⊕			⊕			
Afección en coordinación motora		⊕		⊕	⊕			
Euforia	⊕	⊕		⊕				⊕
Alteración lenguaje	⊕	⊕	⊕	⊕		⊕	⊕	⊕
Alteración juicio	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Insomnio		⊕						

⊕ = presentación; ↑ = alto; → = moderado; ↓ = bajo; ↔ = posible.

crack que se presenta en forma de cristales blancos que se calientan en una pipa para vaporizar su ingrediente activo. La cocaína es usada en algunos países en el área médica como un vasoconstrictor y anestésico tópico; por ejemplo, el hidrocloreto de cocaína de 4 y 10%.

La droga constituye de 0.5 a 1% del peso seco de la planta, para su venta generalmente es adulterada con: anestésicos locales como la procaína, lidocaína, tetracaína, benzocaína. Con estimulantes como anfetaminas, cafeína, metilfenida-

to, ergotamina, aminofilina, estricnina (*death hit*), con alucinógenos LSD, hasish, marihuana, PCP. Con opiodes como codeína, heroína (*speed ball*), depresores como el alcohol *liquid lady*. Además de sustancias inertes como el talco, el fluor, azúcares (lactosa, sucrosa maltosa, manitol), almidones de maíz. Otros como la quinina, tiamina, bicarbonato de Na, manganesio, sulfato de magnesio, salicilamina. Hay reportes de cocaína adulterada incluso con atropina.

Las primeras descripciones sobre casos de dependencia fueron descritas en el año 1855; sin embargo, su uso se remota a la antigüedad como un elemento relevante en las culturas sudamericanas asociado a ritos de pubertad y fertilidad, en la actualidad su uso se ha extendido ampliamente.

La dependencia es de tipo psicológico ya que no hay evidencia clínica de síndrome de abstinencia cuando la droga es usada exclusivamente. Diversas publicaciones señalan que en EUA el número de casos atendidos en los servicios de urgencias asociados al abuso de la cocaína se ha incrementado de 7 155 a 39 657 casos anuales aproximadamente y considerada a esta droga, como la droga ilícita más común motivo de urgencias. Es inhalada en forma de polvo, licuificada e inyectada o convertida en base y fumada; el uso más habitual es por inhalación por la nariz, aunque se puede usar en forma intravenosa, incluso asociado a heroína (*speed-ball*) para potencializar sus efectos.

El costo es variable, y proporcional al grado de pureza de la sustancia, la “grapa” como se le denomina en el lenguaje popular se puede comprar de manera ilícita hasta en \$80.00 por lo que ha permitido el consumo de las clases sociales menos privilegiadas de tal forma que ha dejado de ser la droga “clasista” como era identificada, esté proceso de socialización descarta el uso exclusivo de una élite, y la pone al alcance en una forma burda que se elabora con insumos de menor calidad.

Los competidores en el mercado ilegal lo han constituido las anfetaminas (dexanfetamina, metanfetamina y fenmetracina), las cuales independientemente de su consumo como drogas alternativas, pueden utilizarse en preparaciones que guardan similitud con la cocaína ya que tienen efecto parecido, pero con efecto 10 a 15 veces mayor. Una situación particular asociada a su alta demanda ha derivado en la creación de la “cocaína del pobre” conocida con el nombre de crack; elaborado en laboratorios clandestinos, macerando la hoja de la coca con queroseno y sometiéndole a un proceso de lavado con éter y acetona, la pasta que resulta de este proceso suele agregársele bicarbonato de sodio para incrementar su volumen, su alto grado de impurezas dificulta su administración nasal, por lo que se utiliza como tabaco.

La vida media de ésta droga es de aproximadamente de una hora, se metaboliza en el hígado y riñón, por lo que puede detectarse en la orina; la dosis usual de intoxicación es de 15 a 50 mg. Se absorbe rápidamente cuando se administra al fumar o intranasal, con un efecto a los dos minutos y un efecto máximo entre 15 y 20

minutos después de su administración por esta vía; cuando su uso implica la vía intravenosa el efecto máximo se logra entre 5 y 10 minutos.

Se ha comprobado que la administración por vía oral el índice de su absorción es bajo, pero su acción es prolongada. Su efecto inicial es estimulante del sistema nervioso central y en forma secundaria deprime en forma descendente la corteza cerebral hasta la médula. Hay una gran cantidad de informes en los que se sigue este patrón general: poco después de la administración de la droga hay una pérdida de la sensibilidad de la cavidad bucal, una sensación de agradable calor en todo el cuerpo seguida de una gran excitación. El consumidor se siente fuerte y animado, capaz de emprender cualquier acción, la fatiga se reduce y frecuentemente se experimentan sensaciones placenteras de riqueza y poder; la euforia que presenta el consumidor dura una hora en término medio, para presentarse después apatía, fatiga, angustia, lo que promueve el uso de nuevas dosis.

Por su capacidad estimulante se le ha dado a conocer como la facilitadora de conductas violentas sobretodo en personas con éste rasgo de personalidad. Los efectos observados clínicamente, dependen de la dosis y la frecuencia con que esta es administrada, su inhalación promueve erosiones de la mucosa nasal, ulceraciones e incluso perforaciones del segmento cartilaginosa.

Se han descrito tres etapas en el abuso de esta droga, la primera el estado de euforia en la que acrecenta los sentimientos de confianza, en esta etapa el consumidor se puede mantener en el nivel recreacional o eufórico con un consumo ocasional; cuando el consumo se realiza frecuentemente, el consumidor probablemente pasará a la segunda etapa llamada disforia de cocaína, etapa en la que se experimenta apatía, nerviosismo, insomnio, anorexia y pérdida ponderal, si la segunda etapa continúa durante un periodo de varios meses, el consumidor probablemente pasará a la tercera etapa, el estado psicótico que puede ser difícil de distinguir de la esquizofrenia paranoide aguda.

La causa más frecuente de consulta de urgencia en usuarios de cocaína es el dolor de tórax de los cuales se estima que el 6% presentan infarto agudo al miocardio y un indeterminado número presenta eventos cardíacos futuros secundaria a aterosclerosis acelerada. Numerosos estudios se han llevado a cabo para dilucidar el efecto de la cocaína en el miocardio; la primera asociación con infarto agudo al miocardio y cocaína fue reportado en 1982, desde entonces se han publicado más de 100 reportes de casos ha este respecto. La fisiopatología de la isquemia miocárdica asociada a la cocaína es basada en modelos animales, estudios de cateterización cardiaca en humanos, casos reportados y evidencia anecdótica; lo que se relaciona a los efectos simpaticomiméticos de la cocaína al incrementan la demanda de oxígeno en el miocardio y la vasoconstricción coronaria alfa adrenérgica que limita el flujo sanguíneo en la arteria coronaria. Entre algunos otros de sus efectos inhibe la fibrinólisis endógena e incrementa la trombogenicidad y la agregación plaquetaria.

Los resultados en animales de experimentación sobre los efectos cardiovasculares son controversiales, algunos de ellos mostraron incremento en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca y otros han demostrado decremento de la tensión arterial, frecuencia cardíaca e incluso del gasto cardíaco.

La mayoría de los estudios en seres humanos son confinados al monitoreo de la tensión arterial y frecuencia cardíaca y rara vez se han investigado los posibles efectos sobre el gasto cardíaco, índice cardíaco, volumen minuto, índice volumen minuto esto tal vez debido a la poca necesidad de utilizar monitores invasivos en pacientes con intoxicaciones en su mayoría leves.

En modelos animales la cocaína puede tener un efecto positivo o negativo Beckman ha demostrado que dichos efectos dependen de la dosis; dosis moderadas tienen efectos simpático miméticos; sin embargo, altas dosis tienen una influencia negativa. En conclusión se han observado diferencias en el perfil hemodinámico atribuido al uso mismo de la cocaína por el individuo, diferencias genéticas, metabolismo de la cocaína, variación en el tiempo de la administración de la última dosis y variados efectos en la concentración de metabolitos de la cocaína.

En la intoxicación aguda se produce un importante efecto estimulante que produce ansiedad intensa, a menudo produce estados alucinatorios; las alucinaciones táctiles constituyen el llamado signo de Magnan la sensación anómala es descrita en relación a animales como gusanos, hormigas etc., sensación que puede llegar a ser tan intensa que el enfermo puede llegar a lesionar. Otras manifestaciones clínicas son: hipertensión arterial, taquicardia, arritmias como taquicardias ventriculares, insuficiencia cardíaca, fiebre, convulsiones, apnea eventos hemorrágicos cerebrales e incluso muerte súbita. Se han descrito temblor, delirio, midriasis, disestesias y parestesias, hiperreflexia osteotendinosa, dolor abdominal, náuseas y vómito. Esporádicamente se pueden observar complicaciones como hemorragia subaracnoidea, infartos cerebrales, barotrauma pulmonar, hemorragia pulmonar, neumonitis, bronquiolitis y edema agudo pulmonar no cardiogénico, vasculitis, disección aórtica, isquemia intestinal, necrosis de la piel y muscular, además de infartos renales y trombosis venosas y carditis es otra de las complicaciones que se asocian al uso parenteral.

Se han recopilado algunos datos sobre el efecto en el aprendizaje por lo que algunos autores señalan que la cocaína interfiere con la adquisición de nuevos patrones de comportamiento aún si se trata de un primer consumo. El uso crónico provoca en el enfermo irritabilidad, abulia, la paranoia, ideas delirantes que no son raras a veces acompañadas de experiencias terroríficas. En la esfera sexual provoca disminución de la libido, impotencia, ginecomastia, alteraciones del ciclo menstrual, a veces asociado al síndrome de amenorrea galactorrea e infertilidad.

En el periodo de gestación la ingesta de ésta droga se asocia con un alto riesgo de malformaciones congénitas cardiovasculares y cerebrales.

Anfetaminas

Las anfetaminas al igual que la cocaína son utilizadas por sus propiedades euforizantes y estimulantes, la primera utilización de las anfetaminas fue como apoyo farmacológico en la medicina. El registro más antiguo de abuso de anfetaminas se remonta a la segunda guerra mundial, época en que fue utilizada por soldados alemanes y japoneses, los reportes fueron incrementándose particularmente en países como EUA e Inglaterra; su poder adictivo no fue reconocido hasta después de esta guerra. De acuerdo a las estadísticas del Ministerio de Salud, de la república de China 35 000 casos de adicción fueron registrados en 1992, los consumidores crónicos de estas sustancias señalan que quienes las utilizan regularmente son más jóvenes que los usuarios de otras drogas.

Existe en algunos países una mayor preferencia de esta droga por el bajo costo y su acción duradera; la dosis letal de las anfetaminas se reporta de 20 a 25 mg/kg, aunque hay reportes de dosis letal de 1.5 mg/kg, hay una susceptibilidad individual desde dosis de 250 mg y posiblemente como 800 mg han sido ingeridos sin efectos significativos.

Se ha documentado que el uso crónico genera tolerancia y el usuario puede usar más de 5 000 a 15 000 mg/día. El enlace selectivo sobre receptores dopamina y norepinefrina se relaciona con el reemplazo de estas catecolaminas en la sinapsis lo que resulta en un incremento en la estimulación por dopamina D1, D2 y otros receptores celulares causando un incremento en el tono simpático. Los derivados de las anfetaminas y las drogas relacionadas incluyendo las metanfetaminas (cristal menth crank), metilenedioxymetanfetamina (MDMA ecstasy), efedrina (herbal ectasy), y metcathione (cat), no son de prescripción médica (figura 17-12).

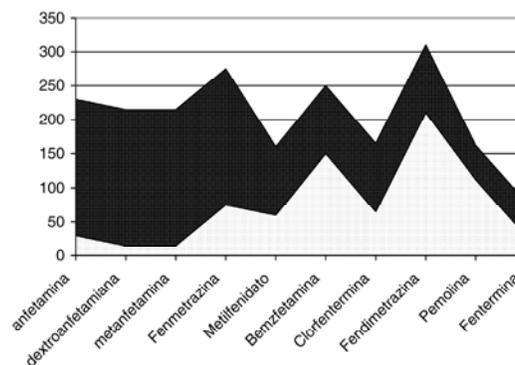


Figura 17-12. Anfetaminas, fármacos semejantes y potencial de abuso.

Hay varios suplementos nutricionales en el mercado que pueden contener estimulantes o drogas simpático miméticas como la efedrina y la cafeína, la fenilpropanolamina fue recientemente descrita porque incrementa la incidencia de hipertensión cerebral hemorrágica en mujeres jóvenes. Los pacientes pueden presentarse con ansiedad, tremor, taquicardia, hipertensión, diaforesis, dilatación pupilar, agitación, hiperactividad muscular, y psicosis. Puede ocurrir acidosis metabólica en casos de severa intoxicación, hiperkalemia, rabdomiolisis crisis convulsivas e hipertermia; la muerte ha sido descrita como resultado de la hipertermia, hipertensión sostenida que puede resultar en hemorragia intracraneal, crisis convulsivas, edema cerebral o colapso cardiovascular, la hiperpirexia, al igual que la hiperkalemia y la falla renal que puede ser debido tanto a factores prerrenales o bien a toxicidad directa; son considerados indicadores clínicos de mal pronóstico.

Se ha reportado hiponatremia después del uso de MDMA por mecanismos desconocidos aunque se sugiere que pudiera ser debido al síndrome de secreción inapropiada de hormona atidiurética (SIADH) o a un excesivo consumo de agua. La ingesta de anfetaminas provoca estados de somnolencia posterior a su ingestión, asociado a letargo, apatía que puede durar varios días. Dentro de los trastornos psicológicos se han reportado psicosis de tipo paranoide, rasgos esquizoides, pánico, alucinaciones. La intoxicación crónica es muy parecida a la intoxicación por sobredosis, presentándose muy frecuentemente alteraciones mentales. Esplín y Done clasifican la severidad de la intoxicación en IV grados (cuadro 17-7).

El tratamiento agresivo multidisciplinario es una exigencia para reducir la mortalidad; la profusa sudoración, taquipnea y taquicardia están frecuentemente presentes por lo que la depleción de líquidos requiere agresiva rehidratación, en un 10% se estima que los pacientes llegan a requerir ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) con necesidad de monitoreo hemodinámico invasivo.

Los β -bloqueadores tipo propanolol es generalmente utilizado para pacientes con taquicardia pero sin hipertensión.

En el grado IV de intoxicación se recomienda: mantener la vía aérea, asistir la ventilación si fuese necesario, tratar las convulsiones y el coma. Reducir rápida-

Cuadro 17-7.

Signos	Grado de severidad
Irritabilidad, insomnio, temblor, hiperreflexia, salivación, midriasis	+1
Hiperactividad, confusión, hipertensión, taquipnea, taquicardia, fiebre	+2
Delirium, manía hipertensión, taquicardia, arritmias	+3
Hiperpirexia, acidemia, insuficiencia renal, convulsiones, estado de coma, choque	+4

mente la temperatura en pacientes quienes presentan hipertermia 40 °C. Se debe tratar la agitación o la psicosis con una benzodiazepina como el diazepam 5 a 10 mg IV o midazolam 0.1 a 0.2 mg/kg IM.

Para la intoxicación por ingestión, administrar carbón activado, sin provocar vómito, porque hay riesgo de crisis convulsivas y promover broncoaspiración.

El tratamiento de la agitación con sedantes como el lorazepam 2 a 3 mg IV. El tratamiento de la hipertensión con drogas vasodilatadoras como la fentolamina (1 a 5 mg IV) o nifedipina (10 a 20 mg VO) o una combinación de bloqueadores α y β adrenérgicos como el labetalol (10 a 20 mg IV). No debe administrarse beta bloqueadores como el propanolol solo porque puede presentarse efectos paradójicos ya que puede haber un empeoramiento de la hipertensión como resultado de una oposición de los efectos alfa adrenérgicos. Las anfetaminas y metanfetaminas se pueden detectar en una muestra de orina mediante técnicas de inmunoensayo (polarización fluorescente).

LSD y otros alucinógenos

Se trata de una variedad de sustancias que proceden de plantas y hongos, algunas son sintéticas como la fenciclidina. El PCP, tolueno y otros solventes, y el LSD son sustancias con propiedades alucinógenas; el mecanismo de toxicidad y la variedad de sus efectos clínicos varían de acuerdo a cada sustancia.

El abuso de sustancias alucinógenas naturales continua siendo un problema también en EUA y algunas ciudades de Europa especialmente en Escandinava. Algunas publicaciones en el año 1992 mostraron que cerca de 3% de estudiantes universitarios han usado o experimentado con hongos del tipo *Psilocybe*. Este tipo de hongo contiene una variable concentración de sustancias psicoativas *psilocybin*, *psilocin* y *baeocistin*.

Las especies de hongos más comunes en Europa y las concentraciones de las sustancias psicoativas se muestran en el cuadro 17-8.

La más alta concentración de *psilocybin* es encontrada en la especie *psilocybe semilanceata*. Las evidencias sobre este tipo de intoxicaciones son de tipo anecdó-

Cuadro 17-8.

Especie	Psilocybin	Psilocin	Baeocistin
<i>Psilocybe semilanceata</i>	0.98		0.34
<i>Psilocybe bohemica</i>	0.85	0.02	0.04
<i>Psilocybe cubensis</i>	0.63	0.11	0.02
<i>Gymnohilus pururatus</i>	0.34	0.29	0.05
<i>Inocybe aeruginascens</i>	0.40	-	0.21
<i>Panaeolus cyanescens</i>	0.32	0.51	0.02

tico. Los índoles alucinógenos alcaloides psicodisleticos son conocidos como inhibidores de los receptores serotonina (5HT) del SNC causando con ello incremento neuronal de serotonina.

Algunos hongos y plantas alucinógenas producen delirium anticolinérgico, caracterizado por rubor de la piel, sequedad de mucosas, midriasis, taquicardia, retención urinaria. Algunas plantas pueden contener indoles alucinógenos como la mescalina y el dietilamina del ácido lisérgico LSD, que originan clínicamente marcadas alucinaciones visuales, distorsión perceptual, pupilas midriáticas y taquicardia.

La feniciclidina (PCP) un agente anestésico disociativo similar a la ketamina, puede producir fluctuaciones de delirio y coma, asociado a nistagmus. El tolueno y otros solventes hidrocarbonados (butano, tricloroetileno, “chemo” causan euforia y delirium y puede sensibilizar el miocardio a los efectos de las catecolaminas provocando arritmias que pueden ser fatales. Otra complicación que se ha reportado de gravedad es la falla renal aguda.

Otros solventes hidrocarbonados (butano, tricloroetileno, “chemo” causan euforia y delirium y puede sensibilizar el miocardio a los efectos de las catecolaminas provocando arritmias que pueden ser fatales. Otra complicación que se ha reportado de gravedad es la falla renal aguda.

Tratamiento

Mantener la vía aérea permeable y asistencia respiratoria si es necesario. Tratar el coma, hipertermia, y crisis convulsivas Para los casos de ingestión de grandes dosis, considerar dar carbón activado oral o por sonda nasogástrica. En los pacientes con delirium anticolinérgico puede ser benéfico las dosis de fisostigmina; sin embargo, este fármaco no puede ser utilizado si se sospecha la coexistencia de intoxicación por antidepresivos tricíclicos. La disforia, agitación y psicosis asociada con LSD o la intoxicación con mescalina pueden responder a benzodiazepinas (lorazepam 1 a 2 mg VO o IV o haloperidol 2 a 5 mg VO o IV). Es importante el monitoreo cardiaco de aquellos pacientes quienes inhalaron solventes con el fin de valorar las potenciales arritmias cardiacas que puedan presentarse (contracciones prematuras ventriculares, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular), el tratamiento con betabloqueadores como el propanolol (1 a 5 mg IV o esmolol 250 a 500 mg/kg IV, hasta 50 mg/kg/min para infusión) pueden ser más efectivo que la lidocaína.

Marihuana

La marihuana se obtiene de las flores y hojas jóvenes de la especie *Cannabis sativa*; esta planta produce una resina como escudo protector contra las inclemencias del tiempo; misma que contiene los ingredientes activos de la planta. La

marihuana contiene 421 sustancias de 18 tipos químicos de los cuales el más importante es el tetrahidrocannabinol (TCH), su concentración es mayor en la resina pura conocida con el nombre de hashish. Su potencia es 5 a 10 veces más que la marihuana dependiendo de las condiciones de crecimiento de la planta y como se use.

El hashish líquido es llamado aceite de hash puede tener concentraciones de 30 a 40%. En el mundo occidental generalmente se fuma, de acuerdo a sus efectos debe considerarse como un sedante hipnótico como el alcohol. La administración crónica hace que se desarrolle tolerancia a una amplia variedad de sus efectos agudos entre los cuales se pueden mencionar taquicardia e hipertensión arterial, puede observarse congestión conjuntival, temblor, alteraciones de la marcha. En los fumadores de hash se reportado una mayor ocurrencia de bronquitis, asma, sinusitis y hay algunas evidencias de su posible efecto carcinógeno. Las altas concentraciones provocan un efecto alucinante, con alteración de la percepción visual auditiva y del tacto.

DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La prescripción de opiodes ilícita es popular, el abuso de estas drogas es frecuente y es causa de hospitalizaciones frecuentes por sobredosis. Estas drogas tienen un amplio variedad potencias y duración de acción; por ejemplo algunos de los derivados del fentanil son más de 2 000 veces más potentes que la morfina. Todos estos agentes disminuyen la actividad del SNC y la actividad simpática por acción de los receptores opiáceos en el cerebro. El tramadol es un nuevo analgésico que no se relaciona químicamente a los opioides pero actúa sobre los receptores opioides.

En este grupo se encuentran los derivados del opio, que tienen utilidad en la medicina por sus efectos analgésicos y sedantes. Los efectos comunes de los derivados del opio: laudano, paregórico, morfina, codeína, heroína, dilaudid, meperidina, metadona; son la depresión respiratoria, estreñimiento, constricción pupilar, hipotensión postural, supresión del al libido, también se reporta náuseas, vómito y prurito generalizado.

Puede referirse euforia, sudoración y miosis; la intoxicación severa puede causar hipotensión, bradicardia, hipotermia, coma y paro respiratorio. La muerte es debida a apnea o aspiración pulmonar del contenido gástrico. El dextropropoxifeno puede causar convulsiones y prolongación del intervalo QRS. El tramadol, dextrometofan y meperidina también ocasionalmente causan convulsiones. Con la meperidina, el metabolito normeperidina es probablemente la causa de convulsiones y más comúnmente en dosis repetidas acumuladas de insuficiencia renal.

La duración del efecto de la heroína es de tres a cinco horas, la intoxicación con metadona puede ser de hasta 48 a 72 horas o más, la mayoría de los opioides con excepción de los nuevos derivados ilícitos del fentanil, tramadol, metadona son detectables en las pruebas rutinarias de toxicología.

Heroína

La heroína fue primeramente sintetizada de la morfina en 1874 y comercialmente producida como remedio para el dolor en 1898. *The Harrison Narcotic Act* de 1914 fue la primera legislación para el control de esta droga en Estados Unidos. Una dosis típicamente contiene 100 mg de material; la heroína es el producto de un proceso de extracción de diacetilmorfina, acetilación y cristalización de la morfina obtenida del opio.

El uso de esta droga guarda predominio en el sexo masculino en edad promedio de los 30 años, con un mayor uso por vía nasal. La sobredosis de heroína se ha incrementado en una significativa contribución para la mortalidad de adultos jóvenes sobre todo en Australia y EUA; algunos de los factores de riesgo reconocidos son la coadministración con benzodiazepinas y alcohol; sin embargo, el mecanismo por el cual sobreviene la muerte aún no es claro, hay hipótesis que sostienen que la disfunción hepática o renal incrementan el riesgo de sobredosis.

De acuerdo con en *National Center for Alcohol and Drug Abuse Interventions* hay más de medio millón de nuevos cocainómanos y usuarios de heroína por año. Frecuentemente la heroína al igual que otras drogas es adulterada con scopolamina, cloroquina e incluso en intentos suicidas con estricnina. Reporte de brotes epidémicos que han requerido evaluación en los servicios de urgencias por manifestaciones anticolinérgicas en EUA llevaron a la conclusión de cointoxicación con scopolamina planta alcaloide derivada de la familia de la belladona; la intoxicación con esta planta puede resultar en un síndrome fulminante que incluye elevación de la temperatura, taquicardia, estado confusional, midriasis, boca seca, ausencia de peristalsis, retención urinaria y disminución de la sudoración axilar el método auxiliar del diagnóstico útil es la cromatografía de gas.

Los datos reportados en la serie de casos son taquicardia, hipertensión arterial, hipertermia, midriasis, agitación psicomotriz, rara vez se observaron crisis convulsivas; en estos reportes se menciona que la mitad de los pacientes presenta inicialmente síntomas y signos de toxicidad al opio y subsecuentemente manifestaciones anticolinérgicas, la gravedad en muchos de ellos (casi la mitad) han requerido manejo en unidades de terapia intensiva. El método auxiliar de diagnóstico es la cromatografía de gas (espectroscopia de masa) y el estudio se puede realiza en muestras de orina o saliva.

Tratamiento

La naloxona es considerado un medicamento estándar para la intoxicación por heroína, se ha estudiado por algunos autores el grado de severidad de las complicaciones (paro cardiopulmonar, deterioro del alerta, edema pulmonar, broncoaspiración, hipertermia, convulsiones generalizadas, rabdomiolisis, neumonía, hipotermia e hipoglucemias) y el posible impacto de la administración de naloxona en etapas tempranas de la intoxicación y se ha informado que de 1 000 casos de diagnosticados (heroína o mezclas) solo se espera de 4 a 30 complicaciones severas las cuales pueden reducirse con la administración de dosis bajas de naloxona e hiperventilación aunque hay reportes de la recurrencia de la toxicidad por opioides después de una respuesta inicial a la naloxona en un tercio de los adultos con sobredosis que tienen historias de consumo por largo tiempo de estas sustancias. Se han utilizado en asociación con los antagonistas de los opioides el uso de anestesia general como técnica de destoxificación pero no han logrado demostrar ningún tipo de superioridad.

Sedantes hipnóticos barbitúricos y no-barbitúricos

A principios del siglo XX los bromuros se prescribían como terapéutica para combatir el insomnio, la ansiedad y como analgesia, pero el descubrimiento en 1800 del ácido barbitúrico promovió su reemplazo; a partir de 1903 se extendió su uso al salir al mercado el primer barbitúrico (Veronal), en la actualidad este grupo de fármacos se conocidos como sedantes hipnóticos e incluyen una variedad de productos usados para el tratamiento de la ansiedad, depresión, insomnio y epilepsia; debido a las cualidades de reducir la ansiedad y la tensión los sedantes hipnóticos aumento su uso especialmente ilegal y con ello el abuso de la misma.

Se descubrió que estas sustancias creaban tolerancia y dependencia psicológica y física y que además si se suspendían bruscamente eran causa de de un síndrome de abstinencia mucho más severo que el causado por cualquier otra droga, la búsqueda de fármacos con menores efectos adictivos llevo al descubrimiento de los tranquilizantes; sin embargo, en casi nada se modificó la tolerancia, la dependencia y el peligro de sobredosis. Todas estas drogas deprimen el SNC, sistema reticular activado (SRA), corteza cerebral y el cerebelo. Los barbitúricos más conocidos y su potencial abuso se pueden observar en la figura 17-13.

Los nombres más conocidos de los barbitúricos son: secobarbital, fenobarbital, pentotal sódico, popularmente se le conoce como balas, pepas (roja, amarilla). Hay una serie de sustancias que tienen acción semejante a los barbitúricos entre los cuales se encuentran el hidrato de cloral, paraldehido entre otros (cuadro 17-9).

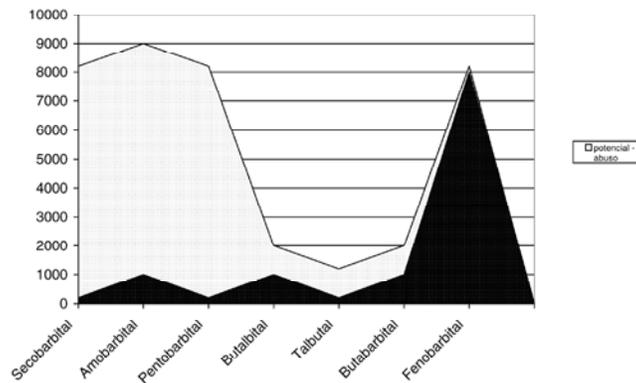


Figura 17-13. Barbitúricos-potencial de abuso.

Benzodiazepinas

El término tranquilizante se refiere principalmente a las benzodiazepinas que de manera antigua se les conoce como tranquilizantes menores, estos medicamentos son utilizados básicamente para inducir sueño, relajación muscular o controlar la angustia; sus principales efectos se observan en la figura 17-14 y cuadro 17-10.

El metabolismo de estos fármacos es catalizado en forma mínima por hidrólisis (triazolam, midazolam, diazepam, alprazolam y por nitroreducción el clonazepam, el diazepam también es catalizado por el CY2C19, este por lo que se han observado grandes diferencias individuales en la hidroxilación de drogas relacionadas: diazepam, imipramina, omeprazol y propranolol, varias benzodiazepinas son biotransformadas en metabolitos activos para contribuir en su actividad farmacológica.

Cuadro 17-9.

Nombre	Duración de la acción	Potencial de abuso
Glutamida	Intermedia	Moderado-alto
Metacualona	Corta	Alto
Metilprilon	Corta	Moderado
Etclorvinol	Corta	Bajo-moderado
Etinamato	Corta	Bajo
Otros tranquilizantes		
Hidrato de cloral	Corta	Bajo
Meprobamato	Intermedia	Bajo
Paraldehído	Corta	Bajo

Cuadro 17-10.

Acción	Nombre
1-5 horas	Alprazolam
	Bromazepam
	Brotizolam
	Clotiazepam
	Elizolam
	Flutazolam
	Midazolam
	Triazolam
	Lorazepam
	Lornetazepam
6-20 horas	Oxacepam
	Flunitrazepam
	Nimetazepam
+21 horas	Nitrazepam
	Clordiazepóxido
	Cloxacolam
	Diazepam
	Fludiazepam
	Flurazepam
	Haloxazolam
	Prazepam
	Meclazolam
	Prazepam

eliminar el fenobarbital; sin embargo, el uso de repetidas dosis están sujetas a la experiencia del clínico que debe conocer las complicaciones asociadas al mismo y la hemoperfusión puede ser necesaria para pacientes con severa intoxicación con fenobarbital; pero puede ser inefectivo para otro tipo de drogas que pertenecen a este grupo. El flumazenil es una benzodiazepina específico receptor antagonista, este no tiene efectos sobre el etanol, barbitúricos u otros sedantes hipnóticos. El flumazenil es administrado lentamente IV de 0.2 mg sobre 30 a 60 segundos, repetir dosis de 0.5 mg, con incrementos de acuerdo a la necesidad con una dosis total de 3 a 5 mg. El flumazenil puede inducir crisis convulsivas en pacientes con crisis convulsivas preexistentes, adicción a benzodiazepinas o sobredosis concomitante de antidepresivos tricíclicos. Así como la naloxona, la duración del flumazenil es corta de dos a tres horas y la reeducción puede ocurrir requiriendo repetidas dosis.

Antipsicóticos

En 1990 apareció un grupo de agentes antipsicóticos atípicos para uso clínico entre los cuales se encuentra la Risperidona (*Risperdal*), Clozapina (*Copsine*),

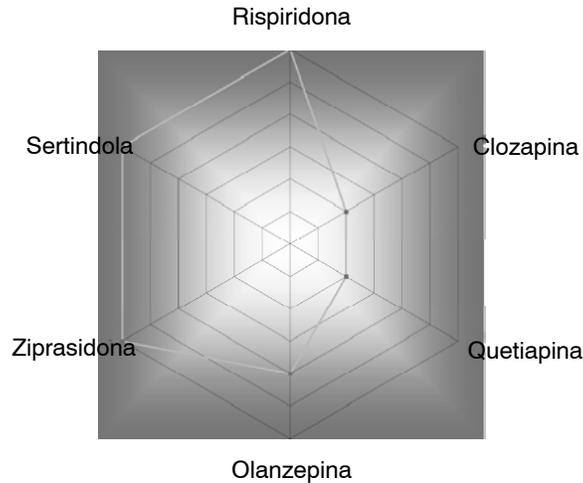


Figura 17-15. Agentes atípicos antipsicóticos.

Quetiapina (*Seroquel*), Olanzapina (*Zyprexa*), Ziprasidona. Su efecto se relaciona con el bloqueo de los receptores de dopamina. Se ha descrito baja potencia para los receptores D2-dopamina, baja ocupación de los receptores D2 en el área mesolímbica y el área nigra; alta afinidad para M1/ muscarínicos, D1 y D4-dopamina, y los receptores 5-HT1A y 5-HT2A-serotonina; con un selectivo efecto antagonístico de los receptores D2 en el área mesolímbica. Estos efectos farmacológicos han permitido su clasificación en tres grupos (figura 17-15 y cuadro 17-11).

Estas drogas al igual que barbitúricos o anticonvulsivantes pueden ser usadas solas o en combinación con alcohol la sobredosis accidental o intencional puede condicionar efectos tóxicos moderados dependiendo de la idiosincrasia del indi-

Cuadro 17-11.

Grupo	Nombre	Efecto
I	Amisulpirida Remoxiprida Racloprida Sulpirida	Antagonista de los receptores D2, D3
II	Risperidona Sertindola Ziprasidona	Antagonista de los receptores D2, α_1 , 5-HT2A
III	Clozapina Olanzapina Quetiapina	Antagonista múltiple

viduo. La mortalidad debida a sobredosis es rara, en 1998 fue de 0.1% (según el *Poison Control System US*); la dosis letal es altamente variable y depende de la identificación del agente, la presencia de cointoxicantes, edad, habituación del enfermo y tiempo de exposición. La toxicidad se caracteriza por depresión respiratoria, miosis o midriasis, hipertensión, o hipotensión ortostática, taquicardia sinusal, edema pulmonar, arritmias cardiacas, alargamiento del PR, ensanchamiento de QT; las manifestaciones más frecuentes por efecto sobre el SNC son: ataxia, letargía, disartria, mioclonus, delirium, convulsiones, arreflexia, confusión y coma.

El diagnóstico se realiza por el antecedente de exposición, los hallazgos de exploración física básicamente relacionados a estigmas anticolinérgicos, aunque el diagnóstico diferencial se debe realizar con alcohol, antiarrítmicos, antidepresivos, anticomisiales, antihistamínicos, opioides, sedantes, hipnóticos y otros antipsicóticos tradicionales. El tratamiento en la intoxicación aguda primeramente incluye apoyo vital con protección de la vía aérea, el monitoreo cardiológico, la administración de dextrosa dependerá del nivel observado en la glucemia capilar, puede utilizarse naloxona. La infusión intravenosa de cristaloides es la alternativa para el manejo de la hipotensión arterial la epinefrina y la fenilefrina son recomendadas para la hipotensión refractaria. Las arritmias deben ser manejadas de acuerdo a las guías de apoyo vital avanzado, la fisostigmina ha sido utilizada con éxito para revertir el síndrome anticolinérgico. No hay suficiente evidencia de la utilidad del carbón activado; sin embargo, el uso de una dosis inicial con o sin catárticos es el método de descontaminación preferido. No hay experiencia publicada sobre la eficacia de la hemodiálisis, hemoperfusión, diuresis forzada, y alcalinización de la orina.

REFERENCIAS

1. The Cochrane Review Group on Drugs and Alcohol Addiction 2000;95:1473-1474.
2. El Consumo de Drogas en México, diagnóstico, tendencias y acciones 1999. Publicación ENA, 1999;98:151-154.
3. INEGI Información Estadística del Sector Salud y Seguridad Social. Cuaderno número 16 México, 2000:185.
4. INEGI Información Estadística del Sector Salud y Seguridad Social. Cuaderno número 16 México, 2000:184.
5. Anuario Estadístico de Servicios Médico 1998. *Coordinación de Atención Médica IMSS* 1998:137-143.
6. **Rockett IR, Putnam LS, Jia H, Smith SG:** Assessing Substance Abuse Treatment Need: A Statewide Hospital Emergency Department Study. *Ann Emerg Med* 2003;41:802-813.
7. **Blanc D, Saxena M, Olson RK:** Drug Detection And Trauma Cause A Case Control Study Of Fatal Injuries. *Clin Toxicol* 1994;32:137-145.
8. Cuaderno Número 18 Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social 2001:39-84
9. INEGI Información Estadística del Sector Salud y Seguridad Social. Cuaderno número 11, 12, 13, 14, 15 y 16 México, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999 y 2000.

10. **Pael LG, Hirosh TH:** "En sustancia", *Liber Addictus* 1999;27:14-15.
11. **Aguilar CA, Zolla C:** Plantas Tóxicas de México. IMSS 1982:19-21, 31-34, 45-47, 137-140, 164-166, 175-176, 200-202.
12. Los Retos de la Transición. Adicciones Una dosis de prevención. Cuadernos de Salud Número 5. México, Secretaría de Salud, 1994:7-56.
13. **Dusek D, Girdano D:** Drogas un Estudio Basado En: Hechos. 2ª ed., SITESA, 1996.
14. **Alcaraz VM, Colotla VA, Laties GV:** Drogas y Conducta interacciones y aplicaciones. Tri-llas reimpreso Capítulo 3 Aplicaciones de la farmacología conductual humana a los proble-mas de los adictos a las drogas: una breve revisión 1991:181-192.
15. **Dickerson M, Baron E:** Review: Contemporary sigues and future directions for research into pathological gambling. *Addiction* 2000;95:1145-1159.
16. **Bickel KW, Marsch AL:** Conceptualizing Addiction Toward a behavioral economic un-derstanding of drug dependence: delay discounting processes. *Addiction* 2001;96:73-86.
17. **Littleton J:** Conceptualizing Addiction: Receptor regulation as unitary mechanism for drug tolerance and physical dependence –not quite as simple as it seemed. *Addiction* 2001;96: 87-101.
18. **Pesold C, Caruncho HJ, Impgnatiello F et al.:** Tolerance to diazepam, and changes in GABAA receptor subunit expression, in rat neocortical areas. *Neuroscience* 1997;79: 477-487.
19. OMSS Bull WHO 1981;59:2
20. **Weiner AL, Bayer MJ, Mckay CA, DeMeo M:** Anticholinergic poisoning with adulter-ated intranasal cocaine. *Ann J Emerg Med* 1998;16:517-520.
21. **Goldfrank LR, Hoffman RS:** The cardiovascular effects of cocaine. *Ann Emerg Med* 1991;20:165-175.
22. **MacDonald DI:** Cocaine heads ED drug visits. *JAMA* 1987;258:2029.
23. **Hollander JE, Knox KH, Green G et al.:** Chest pain associated with cocaine: An assess-ment of prevalence in suburban and urban emergency departments. *Ann Emerg Med* 1995; 26:671-676.
24. **Feldman AJ, Fish SS, Beshansky R.J et al.:** Acute Cardiac Ischemia in Patients With Cocaine-Associated Complaints:Results of a Multicenter Trial. *Ann Emerg Med* 2000; 36:469-476.
25. **Goldfrak LR, Hoffman RS:** The cardiovascular effects of cocaine. *Ann Emerg Med* 1991; 20:165-175.
26. **Hollander JE:** Management of cocaine-associated miocardial ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:1267-1272.
27. **Cregler LL, Mark H:** Relation of acute myocardial infarction to cocaine abuse. *Am J Car-diol* 1985;56:79.
28. **Minor RL, Scott BD, Brown DD, Winniford MD:** Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 1991;115:797-806.
29. **Fraker TD, Temesy APN, Brewster PS et al.:** Mechanism of cocaine- induced myocardial depression in dogs. *Circulation* 1990;81:1012-1016.
30. **Virmani R, Robinowitz M, Smialek JE, Smyth DF:** Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. *Am Heart J* 1988;115:1068-1076.
31. **Hollander JE, Hoffman RS, Burstein J et al.:** Cocaine associated myocardial infarction. Mortality and complications. *Arch Intern Med* 1995;155:1081-1086.
32. **Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CW et al.:** Cocaine induced coronary artery vasocon-striction. *N Engl J Med* 1989;321:1557-1562.
33. **Lange AR, Cigarroa GR, Flores DE et al.:** Potentiation of Cocaine-Induced Coronary

- Vasoconstriction by β -adrenergic Blockade. *Ann Intern Med* 1990;112:897-903.
34. **Molitero DJ, Lange RA, Gerard RD et al.:** Influence of intranasal cocaine on plasma constituents associated with endogenous thrombosis and thrombolysis. *Ann J Med* 1994;96:492-96.
 35. **Jennings LK, White MM, Sauer CM, Mauer AM, Robertson JT:** Cocaine-induced platelet defects. *Stroke* 1993;24:1352-1359.
 36. **Rezkalla S, Mazza JJ, Kloner RA, Tillema V, Chang SH:** The effect of cocaine on human platelets. *Ann J Cardiol* 1993;72:243-246.
 37. **Rinder HM, Ault KA, Jatlow I et al.:** Platelet α -granule release in cocaine users. *Circulation* 1994;90:1162-1167.
 38. **Heesch MCh, Steiner M, Hernandez AJ et al.:** Effects of Cocaine on Human Platelet Aggregation *in vitro*. *Clinical Toxicol* 1996;34:673-84.
 39. **Baumann MB, Perrone J, Hornig ES, Shofer SE, Hollander EJ:** Cardiac and Hemodynamic Assessment of Patients with Cocaine-Associated Chest Pain Syndromes. *Clinical Toxicol* 2000;38:283-290.
 40. **Daras M, Tuchman A.J, Marks S:** Central nervous system infarction related to cocaine abuse. *Stroke* 1991;22:1320-1325.
 41. **Rinkel G.J, van Gijn J, Wijdicks EF:** Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes. *Stroke* 1993;24:1403-1409.
 42. **Murray R.J, Albin R.J, Mergner W, Criner G.J:** Diffuse alveolar hemorrhage temporally related to cocaine smoking. *Chest* 1988;93:427-429.
 43. **Godwin JE, Harley RA, Miller KS et al.:** Cocaine, pulmonary hemorrhage, and hemoptysis. *Ann Intern Med* 1989;110:843.
 44. **Zamora Q.J, Dinerman H, Staderker M.J, Kelly J.J:** Muscle and skin infarction after free-basing cocaine (crack). *Ann Intern Med* 1988;108:564-566.
 45. **Sharff JA:** Renal infarction associated with intravenous cocaine use. *Ann Emerg Med* 1984;13:1145-1147.
 46. **Lisse JR, Davis CP, Thurmond AM:** Cocaine abuse and deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1989;110:571-572.
 47. **Chan P, Chen HJ, Lee HM, Deng F.J:** Fatal and Nonfatal Methamphetamine Intoxication In The Intensive Care Unit. *Clinical Intoxicol* 1994;32:147-155.
 48. **Haller AC, Benowitz LN:** Adverse Cardiovascular And Central Nervous System Events Associated With Dietary Supplements Containing Ephedra Alkaloids. *N Eng J Med* 2000;343:1833-1838.
 49. **Poklis AM:** Stereoselectivity of the TDxADx/FLx Amphetamine/Methamphetamine II Amphetamine/Methamphetamine Immunoassay- Response of Urine Specimens Following Nasal Inhaler Use. *Clinical Toxicol* 1995;33:35-41.
 50. **Borowiak SK, Ciechanowski K, Waloszczyk P:** Psilocybin Mushroom (Psilocybe semilanceata) Intoxication with Myocardial Infarction. *Clinical Toxicology* 1998;36:47-49.
 51. **Franz M, Regele H, Kirchmair M et al.:** Magic mushrooms: Hope for a "cheap high" resulting in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2324-27.
 52. **Raff E, Halloran PF, Kjellstrand CM:** Renal failure after eating "magic" mushrooms. *Can Med Assoc J* 1992;147:1339-1341.
 53. **Guzmán VE:** Marihuana, una revisión bibliográfica *Addictus* 5-8.
 54. **Hernández E.J:** La marihuana como problema social *Addictus* 9-11.
 55. **Warner SM, Darker S, Lynskey M, Hall W:** Review: Heroin overdose: causes and consequences *Addiction* 2001;96:1113-1125.
 56. **Hamilton JR, Perrone J, Hoffman R et al.:** A Descriptive Study of an Epidemic of Poison-

- ing Cussed by Heroin Adulterated with Scopolamine. *Clin Toxicol* 2000;38:597-608.
57. **Perrone J, Shaw L, De Roos F:** Laboratory Confirmation of Scopolamine Co- intoxication in Patients Using Tainted Heroin *Clin Toxicol* 1999;37:491-496.
 58. **O’Gorman P, Patel S, Notcutt S et al.:** Adulteration of “street” heroin whit chloroquine. *Lancet* 1987:746.
 59. **Speckl MI, Hallbach J, Guder GW, Meyer L, Zilker T:** Opiate Detection in Saliva and Urine—A Prospective Comarison by Gas Chromatograh—Mass Spectrometry. *Clin Toxicol* 1999;37:441-445.
 60. **Osterwalder J.J:** Naloxone—For Intoxications with Intravenous Heroin and Heroin Mixtures Harmless or Hazardous? A Prospective Clinical Study. *Clin Toxicol* 1996;34:409-416.
 61. **Watson AW, Steele TM, Muelleman LR, Rush TM:** Opiod Toxicity Recurrence After an Initial Response to Naloxone. *Clin Toxicol* 1998;36:11-17.
 62. **Fab R, Hirtl Ch, Zilker T:** Opiate Detoxification Under Anesthesia: No Apparent Benefit but Suppression of Thyroid Hormones and Risk of Pulmonary and Renal Failure. *Clin Toxicol* 1999;37:43-50.
 63. **Tanaka E:** Toxicological Interactions Between Alcohol and Benzodiazeinas. *Clin Toxicol* 2002;40:69-75.
 64. **Gordon A.J:** Anxiolytic drug targets: beyond the usual suspects. *J Clin Invest* 2002;110:915-917.
 65. **Linnoila M, Stapleton JM, Lister R et al.:** Effects of Adinazolam and Diazepam, Alone and in Combination with Ethanol, on Psychomotor and Cognitive Performance and on Autonomic Nervous System Reactivity in Healthy Volunteers. *Eu J Clin Pharmacol* 1990;38:371-377.
 66. **Dorrington LC, Johnson WD, Brant R:** The Frequency of Complications Associated with the Use of Multiple – Dose Activated Charcoal. *Ann Emerg Med* 2003;41:370-377.
 67. **McCabe LJ, Cobaugh JD, Menegazzi JJ, Fata J:** Experimental Tricyclic Antidepressant Toxicity: A Randomized, Controlled Comparison of Hypertonic Saline Solution, Sodium Bicarbonate, and Hyperventilation. *Ann Emerg Med* 1998;32:329-333.
 68. **Burns M:** The Pharmacology and Toxicology of Atypical Antipsychotic Agents. *Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:1-14.
 69. **Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K:** Antipsychotic Drug Doses and Neuroleptic Dopamine Receptors. *Nature* 1976;261:717-719
 70. **Litovitz TL, Klein SW, Caravati EM, Youniss J, Crouch B, Lee S:** 1998 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1999;17:435-487.
 71. **Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH:** Qtc-Interval Abnormalities and Psychotropic drug Therapy in Psychiatric Patients. *Lancet* 2000,355;1048-1052.
 72. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position Statement: Single- Dose Activated Charcoal. *Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:721-741.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Abuso. Uso indebido. Se emplea para designar el consumo de una sustancia no permitida por la ley (fármaco empleado con propósitos diferentes de los propiamente médicos).

Adicción. Dependencia, drogadicción, fármaco dependencia. Es el estado psicofísico causado por la interacción de un organismo vivo con una droga; se caracteriza por modificaciones del comportamiento y otras reacciones, impulso irrefrenable por consumir el fármaco en forma continua o periódica, con la finalidad de experimentar efectos psíquicos o para evitar el malestar que se presenta si no se consume.

Adictogéno. Capaz de generar adicción o dependencia.

Aditivos. Son ingredientes inertes como almidones o azúcares que asemeje el sabor o apariencia del producto final y que al adicionarlo se pueda vender al por menor y con ello incrementar las ganancias.

Adulterante. Se refiere a sustancias que son farmacológica mente activas e intencionalmente adicionadas para producir un efecto adicional.

Alcaloide. Sustancia base de origen natural, generalmente vegetal, orgánica compuesta de nitrógeno. Por lo común se le encuentra en forma de sales.

Alucinación. Percepción que puede ocurrir en el campo sensorial, sin que exista un estímulo externo.

Cannabis sativa. Variedad de cáñamo de cuyas hojas se obtiene la marihuana. La resina recibe el nombre de “hachís”.

Crack. Derivado del clorhidrato de cocaína. Habitualmente se fuma.

Contaminantes. Pueden o no ser sustancias farmacológica mente activas y pueden resultar del proceso de manufactura o purificación de la droga.

Dependencia física. Estado de adaptación biológica que se manifiesta por trastornos fisiológicos más o menos intensos cuando se suspende bruscamente la droga.

Dependencia psíquica. Habitación es el uso compulsivo de una droga sin desarrollo de dependencia física, que implica un grave peligro para el individuo.

Diluyentes. Son sustancias inertes que tienen características similares (color, estado físico, sabor etcétera) que al mezclarse con una droga altera la cantidad de la droga activa.

Droga adictiva. Sustancia capaz de interactuar con un organismo vivo de tal forma que produce un estado de dependencia psíquica, física o ambas.

Droga psicoactiva (psicotrópico). Sustancia que altera el funcionamiento mental: pensamiento, juicio, razonamiento, memoria.

Drogas psicodislépticas, psicoticomiméticas, psicodélicas o alucinógenas. Sustancias que producen alucinaciones y alteraciones mentales, emocionales y del comportamiento semejante a las que caracterizan a las psicosis, no producen dependencia física.

Efecto aditivo o sumativo. Es el resultado de la acción de dos o más drogas consumidas al mismo tiempo.

Éxtasis (tacha). Droga sintética con efecto estimulante, cuya estructura química es similar a la anfetamina.

Fármaco dependencia. Es el estado psíquico y a veces físico causado por la interacción entre un organismo vivo y un fármaco, caracterizado por modificaciones del comportamiento y por otras reacciones que comprenden siempre un impulso irreprímible por tomar el fármaco en forma continua o periódica, a fin de experimentar sus efectos psíquicos y, a veces, para evitar el malestar producido por la privación (SSA).

Flashbacks. Estado en el que se “reviven” los efectos de una droga después de haberla consumido. Es de corta duración y generalmente se asocia al grupo de los alucinógenos.

Hachís, hashish. Resina de la planta de la marihuana.

Heroína. Droga opiácea, semisintética derivada de la morfina, que posee un alto potencial adictivo.

“Ice”. Droga sintética de efecto estimulante con estructura química similar a la anfetamina.

Inhalable. Droga psicoactiva administrada a través de las vías respiratorias.

Intoxicación aguda. Estado patológico de un organismo caracterizado por alteraciones fisiológicas desencadenadas por efectos de una sustancia empleada en una dosis superior a la capacidad del mismo organismo para metabolizarla y eliminarla en un periodo dentro de las 48 horas después de su consumo.

Intoxicación crónica. Estado patológico de un organismo caracterizado por alteraciones fisiológicas desencadenadas por el uso de una droga por tiempo prolongado.

LSD. Dietilamida del ácido lisérgico, droga sintética psicodisléptica o alucinógena.

Manía. Trastorno del estado de ánimo caracterizado por aumento de la actividad física, agitación, lenguaje y pensamiento acelerado.

Marihuana. Droga obtenida de la *Cannabis sativa*, que produce sensación de relajación. Hilaridad, distorsiones perceptuales, y alucinaciones cuando se administra en grandes dosis.

Metadona. Droga sintética que se utiliza en el tratamiento de la adicción a la heroína.

Mezcalina. Sustancia psicodisléptica o alucinógena que se obtiene del peyote, tiene efecto similar al LSD.

Morfina. Prototipo de los opiáceos, que produce euforia.

Neuroléptico. Fármaco utilizado en el tratamiento de las psicosis; eficaz en el tratamiento de los estados de excitación, agitación, ansiedad, además reduce la impulsividad y la agresividad.

Opiáceo. Droga derivada del opio con propiedades analgésicas. Además de producir euforia.

Opio. Resina líquida de la cápsula de la amapola o *Papaver somniferum*; cuyo principal ingrediente activo es la morfina.

PCV, Polvo de Ángel. Feniclidina, sustancia sintética alucinógena con propiedad anestésica.

Peyote. Cactus del cual se obtiene la mezcalina.

Psicotrópico. Término que designa a una serie de drogas psicoactivas que tienen aplicación en el campo de la medicina y cuyo uso es considerado legal, pero susceptibles de uso indebido.

Psilocibina. Ingrediente activo de la seta *Psilocybe* que tiene efectos similares a los del LSD.

Síndrome de abstinencia. Es el conjunto de manifestaciones clínicas y psicológicas que presenta el individuo que ha desarrollado dependencia a una droga, cuando suspende su consumo bruscamente o lo disminuye.

THC. Delta-9-Tetrahydrocannabinol. Ingrediente activo de la *Cannabis sativa*.

Tolerancia. Es la adaptación del organismo a los efectos de la droga, lo que implica la necesidad de aumentar las dosis para seguir sintiendo el mismo efecto.

Tolerancia cruzada. Fenómeno que se presenta cuando un organismo que ha desarrollado tolerancia con respecto a una sustancia, muestra tolerancia a otra que pertenece al mismo grupo.

Intoxicación ética

Julio Garibaldi Zapatero

EPIDEMIOLOGÍA

El alcohol es una de las drogas más consumidas en el mundo, en segundo lugar después de la nicotina. Los estudios epidemiológicos han estimado que la prevalencia del abuso de alcohol representa 9.4% del peso total de todas las drogas, mientras que la dependencia (abuso crónico) representa 14.1%. Los hombres tienen una tasa significativamente más elevada que las mujeres: 20.1% contra 8.2%, respectivamente.

En México es un problema endémico; por sí solo es el responsable de 9% del peso global de la enfermedad por mortalidad prematura o discapacidad debido a su papel en la cirrosis, su dependencia, así como accidentes y homicidios. Las tasas de muerte por cirrosis hepática alcohólica son de las más elevadas en todo el mundo, y a su vez ocupan el primer lugar de muerte en la población masculina joven. El abuso de alcohol tiene grandes efectos sobre la morbilidad y mortalidad en sus variantes de violencia relacionada con alcohol, accidentes en vehículos y consecuencias médicas por la ingestión crónica. Los índices de urgencias traumáticas con niveles altos de alcohol en sangre son también superiores a los observados en otros países.

En México, el uso de alcohol estuvo en el lugar 18 en la tabla de mortalidad general para el año 2000, con una tasa de mortalidad de 4.21/100 000 habitantes; disminuyó en edades productivas hasta el lugar 9, y en la tabla de mortalidad en hombres ocupó el lugar 13. En las áreas urbanas del país, el abuso y la dependencia de las bebidas alcohólicas se presentan en 30% de los hombres de 15 a 45 años,

en tanto que 10% de la población masculina de ese grupo etario cubre los criterios de dependencia de esa sustancia.

Varios estudios han evaluado el papel del alcohol en un servicio de urgencias. De las muestras representativas, de 6 a 34% suelen dar positividad para cualquier nivel de concentración de alcohol sanguíneo, en todos los tipos de accidentes o daños, sean fatales o no. Con base en otros reportes, la prevalencia de positividad sérica para el alcohol varía de 44 a 47% en individuos que murieron por daños involuntarios. Un estimado de 44% de todos los accidentes fatales en vehículos en 1993 involucró el uso de alcohol, y 50% de las víctimas e inductores de violencia habían utilizado alcohol en el momento del evento. El alcohol y el abuso de drogas representa un factor de riesgo significativo para la violencia doméstica, y de 30 a 50% de los casos de abusos infantiles involucran al alcohol y otras drogas.

Un fenómeno que merece especial atención es el incremento del consumo en mujeres, y principalmente en menores de edad, que imitan los modelos adultos y beben grandes cantidades de alcohol en cada ocasión de consumo. Esto va unido a la aparición en el mercado de un nuevo producto, los *coolers* y cocteles, con contenido alcohólico de entre 5 y 12 min, que se comercializan como bebidas refrescantes y tienen como blanco principal al sector joven de la población.

FARMACOLOGÍA

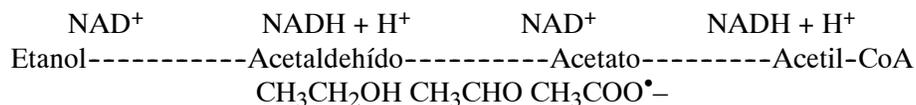
El etanol es una molécula pequeña, débilmente polar, alifática, hidrocarbonada, que es soluble tanto en el agua como en grasas, con un volumen de distribución más alto en agua. El etanol es rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal entre 30 y 60 min después de la ingesta. El estómago extrae cerca de 20% de él, y el resto se absorbe en el intestino delgado. Los factores que demoran la absorción incluyen la cantidad y concentración de ingesta de etanol, la coingesta con otras drogas, la comida y las condiciones médicas que impiden el vaciamiento gástrico. El etanol se distribuye a través de los fluidos y tejidos del cuerpo, fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta. Su volumen promedio de distribución oscila entre 0.56 y 0.72 L/kg.

El metabolismo del etanol se inicia en las células gastrointestinales con la enzima deshidrogenasa alcohólica de la mucosa gástrica. Esta enzima se encuentra disminuida en mujeres, en ancianos con gastritis atrófica y en pacientes que estén ingiriendo fármacos como aspirina o bloqueadores de la histamina-2, y como resultado existe un incremento en los niveles de alcohol en los individuos. La mayor parte del metabolismo del alcohol es a través de dos sistemas enzimáticos hepáticos:

1. La deshidrogenasa alcohólica (ADH), que es el mecanismo predominante.

2. El sistema microsomal oxidante del etanol (MEOS), el cual es inducible y se presenta en bebedores crónicos para degradar altas ingestas de alcohol.
3. El de la enzima catalasa peroxidasa, tiene un papel mínimo en los seres humanos.

El sistema de la deshidrogenasa alcohólica (principal vía metabólica) utiliza la deshidrogenasa alcohólica para oxidar el etanol a acetaldehído, y entonces la deshidrogenasa aldehído oxida el acetaldehído a acetato (figura o fórmula). Por último, el acetato se transforma en acetil coenzima A (acetil-CoA), la cual ingresa al metabolismo del ciclo de Krebs bajo la formación de cuerpos cetónicos o es sintetizada en ácidos grasos. El acetato también es convertido en acetona. Durante este proceso oxidativo, el dinucleótido adenina nicotinamida (NAD^+) se reduce a NADH , y de este modo la molécula se transforma con un potencial redox en el citosol (NADH/NAD^+). Las alteraciones en la relación NADH/NAD^+ distorsionan los procesos oxidativos celulares, como la conversión de lactato a piruvato y la gluconeogénesis, y como esta última es vital para mantener la homeostasis de la glucosa, se pueden presentar alteraciones metabólicas como la acidosis, la hipoglucemia y otras alteraciones en los electrolitos.



El sistema microsomal oxidante del etanol (MEOS), un sistema dependiente del citocromo p450, es generalmente una vía metabólica menor, pero esta actividad podría ser inducida hasta 10 veces y transformarse en una vía metabólica prominente. El etanol es metabolizado a acetaldehído y después a acetato en una forma similar a las enzimas deshidrogenasa. Sin embargo, el NAD fosfato es oxidado a cambio. La inducción de este sistema puede ser la responsable de múltiples interacciones medicamentosas por otras drogas que son metabolizadas en él, incluyendo un incremento en la producción de N-acetil-p-quinoneamina (NAPQI), el metabolismo tóxico del acetaminofén.

El metabolismo del alcohol se aproxima a la teoría de la cinética enzimática de Michaelis-Menten. A niveles altos de etanol se presenta una saturación de los sistemas enzimáticos ADH y MEOS, y la vida media de eliminación se prolonga en tanto cambia el metabolismo, de una cinética de primer orden dependiente de la concentración a una cinética de orden cero dependiente del tiempo. Algunos individuos metabolizan el etanol a una tasa de 100 a 200 mg/kg/h o más, dependiendo de la exposición previa y de diferencias genéticas. La exposición crónica y los niveles de etanol sanguíneos elevados causan inducción del sistema MEOS, el cual aumenta en forma significativa el metabolismo y la depuración en los bebedores crónicos. Otros factores que influyen en la tasa de depuración incluyen

la absorción continua, la enfermedad hepática, la inducción de drogas del sistema MEOS y la variante genética (étnica e individual).

Aproximadamente 10% de etanol es excretado sin cambios a través del riñón y los pulmones.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la intoxicación por etanol es compleja. Aunque algunas de las interacciones con proteínas de membranas que implican una señal de transmisión son conocidas, los efectos del etanol sobre el SNC son multifactoriales. Algunos de los efectos clínicos pueden explicarse por una interacción del etanol con diferentes neurotransmisores en el cerebro, incluyendo ácido gamma-aminobutírico (GABA), glutamato y opioides.

Se ha sugerido que el etanol reacciona con sitios hidrofóbicos en ciertos receptores, provocando una deformación mínima de las estructuras tridimensionales y, por lo tanto, alterando su actividad. Estas alteraciones afectan los canales de iones con la subsecuente hiperpolarización de la célula, incrementando hasta tres veces el potencial de acción para activarse.

El principal neurotransmisor inhibitor en el SNC es el GABA. El alcohol se une a los receptores GABA en la sinapsis. Los receptores GABA_A están localizados en la región postsináptica y los GABA_B lo están presinápticamente. La activación de los receptores GABA_A ejerce cambios en la conductancia de los iones de cloro por medio de la apertura de los canales de cloro dependientes de GABA. El resultante influjo de cloro hiperpolariza la célula y lleva a una disminución de la tasa de excitación de las neuronas, lo cual explica el efecto sedante en el cuadro clínico.

El etanol también afecta la excitación de las neuronas al inhibir el efecto en los receptores N-metil D-aspartato (NMDA), por lo que se inhibe el influjo normal de calcio.

Otros receptores parecen estar comprometidos en este proceso, con la subsecuente modificación del flujo iónico. El etanol también disuelve las bicapas de lípidos de la membrana celular de manera similar a los agentes anestésicos, alterando la permeabilidad de la membrana celular.

SINTOMATOLOGÍA

Los efectos clínicos de la intoxicación por alcohol se correlacionan con las concentraciones sanguíneas; por lo tanto, reflejan los niveles presentes en el cerebro. En personas sin alcoholismo, las concentraciones de etanol menores de 50 mg/dL

pueden no dar síntomas. Las concentraciones de 25 a 100 mg/dL causan euforia, vértigo, incremento de la sociabilidad, pérdida de la inhibición, alteraciones de juicio y de control, reforzamiento de la confianza en sí mismo, hiperreactividad, disminución de la precisión de exámenes finos. Los niveles de 100 a 200 mg/dL provocan excitación, alboroto, inestabilidad emocional, pérdida del juicio crítico, pérdida de la memoria y de la comprensión, hiperreactividad, nistagmus, diplopia, disartria, lenguaje calumniador, torpeza, alteraciones en el equilibrio y ataxia. Los niveles de 150 a 300 mg/dL producen somnolencia, confusión, desorientación, estado emocional exagerado, náuseas y vómitos, alteración y daño en las sensaciones, percepción y equilibrio, lenguaje obsceno, ataxia e incoordinación muscular. Los niveles de 250 a 400 mg/dL producen indiferencia al medio, somnolencia o estupor, una significativa disminución de respuesta a estímulos e incoordinación muscular, vómitos, incontinencia vesical y rectal. Los niveles de 300 a 500 mg/dL producen coma, disminución o ausencia de reflejos, hipotermia, inestabilidad respiratoria o hemodinámica/colapso, posible muerte. Los niveles superiores a 400 mg/dL posiblemente produzcan la muerte.

La tolerancia crónica, la cual se desarrolla como consecuencia de un prolongado, frecuente y excesivo uso del alcohol, puede permitir al paciente alcohólico mantenerse sobrio con concentraciones sanguíneas de alcohol que podrían ser fatales, y sobrevivir a pesar de tener concentraciones que podrían exceder los 100 mg/dL. Los síntomas del sistema nervioso central primero afectan las funciones vestibulares y cerebelosas, y al causar depresión respiratoria y coma, incrementan el riesgo de aspiración y depresión de la contractilidad miocárdica. El paciente en estado de coma propone un conjunto de posibilidades diagnósticas que incluyen sobredosis mezcladas con otras drogas, TCE, hipoglucemia, meningitis y cetoacidosis. Si bien los niveles de alcohol son legalmente definidos en muchos lugares como 100 mg/dL, niveles tan bajos como 47 mg/dL están asociados a un incremento de los accidentes en vehículos motores.

La suspensión de la bebida o la reducción en la ingesta en las personas físicamente dependientes podría ocasionarles síndrome de abstinencia. Este síndrome de abstinencia se caracteriza por hiperactividad autonómica, náuseas, vómito, insomnio, temblores, agitación y alucinaciones visuales y auditivas. Los síntomas se inician dentro de las primeras horas y pueden ser suprimidos al reanudarse la bebida, con bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos o alfa 2 adrenérgicos. Un número reducido de personas (de 10 a 20%) presentan crisis convulsivas tonicoclónicas generalizadas desde el inicio de la abstinencia. En el caso de los pacientes que tienen convulsiones después de las primeras 24 h de la abstinencia y de quienes tienen déficit neurológico o signos de traumatismo craneal, se necesitan imágenes del cerebro para descartar hematoma subdural. La manifestación retardada más severa de la abstinencia es el *delirium tremens* (días dos a cuatro). Aproximadamente 5% de los pacientes que se hospitalizan por síndrome de absti-

nencia desarrollan *delirium tremens*, el cual se caracteriza por confusión profunda, agitación y severa hiperactividad autonómica, incluyendo taquicardia y fiebre. Con frecuencia precipitado por otras enfermedades (por ejemplo, pancreatitis o complicaciones de un trauma), el *delirium tremens* se resuelve en 80% de los casos a las 72 h, pero 5% de los pacientes podrían fallecer. El tratamiento continúa siendo con benzodiacepinas y suplemento nutricional. La desnutrición en los pacientes alcohólicodependientes, principalmente la deficiencia de tiamina, puede producir encefalopatía de Wernicke, que clásicamente incluye la triada de encefalopatía, oftalmoplejía y ataxia.

Las arritmias cardíacas, principalmente las atriales, pueden ocurrir durante la intoxicación, la abstinencia e incluso la ingesta moderada, en personas sin cardiomiopatía. La fibrilación auricular es la más común, y generalmente los niveles de electrolitos séricos son normales. La cardioversión es requerida a menudo para hacer volver a los pacientes a ritmo sinusal.

La trombocitopenia, que puede presentarse en cerca de 25% de los pacientes con intoxicación aguda, es la probable causa de una producción disminuida y de la sobrevida de las plaquetas; la cuenta de plaquetas retorna a la normalidad de dos a cuatro semanas después de haberse suspendido el etanol.

Los trastornos metabólicos son complejos. La acidosis metabólica por el vómito y la deshidratación, la alcalosis respiratoria de la abstinencia, la sepsis o el dolor y la cetoacidosis metabólica en conjunto podrían sobreponerse. Los trastornos electrolíticos, incluyendo hipokalemia, hiponatremia, hipomagnesemia e hipofosfatemia, son comunes, particularmente en personas con abusos crónicos y desnutridos.

La miopatía aguda es una entidad rara, y frecuentemente se desarrolla en pocas horas después de una borrachera. La rabdomiólisis, caracterizada por mialgias, debilidad, elevación marcada de la CPK y mioglobinuria, puede producirse por la ingesta aguda de alcohol. La toxicidad directa, las alteraciones del metabolismo y un trastorno sistémico como la hipokalemia o la desnutrición, pueden producir daño muscular, aunque ciertos estudios en animales han demostrado que el alcohol por sí solo no produce mionecrosis. El tejido muscular no metaboliza etanol. Como recientemente se ha localizado la p450 en el retículo sarcoplásmico del músculo esquelético, el alcohol podría funcionar como sensibilizador produciendo metabolitos tóxicos locales que podrían causar daño, particularmente si activan los canales de calcio localizados en el retículo sarcoplásmico. La rabdomiólisis puede producir necrosis tubular aguda.

El grado de ingesta de alcohol es predictivo de muerte traumática. Los bebedores jóvenes tienen más muertes relacionadas con la ingesta de alcohol que las personas más viejas. Pero el alcohol está asociado con daño no fatal y trauma menor, pudiendo ser una pista de exceso de bebida.

Algunos autores creen que los ataques agudos de pancreatitis podrían ocurrir con el consumo de alcohol intermitente y en poca cantidad, y ocasionalmente los ataques agudos pueden aparecer al ser inducidos por una ingesta de alcohol crónica. La pancreatitis ejecutiva es un término inventado por Marks y Bank, y caracteriza a un grupo de ejecutivos que ingieren tres o cuatro bebidas en una noche y posteriormente tienen dolor abdominal que se atribuye a hepatitis, gastritis u otros diagnósticos, hasta que se hace evidente la enfermedad pancreática.

EFFECTOS ENDOCRINOS DE LA INTOXICACIÓN POR ALCOHOL

Los efectos agudos del etanol en las hormonas en hombres y mujeres no alcohólicos son: disminución en la producción de hormona antidiurética, de aldosterona y de renina; incremento en la respuesta de la insulina a glucosa, incremento en el glucagón; no hay cambios o hay una disminución en el cortisol; no hay cambios en la hormona de crecimiento ni en la TSH; en el estado acido-base hay acidosis metabólica; los electrolitos, la testosterona, la hormona luteinizante y foliculoes-timulante no cambian.

Diagnóstico diferencial

Deben considerarse en estos pacientes otras causas que alteran el estado de conciencia, ya que la intoxicación aguda de alcohol debe ser un diagnóstico de exclusión. El traumatismo craneoencefálico, hipoxia, hipercapnia, hiperglucemia, hipoglucemia, hiponatremia, hipotiroidismo e hipocalcemia se pueden presentar solos o coexistir con la misma intoxicación etílica.

Deben considerarse envenenamiento por otras drogas hipnótico-sedantes, abuso de drogas, antidepresivos y otros alcoholes. La hipotensión puede ser secundaria a la deshidratación por la intoxicación etílica, pero se deben tener en cuenta pérdidas sanguíneas por el tubo digestivo o por otras causas. La temperatura rectal se debe obtener para descartar hipotermia e hipertermia por la exposición de agentes anticolinérgicos o simpaticomiméticos, o fiebre secundaria a sepsis y meningitis. El periodo postictal se resuelve más rápido que la intoxicación etílica. También se debe descartar la encefalopatía hepática, la intoxicación por monóxido de carbono, un evento vascular isquémico o hemorrágico, enfermedades psiquiátricas, el vértigo severo y el síndrome de Wernicke-Korsakoff.

Estudios de laboratorio

Es importante obtener muestras para biometría hemática, glucosa, creatinina sérica, BUN, electrolitos séricos, incluyendo calcio, magnesio y fósforo, gaso-

metría arterial y pruebas de funcionamiento hepático. Hay que considerar si es necesario tomar TAC de cráneo y punción lumbar, así como cultivos y radiografía de tórax.

Tratamiento

En el tratamiento de la intoxicación aguda, lo primero que se deberá evaluar es el estado de conciencia y, por lo tanto, la respiración y la adecuada ventilación. La respiración se debe proteger, si es necesario, con intubación endotraqueal. El lavado gástrico y la administración de carbón activado no se encuentran indicados, y sólo se deberán realizar si se sospecha de una alta ingesta de alcohol y que ésta haya ocurrido dentro de los primeros 30 min, o cuando se sospeche de algún otro medicamento que haya ingerido el paciente. Si hay sospecha de trauma, se deberá proceder a inmovilizar. La posición del paciente es importante para prevenir una broncoaspiración. Se debe monitorizar signos vitales y valorar continuamente el estado neurológico del paciente, y es indispensable la colocación de un oxímetro de pulso. Hay que valorar el estado hemodinámico y tener un acceso venoso para la correcta hidratación, así como para la administración de electrolitos, y es muy importante la corrección de la acidosis metabólica. Hay que determinar la glucosa capilar y administrar dextrosa de 25 a 50 g IV en caso de hipoglucemia. Se debe administrar naloxona en dosis de 2 mg, ya que en caso de una respuesta favorable, se debe sospechar de la ingesta de opioides, y se puede administrar flumazenil si se sospecha de ingesta de benzodiazepinas. La tiamina 100 mg IV previene o maneja el síndrome de Wernicke. Las crisis convulsivas se manejan con benzodiazepinas. Hay que vigilar y manejar la hipotermia. La hemodiálisis incrementa la eliminación en tres o cuatro veces la tasa fisiológica, pero es muy raro que se use.

REFERENCIAS

1. **Kessler RC, Crum RM, Warner LA et al.:** Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:313-321.
2. **Solís RL, Medina MM:** Manejo actual de la farmacodependencia. *Rev Invest Clín Mex* 2000;52(3):2275-2283.
3. **Frenk J, Lozano R, González Block MA:** *Economía y salud: propuesta para el avance del sistema de salud en México*. Informe final. México, Fundación Mexicana Para la Salud, 1994.
4. **Edwards G, Anderson P, Babo TF et al.:** *Alcohol policy and the public good*. Oxford University Press, 1994.
5. Secretaría de Salud. Dirección General de Estadística e Informática. *Tabulación sobre defunciones 1970-1998*.

6. **McRae AL, Brady KT, Sonne SC:** Alcohol and substance abuse. *Med Clin North Am* 2001;85(3):779-801.
7. **Borges G, Cherpitel C, Medina-Mora ME et al.:** Alcohol consumption in ER patients and the general population. *Alcoholism, Clin Experimental Res* 1998;22: 1986-1991.
8. Secretaría de Salud. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño. *Principales causas de mortalidad en México* 2000.
9. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. *Encuesta Nacional de Adicciones*. México, 1994.
10. **Cherpitel C:** Alcohol and injuries: A review of international emergency room studies. *Addiction* 1993;88:923-937.
11. **Collins J, Messerschmidt P:** Epidemiology of alcohol-related violence. *Alcohol Health Res World* 1993;17:93-100.
12. **Murdoch D, Phil R, Ross D:** Alcohol and crimes of violence: Present issues. *Int J Addict* 1990;25:1065-1081.
13. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. *Encuesta Nacional de Adicciones*. México, 1998.
14. **Cowan JM Jr, Weathermon A, McCutcheon JR et al.:** Determination of volume of distribution for ethanol in male and female subjects. *J Anal Toxicol* 1996;20:287-290.
15. **Frezza M, di Padova C, Pozzato G et al.:** High blood alcohol levels in women: The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase and first-pass metabolism. *Lancet* 1990;322: 95-99.
16. **Pedrosa MC, Russell RM, Saltzman JR et al.:** Gastric emptying and first-pass metabolism of ethanol in elderly subjects with and without atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:671-677.
17. **Lieber CS:** Ethanol metabolism, cirrhosis, and alcoholism. *Clin Chim Acta* 1997;257:59.
18. **Gershman H, Steeper J:** Rate of clearance of ethanol from the blood of intoxicated patients in the emergency department. *J Emerg Med* 1991;9:307-311.
19. **Brennan DF, Betzelos S, Reed R et al.:** Ethanol elimination in an ED population. *Am J Emerg Med* 1995;13:276-280.
20. **Diamond I, Gordon AS:** Cellular and molecular neuroscience of alcoholism. *Physiol Rev* 1997;77:1-20.
21. **Otten EJ, Prybys KM, Gesell LB:** Ethanol. En: Ford: *Clinical toxicology*. 1ª ed., Saunders Company, 2001:605-612.
22. **McRae AL, Brady KT, Sonne SC:** Alcohol and substance abuse. *Med Clin of North Am* 2001;85(3):779-801.
23. **Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE et al.:** The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 1991;91:119-128.
24. **Bank S:** Causes of acute and recurrent pancreatitis. Clinical considerations and clues to diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28(3):571-589.
25. **Gronbaek M, Becker U:** Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease and cancer. *Ann Inter Med* 2000;133:411-419.
26. **MacDonald L, Kruse JA, Levy DB et al.:** Lactic acidosis and acute ethanol intoxication. *Am J Emerg Med* 1994;12:32-35.
27. **Todd K, Berk WA, Welch RD et al.:** Prospective analysis of mental status progression in ethanol-intoxicated patients. *Am J Emerg Med* 1992;10:271-271.
28. **McMicken DB y Finnell JT:** The alcoholic or substance abuse patient. Acute and chronic alcoholism. En: Marx: *Rosen's emergency medicine: Concepts and clinical practice*. 5ª ed., Mosby, 2002:2511-2513.

29. **Pollack CV, Jordan RC, Carlton FB et al.:** Gastric emptying in the acutely inebriated patient. *J Emerg Med* 1992;10:1-5.
30. **Sieber F, Traystman R:** Glucose and the brain. *Crit Care Med* 1992;20:104.
31. **Clausen TG, Wolff CJ, Carl P et al.:** The effect of the benzodiazepine antagonist, flumazenil, a psychometric performance in acute ethanol intoxication in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:233-236.
32. **Krishel S, SaFranek D, Clark RF:** Intravenous vitamins for alcoholics in the emergency department: a review. *J Emerg Med* 1998;16:419.

Enfermedades transmitidas por alimentos

Rosa Estela Juárez Pérez

Las enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) de origen microbiano y parasitario son las causadas por el consumo de agua o comida contaminadas por microorganismos patógenos, parásitos o sus toxinas. Por lo tanto, debe existir el agente etiológico en los animales, los vegetales o el medio ambiente donde se almacena, maneja o procesa el alimento.

Generalmente, los microorganismos contaminan los alimentos en pequeñas cantidades, y deben encontrar en ellos las condiciones adecuadas para sobrevivir y multiplicarse hasta alcanzar los niveles necesarios para ser infectantes o producir la suficiente toxina para causar la enfermedad.

Las manifestaciones de las toxiinfecciones alimentarias son por lo general de tipo gastrointestinal, aunque no necesariamente, pues en muchos casos el cuadro clínico es sobre todo de tipo extraintestinal; por ejemplo: brucelosis, tifoidea, botulismos, etc. Cada vez se acepta más la transmisión de patógenos por alimentos en síndromes tóxicos, respiratorios y enfermedades crónicas.

Se han aislado organismos patógenos de reconocida importancia en alimentos en los que se creía que no proliferarían. Algunos de ellos han mostrado resistencia a técnicas de procesamiento y almacenamiento que antes se consideraban seguras, lo que preocupa a la industria alimentaria. En algunas naciones industrializadas se ha observado un incremento en la incidencia de estas enfermedades. Los países donde existen sistemas de vigilancia epidemiológica específicos muestran la magnitud del problema. Por ejemplo, los Centros para el Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) informan que las infecciones por *Salmonella* en EUA se incrementaron en promedio a 40 000 incidentes anuales.

En los países subdesarrollados, las enfermedades gastrointestinales constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. En México, para 1989, las diferentes instituciones de salud notificaron de 3 419 casos de brucelosis, 9 790 de shigelosis, 10 939 de tifoidea, 30 899 intoxicaciones alimentarias no especificadas, 72 754 de salmonelosis y 1 948 542 de otras infecciones intestinales, lo que da un total de 2 076 343 episodios relacionados con intoxicación alimentaria. En el periodo que se estudió (de 1980 a 1989), se notificó a la Dirección General de Epidemiología de 314 brotes de ETA, con un total de 12 344 casos y 348 defunciones. De ellos, 227 correspondieron a brotes de origen microbiano o parasitario. Se han identificado diferentes alimentos en los brotes: huevos, carne, pollo, productos lácteos, productos enlatados (figura 19-1).

El establecimiento de sistemas de vigilancia epidemiológica para las ETA lo consideran importante los organismos internacionales de salud, como la Organización Panamericana de Salud (OPS), los cuales impulsan el desarrollo de sistemas a nivel regional. Esto se reforzó a partir de la reintroducción del cólera en varios países de América, entre ellos México, lo que seguramente llevará a mejorar la vigilancia de estas enfermedades, con el consiguiente aumento en la notificación e implementación de técnicas para el diagnóstico, no sólo de *V. Cholerae* sino de otros gérmenes de la llamada microbiología emergente, los cuales pueden ser transmitidos por alimentos o por el agua, como algunas especies de los géneros *Campylobacter*, *Listeria*, *Yersinia*, etc., de gran trascendencia tanto para la salud pública como para la industria de los alimentos.

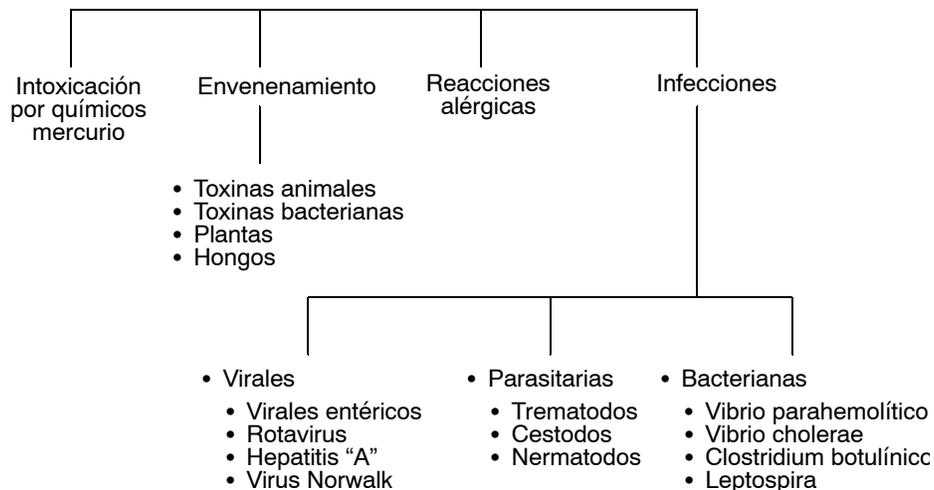


Figura 19-1. Enfermedades transmitidas por alimentos.

Datos clínicos

La diarrea de inicio agudo que persiste menos de tres semanas es causada comúnmente por agentes infecciosos, toxinas bacterianas (ya sea preformadas o producidas en el intestino). Enfermedades recientes similares en miembros de la familia sugieren un origen infeccioso. La ingestión de alimentos preparados o almacenados de manera impropia implica envenenamiento por alimentos. La exposición a agua contaminada puede ocasionar una infección con giardia, criptosporidio o ciclospora. Un viaje reciente al extranjero sugiere “diarrea del viajero”.

GASTROENTERITIS INFECCIOSA POR INTOXICACIONES ALIMENTARIAS

Estafilocócica

Se presenta cuando se ingieren alimentos expuestos a temperatura ambiente. Los alimentos incluyen: natillas, pasteles, carne y pescado. El periodo sin síntomas es de dos a ocho horas tras la ingesta del alimento que contiene la enterotoxina.

El cuadro agudo está caracterizado por vómitos, cólicos abdominales y diarrea. El trastorno es breve y el paciente se recupera en tres a seis horas.

Clostridium perfringens

La carne contaminada ha causado muchos brotes epidémicos. El cuadro clínico es agudo y se caracteriza por vómitos y diarrea causados por ingerir alimentos contaminados con la enterotoxina de *Clostridium perfringens*.

Salmonelosis

Existen 2 200 serotipos de esta bacteria y la mayoría de las cepas producen gastroenteritis. Son fuentes habituales de *Salmonella* los huevos, la leche sin hervir y las aves de corral. Los síntomas se presentan de 12 a 48 h después de la ingesta, y se manifiesta por náusea, cólicos y diarrea líquida. Habitualmente, el trastorno es leve y persiste de uno a cuatro días.

Bacillus cereus

Las enterotoxinas se encuentran en el arroz frito y recalentado. La sintomatología se presenta después de 1 a 16 h de haber ingerido el alimento contaminado, y se caracteriza por vómito y diarrea. Se autolimita en 24 h.

Diarrea del viajero

Con este término se conoce el cuadro clínico de gastroenteritis infecciosa que afecta a viajeros y turistas. La causa más frecuente es la ingesta de agua y alimentos contaminados con una cepa de *Escherichia coli* y un virus del intestino que normalmente se encuentran en éste. El cuadro se caracteriza por náuseas, vómito y diarrea.

INTOXICACIONES POR PESCADO Y MARISCOS

Marea roja

El agente causal de este tipo de intoxicación es la saxitoxina, que se encuentra en mejillones, almejas y ostiones. Los mejillones son los vehículos más frecuentes. La saxitoxina es una neurotoxina que bloquea la transmisión neural en la unión neuromuscular. Los síntomas son entumecimiento con parestesias en labios, manos, ataxia, vértigo, somnolencia y parálisis respiratoria.

Escombroidosis o intoxicación histamínica

Es la forma más frecuente de intoxicación por pescado en todo el mundo. Se debe a descomposición bacteriana después de capturado el pez, lo cual produce concentraciones elevadas de histamina (por degradación del aminoácido histidina). La causa más frecuente es la refrigeración deficiente. Se produce una reacción inmediata, con enrojecimiento facial, eritema conjuntival, náuseas, vómito, diarrea y disnea. El cuadro se autolimita y el paciente se recupera en menos de 24 h. El tratamiento es sintomático.

Ciguatera

La intoxicación por ciguatera puede producirse tras la ingesta de cualquiera de las más de 400 especies de peces de los arrecifes tropicales. Es frecuente en varios estados de la República Mexicana donde un microorganismo del plancton (dinoflagelado) produce ciguatoxina que es ingerida y acumulada en la carne del pescado. Los peces de mayor edad son los más tóxicos. No se conoce ningún método de cocción o congelación que desnaturalice a la toxina. La sintomatología se ca-

racteriza por náusea, vómito, dolor abdominal, cefalea, mialgias, artralgias, parestesias generalizadas, percepción de dientes flojos y dolor dental, distorsión de la sensibilidad térmica (los objetos fríos se perciben como calientes). El paciente puede presentar alteraciones del ritmo cardíaco y bradicardia.

Tratamiento

Si el cuadro clínico se presenta en las tres horas posteriores a la ingestión, está indicado el lavado gástrico y la administración de carbón activado, pero si se presenta después de ese periodo, lo indicado es el tratamiento de sostén.

Anisakiasis o anisakidosis

Es una infestación del tubo digestivo por el nematodo *Anisakis simples*, cuyas larvas están presentes en algunas especies de pescados. Aparece donde se consume pescado crudo (sushi, sashimi, pescados ahumados). Un número reducido de pacientes presentan alergia a los antígenos de estas larvas.

GASTROENTERITIS POR MARISCOS INFECTADOS

Es la intoxicación por mariscos más frecuente, y es causada por la ingestión de mejillones, almejas, ostras y ostiones infectados por *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* enterotóxica y distintas especies de vibriones (*Vibrio cholerae*, *V. parahaemolyticus*). Éstos afectan sobre todo a ostras y crustáceos. La correcta refrigeración y cocción previenen muchas de estas intoxicaciones.

Diagnóstico

La identificación de enfermedades que se contraen por alimentos o el agua puede ser un reto para el médico de urgencias, puesto que su sintomatología es común e inespecífica. Los siguientes datos pueden ser importantes para sustentar el diagnóstico:

- En la enfermedad diarreica aguda debe sospecharse de una ETA.
- La determinación del momento de la exposición ayuda a orientar hacia el agente causal.
- El antecedente de que más de dos personas de un mismo hogar contraigan la enfermedad simultáneamente hace sospechar.

- Es necesario cuestionar al paciente acerca del manejo de sus alimentos y si come en restaurantes, y sobre la ingesta del tipo de alimento y su grado de cocción.
- Debe preguntarse acerca de viajes al extranjero.

Tratamiento

La reposición de líquidos es la base del tratamiento, sobre todo en ancianos y niños.

INTOLERANCIA A ALIMENTOS

Se ha informado que hasta 7.5% de la población pueden ser alérgicos a algún alimento o a algún componente del mismo. La intolerancia a la lactosa (una deficiencia de la enzima disacárido lactasa) es muy alta entre algunos grupos; hay una incidencia de 27% en los niños de 12 a 24 meses de edad. Además, hay ciertas incompatibilidades entre fármacos y alimentos (inhibidores de la monoaminooxidasa y la ingestión de queso), y los médicos tienen el deber de informarles a sus pacientes acerca de ellas.

Existe un gran número de reacciones adversas a los alimentos y se describen a continuación.

Alergia a alimentos

Se refiere a una reacción que desencadena una respuesta mediada por inmunidad. Ese tipo de respuesta por lo general está mediada por IgE, aunque en algunas circunstancias también puede estar mediada por IgG4 y por células, lo cual distingue la alergia a alimentos de otras reacciones.

En ocasiones, la alergia se presenta relacionada con el ejercicio precedido por la ingestión de ciertos alimentos, entre ellos: leche de vaca, yemas de huevo, cacahuates, soya, bacalao, camarón, chícharos, guayaba, plátano, mandarina, fresas, tomate, trigo y mariscos.

Sintomatología

Los datos más frecuentes son cutáneos (urticaria, eccema y prurito), gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, cólicos), respiratorios (broncoespasmo). Otros son: choque anafiláctico, edema laríngeo y de lengua, y metahemoglobinemia.

Idiosincrasia a alimentos

Este término corresponde a una reacción anormal a los alimentos, pero en la cual no interfieren mecanismos inmunitarios. Incluye las reacciones que se presentan en grupos específicos de individuos que pueden tener predisposición genética, por ejemplo:

- **Intolerancia a la lactosa.** Secundaria a deficiencia de lactasa, se caracteriza por dolor abdominal, meteorismo y diarrea.
- **Intolerancia a las habas (*Vicia faba*).** En forma ocasional se observan reacciones después de la ingestión de estas leguminosas o por la inhalación del polen de la planta. Se caracteriza por hemólisis, dolor abdominal y fiebre. La primidina de la *Vicia faba* ocasiona oxidación irreversible del glutatión reducido (GSH) de los eritrocitos que tienen deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenada G6PD, al bloquear el aporte de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato NADPH, lo que da por resultado estrés oxidativo de eritrocitos y hemolisinas.
- **Intolerancia al chocolate.** Se presenta cefalea migrañosa que está relacionada con la feniletilamina.
- **Intolerancia al vino tinto.** Esta reacción es secundaria a: disminución de la degradación de la histamina, deficiencia de la diaminoxidasa así como de la histamina presentes en el vino. La sintomatología se caracteriza por: estornudos, rubor, cefalea, prurito y diarrea.

CONTAMINANTES DE LOS ALIMENTOS

Metales

De 92 elementos naturales, se sabe que cerca de 22 son nutrimentos esenciales en el organismo de los mamíferos y se denominan micronutrientes. Entre ellos están: hierro, zinc, cobre, manganeso, molibdeno, selenio y yodo. Sin embargo, hay otros, como plomo, mercurio y cadmio, que son los contaminantes más frecuentes.

El rododendro y las azaleas poseen andromedotoxina, y la miel elaborada a partir de las flores de estas plantas es tóxica para los seres humanos. Después de cuatro a seis horas de su ingestión se presentan salivación, vómitos, diarrea, parestesias, visión borrosa, crisis convulsivas y estado de coma.

REFERENCIAS

1. **Kotsonis F, Mackey M, Hjelle N:** *Nutritional toxicology*. Nueva York, Raven, 1994.

2. **Becker K, Southwick K, Reardon J et al.:** Histamine poisoning associated with eating tuna burgers. *JAMA* 2001;285:1327-1330.
3. **Bédry R, Gabinsky C, Paty MC:** Diagnosis of scombroid fish poisoning by measurement of plasma histamine. *N Engl J Med* 2000;342:520-521.
4. **Hampf JS:** Acute hemolysis related to consumption of fava beans: a case study and medical nutrition therapy approach. *J Am Diet Assoc* 1997;97:182.
5. **Guerrant RL:** Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331.

Toxicidad de químicos en el hogar

Noé Estrada Padilla

La mayoría de las intoxicaciones que ocurren en el hogar son accidentales en los niños y por intentos suicidas en adolescentes y adultos. Los químicos responsables son de uso doméstico y se consiguen fácilmente en las tiendas de autoservicio. En muchas ocasiones se desconoce su potencial de toxicidad.

Factores que aumentan el riesgo de toxicidad de los químicos en el hogar:

- Químicos líquidos, de olor agradable, sin tapones de seguridad.
- Mezclas de dos o más agentes.
- Químicos en forma de rocío (*spray*), como insecticidas.

INTOXICACIONES POR QUÍMICOS DE USO FRECUENTE EN EL HOGAR

Baterías de disco

Se utilizan ampliamente en aparatos electrónicos, relojes, juguetes y calculadoras. Su tamaño varía de 6 a 23 mm de diámetro, y la gran mayoría de las ingestiones ocurren con las que miden menos de 15 mm (96% de los casos). Su contenido es de una solución electrolítica concentrada de hidróxido de sodio o de potasio, además de varios metales como mercurio, zinc, plata, níquel y mercurio. Se ha informado que, en EUA, el número de ingestiones al año es mayor de 25 000; en México también ocurren, pero no se tienen datos estadísticos al respecto.

Cáusticos ácidos y alcalinos son causa común de ingestiones accidentales o criminales en niños y de intensos suicidas en adultos.

Toxicidad

Las pilas y baterías pueden ocasionar quemaduras graves en los sitios de contacto: esófago, estómago e íleon.

Sintomatología

Más de 90% de las pilas ingeridas se eliminan en forma habitual por el recto; el restante 10% es el que causa el daño tisular, principalmente en las estrecheces fisiológicas de esófago, estómago e íleon. Los datos clínicos más frecuentes son: odinofagia, halitosis, psialorrea abundante, dolor retroesternal, náusea y vómitos. La insuficiencia respiratoria aguda y el estado de choque sugieren perforación esofágica, mediastinitis y neumotórax.

Tratamiento

Si se demuestra la presencia de la batería en una de las estrecheces esofágicas, se procederá a su extracción inmediata mediante endoscopio. El estudio endoscópico permite también evaluar la extensión y la profundidad de las quemaduras. La estenosis esofágica se trata con dilataciones progresivas; algunos casos requieren resección quirúrgica y sustitución por un segmento de colon.

En caso de que se demuestren niveles altos de metales, procede su eliminación administrando agentes quelantes como la D-penicilamina.

Cosméticos

Numerosos químicos son de empleo doméstico, pero algunos son moderadamente tóxicos, como los siguientes:

- Aclaradores de pelo que pueden contener peróxido de hidrógeno, alcohol etílico y permanganato de potasio.
- Champús que contengan detergentes aniónicos.
- Neutralizadores de peinados ondulados, pues contienen perboratos y bromatos.
- Removedores de esmalte de uñas elaborados con acetona y tolueno.
- Rizadores de pelo que contengan hidróxido de sodio en concentraciones de hasta 15%.

- Algunas lociones que contienen alcohol etílico en concentraciones elevadas.
- Cremas depiladoras que contengan tioglicolatos, los cuales dan lugar a dermatitis de contacto.

Los maquillajes faciales, coloretes, pinturas de labios y de ojos son completamente atóxicos.

Los perboratos son irritantes potentes de la piel y del aparato digestivo; si se absorben, causan efectos sistémicos en el sistema nervioso central, el hígado y el riñón. Los bromatos también son muy irritantes, y en dosis elevadas producen hemólisis y metahemoglobinemia. La acetona y el tolueno son depresores neurológicos; este último además es hepatonefrotóxico.

Sintomatología

La ingesta de perboratos se manifiesta inicialmente por náuseas, vómito, diarrea sanguinolenta; en la piel se produce eritrodermia. Posteriormente se inician las manifestaciones sistémicas con somnolencia, espasmo de músculos faciales, convulsiones. En las intoxicaciones graves hay además insuficiencia hepática y renal, las cuales son reversibles; en forma tardía se presenta hemólisis y metahemoglobinemia. La acetona y el tolueno son también irritantes, pero en menor proporción se asocian con neumonitis química, encefalopatía y hepatonefrotoxicidad.

Tratamiento

No está indicado el lavado gástrico, ni la diálisis con carbón activado. Para las intoxicaciones con bromatos se recomienda la administración de tiosulfato de sodio, 1 mg/kg/IV de la solución al 10%. La hemólisis puede requerir transfusiones, y exanguineotransfusión en los pacientes graves. La metahemoglobinemia no responde a la administración de azul de metileno, por lo que hay que usar ácido ascórbico IV.

Kola loka (cianoacrilato)

Es un pegamento adhesivo potente, formado por monómeros que instantáneamente se polimerizan en presencia de humedad. Sus usos son múltiples en el hogar. A temperatura ambiente emite vapores que son irritantes para la piel y las mucosas, particularmente las conjuntivas.

Sintomatología

Varía según el sitio de contacto y ocasiona:

- **Piel:** dermatitis de contacto.
- **Mucosa oral:** adherencia de labios.
- **Conjuntivas:** conjuntivitis química, con adherencia de párpados.
- **Vías respiratorias:** rinitis, asma y neumonitis química.

Tratamiento

Es importante no tratar de separar bruscamente las superficies unidas de la piel; es mejor meterlas en agua tibia. En las conjuntivas se deberá irrigar con agua tibia abundante, posteriormente aplicar un colirio oftálmico con antibióticos y tapar el ojo con un parche. Las manifestaciones respiratorias son raras y pueden requerir apoyo vital. El broncoespasmo cede con la administración con aminofilina intravenosa.

Desinfectantes

Son un conjunto de químicos de uso muy extendido; en el hogar son irritantes de distintos grados, y los más frecuentes se mencionan a continuación:

- **Derivados fenólicos.** Ácido gálico, ácido tánico, bencilclorofenol, clorofenol, ortofenilfenol, guayacol, hexaclorofenol, hexilresorcinol, hidroquinona, mentol, naftol, pentaclorofenol, pirogalol, resorcionol, timol, tioresol.
- **Ácidos.** Bórico, fórmico, cloroacético.
- **Alcalinos.** Hidróxido de amonio.
- **Otros.** Aceite de pino, benzalclonio, hipoclorito.

Sintomatología

Los derivados fenólicos producen irritación intensa en sitios de contacto. Cuando se inhala, puede complicarse con insuficiencia respiratoria, edema agudo pulmonar, acidosis metabólica, coma, convulsiones.

Tratamiento

Brindar apoyo vital avanzado. Se deben seguir los lineamientos de la ingesta de ácidos y alcalinos que se analizan en otro capítulo.

Detergentes

Los detergentes son sustancias surfactantes empleadas como limpiadores que pueden pertenecer a tres distintos grupos: aniónicos, no iónicos y catiónicos.

- **Aniónicos.** Son los más usados en el hogar y a ellos pertenecen el sulfato de sodio, sulfato de alquilo, sulfosuccinato de sodio, oleato de sodio, lauril sulfato y otros. En ocasiones se les agregan enzimas derivadas de bacilos (*Bacillus subtilis*), que no incrementan su toxicidad, pero sí su efecto antigénico.
- **No iónicos.** Pertenecen a este grupo el lauril alcohol, estearil alcohol, oleil alcohol, octifenol.
- **Catiónicos.** Son el cloruro de benzalclonio, el cloruro de bencetonio y el bromuro de cetiltrimetilamonio.

Sintomatología

Los detergentes aniónicos causan dermatitis por contacto; si se ingieren, ocasionan dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea. Los no iónicos son poco irritantes y su ingestión no ocasiona problemas. Los detergentes catiónicos son los más tóxicos; se asocian con esofagitis cáustica, estado de choque, coma, convulsiones y muerte.

Tratamiento

La dermatitis de contacto cede con lubricación cutánea con aceite de almendras dulces, y ocasionalmente amerita la intervención del dermatólogo. La ingestión de detergentes aniónicos y no iónicos cede con tratamiento sintomático. La intoxicación grave por los detergentes catiónicos debe tratarse con los lineamientos de la ingesta de ácidos y álcalis. No deberá realizarse lavado gástrico ni administrar carbón activado, y el paciente deberá someterse a soporte vital básico.

Pastillas desodorantes de baño

Están elaboradas principalmente con paradiclorobenceno, que es muy irritante; además, afecta al sistema nervioso central y es hepatotóxico. La gravedad va a depender de la cantidad ingerida.

Sintomatología

La ingestión de pequeñas cantidades (frecuente en niños) causa náuseas, vómito, diarrea, hipertermia y somnolencia. Si se ingirió en grandes cantidades o hay deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6FD), se produce hemólisis, necrosis hepática, necrosis tubular, acidosis metabólica, coma y convulsiones.

Tratamiento

Apoyo vital avanzado, lavado gástrico y diálisis con carbón activado. Es útil la diuresis alcalina para incrementar la excreción de estos tóxicos. La hemólisis se

trata con transfusiones, y si persiste o hay insuficiencia renal secundaria, con exangineotransfusión.

Talco

El talco es silicato de magnesio hidratado ($Mg_3Si[OH]_2$); frecuentemente se le agregan lociones, etanol o antisépticos como el cloruro de benzalclonio, bórax y undecilato de calcio para prevenir el desarrollo bacteriano. Los polvos de talco son insolubles en agua, no son biodegradables, y sus partículas pueden alcanzar grados variables, aunque las de 5 mm en promedio alcanzan fácilmente los alveolos pulmonares. En la exposición aguda causan efectos irritantes y espasmo en las vías respiratorias, pero además son fibrogénicos, por lo que después de un episodio agudo, algunos pacientes desarrollan fibrosis intersticial difusa. Debido a su origen mineral, el talco puede estar contaminado con sílice o con fibras de asbestos, todos fibrogénicos, y las últimas, cancerígenas. Debe tomarse en cuenta en los trabajadores que lo extraen y lo procesan, a quienes puede causarles una neumoconiosis.

Sintomatología

La mayor parte de los accidentes ocurren en neonatos y lactantes. La exposición puede ocurrir cuando el adulto se lo aplica, o al llevarse el niño el frasco de talco a la región nasobucal. La gravedad va a depender de la cantidad inhalada; cuando es importante, se presentan datos de insuficiencia respiratoria, secundaria a neumonitis, y en los sobrevivientes puede haber fibrosis intersticial difusa.

Tratamiento

Lo mejor es la prevención. No hay ninguna evidencia real de la utilidad del talco, y una propuesta sería que los talcos comerciales llevaran leyendas acerca de sus peligros potenciales. Las manifestaciones respiratorias graves requieren ventilación mecánica asistida. Si hay datos de broncoespasmo, son útiles los broncodilatadores inhalados. No hay evidencia de la utilidad de los antibióticos ni del lavado bronquial por la insolubilidad del talco.

Es importante tener en cuenta que muchos de los químicos que se usan en el hogar son potencialmente tóxicos, que la intoxicación con ellos ocurre principalmente en niños, y que es fácil prevenirla mediante el uso racional y el almacenamiento adecuado. No existe justificación para tener productos altamente tóxicos como la sosa cáustica, y tampoco se debe confiar en los aparentemente inocuos, como el talco.

REFERENCIAS

1. **Pairaudeau PW, Wilson RG, May MA, Milne M:** Inhalation of baby powder - an unappreciated hazard. *Br Med J* 1991;302:1200-1201.
2. **Sheikh A:** Button battery ingestion in children. *Pediatr Emerg Care* 1995;9:224-229.
3. **Litovitz TL, Schmitz BF:** Ingestion of cylindrical and button batteries: an analysis of 2 382 cases. *Pediatrics* 1992;89:747-757.
4. **Bodaghi B, Levy C, Votan P, Hoang XT:** Values of cyanoacrylate tissue adhesives in peripheral corneal ulcers of inflammatory origin. *J Fr Ophthalmol* 1996;19:127-132.

Asfixiantes

Pablo Aparicio Soriano

Hoy en día, los medios informativos fundamentan la potencial exposición de agentes tóxicos que se presenta en la población mundial. Innumerables sustancias químicas están presentes en el medio ambiente y en todo sitio de actividades, como lo son el hogar, el área de trabajo, las carreteras y los frentes de guerra. El principal origen de los inhalantes tóxicos son la industria (petróleo, fermentaciones), el hogar (productos de limpieza, calentadores, incendios de desechos industriales), medios recreativos (emanaciones corrosivas, inhalantes) y sustancias químicas como material de guerra.

Los asfixiantes constituyen un numeroso grupo de químicos que actúan en las vías respiratorias desplazando el aire obtenido del medio ambiente y causando: hipoxia, convulsiones, tos, bradipnea, taquipnea, náuseas, vértigo, confusión, coma y potencialmente la muerte.

El cuadro clínico puede presentarse con las siguientes complicaciones:

- **Agudas:** las que se presentan en minutos y horas, como la hipoxia, convulsiones, ceguera, edema agudo pulmonar, broncoespasmo, laringoespasmo, trastornos del ritmo, infarto al miocardio y paro cardíaco.
- **Subagudas:** acidosis metabólica, alcalosis respiratoria, infiltración alveolar e insuficiencia respiratoria.
- **Tardías:** principalmente los asfixiantes químicos o tóxicos, que dejan secuelas neurológicas como: trastornos de la personalidad, cefalea crónica, convulsiones y enfermedad de Parkinson.

DIVISIÓN DE LOS ASFIXIANTES

Simple

Son biológicamente inertes, y su toxicidad se debe a que actúan ocupando el lugar del aire en las vías respiratorias y desplazando el oxígeno, lo que causa asfixia e hipoxemia. Comúnmente esto ocurre en espacios cerrados en donde sí existe este tipo de gases, como alcantarillados, barcos cerrados, minas y silos. Estos gases son incoloros, frecuentemente inodoros, y causan toxicidad sin molestia previa. Las manifestaciones clínicas dependerán de la concentración ambiental y del tipo de asfixiante. Los principales síntomas son: cefalea, sudoración, taquipnea, estupor, vértigo, náusea, vómito, disminución de la memoria, incoordinación, letargo, insuficiencia respiratoria, cianosis, acidosis metabólica, coma y muerte.

Los asfixiantes simples más relevantes son: nitrógeno, metano, bióxido de carbono, argón, helio, óxido nitroso, gas propano, hidrógeno, acetileno, hidrocarburos, alifáticos, gas butano doméstico (cuadro 19-1).

Asfixiantes químicos o tóxicos

Éstos causan hipoxia tisular por combinación con enzimas celulares y hemoglobina, limitando directamente la utilización del oxígeno a nivel de la célula. Son ejemplo de ellos: monóxido de carbono, cianuro, ácido sulfhídrico, acetónitrilo, clorhidrato de metileno.

Cuadro 19-1. Clasificación de los asfixiantes

Asfixiantes simples	Gases nobles: helio, argón, criptón, neón y xenón Hidrocarburos alifáticos: butano (gas doméstico), metano, propano, etano, dimetilpropano Hidrocarburos halogenados alifáticos: bromofluorometano, clorodifluorometano, etano, cloruro de etilo, fluroformo Flourocarburos halogenados, perfluoropropano, bromuro de vinilo, fluoruro de vinilo Misceláneos: bióxido de carbono, hidrógeno, nitrógeno, óxido nitroso
Asfixiantes irritantes	Amoníaco, cloro, dimetilamina, dióxido de sulfuro, dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno, etilamina, éteres, etileno óxido, flúor, fluoruro de hidrógeno, fosfeno, nitrosil cloruro, pentafluoruro de bromo, pentafluoruro de yodo, trifluoruro de bromo, trifluoruro de cromo, trimetilamina
Asficiantes químicos o tóxicos	Arsina, carbonilo sulfuro, deborano, dióxido de nitrógeno, estibina, fosfina, germanio, metilo cloruro, níquel carbonilo, óxido nítrico, ozono, silano, selenuro de hidrógeno, sulfuro de hidrógeno, telurio de hidrógeno, trióxido de nitrógeno

Cianuro y sus compuestos

Los compuestos que contienen cianuro están ampliamente distribuidos en la industria y se utilizan en la fabricación de fumigantes, raticidas (utilizados en barcos y almacenes), espejos, hules sintéticos, productos para limpiar, niquelar y extraer metales. El cianuro también se libera en la quema de celulosa, nylon, lana, asfalto y poliuretanos. Se ha demostrado que es el principal inhalante asfixiante que contribuye a la muerte por inhalación del humo de estos productos.

Tanto el cianuro como los tiocianatos se unen con el ion férrico de la citocromooxidasa mitocondrial y forman un complejo estable, pero reversible. Esta unión bloquea la acción de la enzima e inhibe la producción de ATP, llevando a un metabolismo anaerobio, y desacopla la fosforilación oxidativa, causando anoxia celular y acumulación de lactato.

La **amigdalina**, un supuesto remedio herbolario antineoplásico derivado de las semillas del durazno y de otras semillas, libera cianuro cuando es degradada en el tubo digestivo.

El nitroprusiato de sodio (NPS)

Es metabolizado a óxido nítrico y cianuro. En el hígado, el cianuro reacciona con los tiosulfatos por vía de la enzima rodenasa para formar tiocianatos que son eliminados por el riñón. Puede aparecer una intoxicación por cianuro cuando se utiliza NPS en dosis elevadas durante periodos de tres o cuatro días en pacientes con insuficiencia renal y en la insuficiencia hepática (niveles de cianuro aumentados secundario a una formación de tiocianoato disminuida). En el cuadro 19-1 se resumen algunos de estos compuestos.

Presentación clínica

Tanto en la toxicidad del cianuro como en la intoxicación por monóxido de carbono hay escasez de síntomas y signos, pero secundariamente pueden aparecer los siguientes:

1. Vértigo.
2. Cefalea.
3. Palpitaciones.
4. Disnea.

Estos síntomas fácilmente pueden ser interpretados como ansiedad y angustia. Signos tardíos incluyen vómito, bradicardia e hipotensión, convulsiones y apnea.

El diagnóstico histórico basado en la descripción clásica de olor a almendras amargas puede ser solamente una pista para la intoxicación antes de que ocurra la muerte. Desafortunadamente, de 20 a 40% de la población es incapaz de detectar el origen de este olor; de este modo, se es insensible a este signo patognómico. Además, el estado de coma se instala tan rápidamente que nunca se puede tener la historia completa de la víctima.

Sintomatología general

La absorción de pequeñas concentraciones de iones cianúricos ocasiona: vértigo, cefalea, taquicardia, taquipnea e hipotensión arterial. En los casos observados por el uso de NPS, los datos clínicos más sobresalientes son: confusión, agitación y acidosis láctica. En un contexto clínico apropiado, los niveles de lactato han sido considerados como uno de los mejores marcadores de la toxicidad por cianuro, porque los niveles de cianuro no suelen determinarse con facilidad. Los niveles elevados de este tóxico ocasionan coma, arritmias ventriculares, estado de choque y paro cardiorrespiratorio.

Tratamiento

Se utiliza el lavado gástrico con carbón activado en casos leves de intoxicación por cianuro. En la intoxicación inducida por el uso de NPS, es de soporte tras la suspensión del fármaco. Puede emplearse:

- El nitrito sódico (300 mg + 100 cc de solución glucosada) en forma lenta durante 5 min. La administración rápida del nitrito ocasiona hipotensión. El nitrito reacciona con la hemoglobina para formar metahemoglobina. El cianuro ligado a la citocromooxidasa formará entonces metahemoglobincianuro, logrando así la restauración de la enzima activa.
- El nitrito de amilo, inhalado, se utiliza en las intoxicaciones graves. Es una fuente rápida de nitritos, y simultáneamente se administra el antídoto verdadero.
- El tiosulfato de sodio se presenta en ampolletas de 50 mL con 12.5 g de principio activo; lleva a la formación de tiocianato, el cual puede ser eliminado por vía renal.

Los asfixiantes son causa frecuente de muerte, por lo cual no se debe confiar ante un paciente que los haya inhalado y presente una sintomatología leve y una radiografía de tórax normal, pues a menudo entre 24 y 48 h después presentará edema pulmonar agudo. Se debe propugnar por que los servicios médicos de las empresas que manejan estos gases sepan enfrentar estas contingencias y cuenten con los antídotos necesarios.

Asfixiantes irritantes

Los irritantes respiratorios son una clase de lo más común entre los inhalantes tóxicos. Estos agentes producen irritación a través de quemaduras químicas directas, causando una respuesta inflamatoria cuando se disuelven en el líquido mucoso de las vías respiratorias.

La afección se caracteriza por:

- Hipoxia.
- Broncoconstricción.
- Traqueobronquitis.
- Edema agudo pulmonar no cardiogénico.
- Obstrucción de las vías respiratorias altas.
- Neumonitis
- Neumonía.

La exposición a altas concentraciones de estos gases irritantes puede causar muerte por asfixia; además, éstos causan efectos cáusticos locales.

Se clasifican por su solubilidad en agua en:

1. Altamente solubles:
 - a. Cloramina.
 - b. Amoniaco.
2. Pobremente solubles:
 - a. Cloro y fosgeno.
 - b. Éteres y óxido de etileno.
3. Otra característica es por el daño anatómico que producen:
 - a. Lesión de vías respiratorias altas:
 - Amoniaco.
 - Bióxido sulfúrico.
 - Fluoruro de hidrógeno.
 - Folmardehído.
 - Acroleína.
 - b. Lesión de vías respiratorias bajas:
 - Cloro.
 - Ozono.
 - c. Lesión de vías respiratorias terminales:
 - Fosgeno.
 - Bióxido de nitrógeno.

Una característica común de los asfixiantes irritantes y tóxicos es que después de la exposición aguda, los síntomas que originan son leves y los estudios radiográficos son normales, lo que da lugar a que el médico se confíe y mantenga en observa-

ción al paciente unas cuantas horas y luego ordene su alta. Después de un periodo de latencia de 24 a 48 h, súbitamente el paciente desarrolla edema agudo pulmonar que en no pocas ocasiones le causa la muerte antes de llegar al hospital.

Amoniaco

Es un gas incoloro fuertemente alcalino que rápidamente se licua, y cuyo olor picante e irritante tiene la propiedad de ser un aviso al paciente. La exposición a la inhalación de este asfixiante con frecuencia es el resultado de su elaboración o transportación accidental. Está ampliamente extendido su uso en la industria, en la producción de fertilizantes, ácido nítrico, tintas, plásticos, fibras sintéticas, productos farmacéuticos y otros productos químicos. Se usa como un gas común refrigerante comercial, y en concentraciones bajas es utilizado en productos de limpieza.

La fisiopatología de la lesión causada por este gas es secundaria a la irritación y el efecto cáustico del hidróxido de amonio, que está formado por la combinación del gas con agua y la secreción de las membranas mucosas. Debido a la alta solubilidad del amoniaco en el agua, esto ocurre primero en el tracto de las vías respiratorias altas, causando una lesión química similar a la que produce otro álcali corrosivo, o bien como lesión terminal secundaria. Su gravedad dependerá de la duración y concentración de este asfixiante.

Tratamiento

Es importante el antecedente de la exposición y la sintomatología derivada de la hipoxia y la hipercapnia. En su mayoría se trata de accidentes laborales, pero no son raros los desastres químicos ambientales en los cuales cada vez con más frecuencia se involucran los gases asfixiantes irritantes de cloro y amoniaco. Por lo tanto, es primordial apartarse de la fuente de exposición.

Hay que proceder a descontaminación externa de piel y mucosas. Antes del traslado del paciente al hospital debe valorarse si proceden las maniobras de reanimación cardiopulmonar. Aun si el trabajador presenta sintomatología moderada, deberá enviársele al hospital, donde requerirá:

1. Administración de oxígeno a 100%.
2. Administración de nebulizaciones con bicarbonato a 5%.
3. Monitorización cardíaca y de signos vitales.
4. Evaluación con exámenes de laboratorio:
 - Gasometría.
 - Biometría.
 - Química sanguínea.

- Radiografía de tórax.
5. En caso de intoxicación con gases irritantes o tóxicos, hospitalización durante 48 h.

Asfixiantes bioquímicos

El mecanismo de acción de estos tóxicos industriales es complejo, ya que se combinan con algunos constituyentes celulares responsables del transporte de oxígeno o de la oxidación celular. En general, ocasionan intoxicaciones graves potencialmente mortales que pueden ocurrir en minutos.

Monóxido de carbono

El monóxido de carbono (CO) es producto de la combustión incompleta de materiales orgánicos: gases de los motores automotrices, de los calentadores de gas butano, del carbón de los anafres usados en invierno para calentarse, del humo de los incendios (se suman a los efectos producidos por otros tóxicos, como cianuro, metano, butano, octano y otros). En estos casos, además de la población general, un grupo de riesgo correspondería a trabajadores como bomberos, choferes, mecánicos automotrices. El hábito tabáquico es una fuente de CO.

El CO tiene una afinidad por la hemoglobina 240 veces mayor que el oxígeno. Al sustituir al de la hemoglobina, se combina con ésta para formar carboxihemoglobina (CoHb), molécula incapaz de transportar oxígeno, además de que impide la disociación de éste de la hemoglobina, lo que tiene como consecuencia anoxia tisular. El CO muestra afinidad por la mioglobina con la que forma carboxihemoglobina (COMb).

En las necropsias se ha encontrado un aumento en noradrenalina y dopamina, lo que se ha considerado resultado de la anoxia.

Sintomatología

Existe una relación estrecha entre los niveles COHb. Los síntomas de intoxicación dependen de los niveles de este tóxico:

- 0.5-3 Cifras normales.
- 3-10 Asintomático.
- 10-20 Cefalea frontal, ardor ocular.
- 20-30 Palpitaciones y disnea.
- 30-40 Vértigo, visión borrosa.
- 40-50 Piel y mucosas color rojo cereza.

- 50-60 Estupor y convulsiones aisladas.
- 60-70 Coma, convulsiones.
- >70 Paro cardiorrespiratorio.

Los estudios de laboratorio en la intoxicación grave muestran acidosis metabólica, leucocitosis, proteinuria.

El electrocardiograma muestra depresión del segmento ST, prolongación del QT, y extrasístoles auriculares y ventriculares.

Tratamiento

Es importante retirar al paciente de la fuente de exposición. Si se encuentra en paro cardíaco o respiratorio, se deberá iniciar reanimación cardiopulmonar básica y trasladarlo a un hospital para iniciar apoyo vital avanzado con:

- Oxígeno a 100%, el cual actúa como antídoto, ya que consigue la disociación de 50% de la COHb en aproximadamente 40 min.
- Cámaras de oxígeno hiperbárico a presión absoluta de 2 a 2.5 atmósferas, por periodos de 90 min, hasta reducir los niveles COHb a 10% o menos. Desafortunadamente, hay poca disponibilidad de este recurso.
- Las crisis convulsivas recibirán tratamiento convencional con diazepam IV.
- En edema cerebral son de utilidad el manitol y la dexametazona.

REFERENCIAS

1. **Han IH, Muhammad A:** Does nebulized corticosteroid therapy have an effect on ammonia-induced pulmonary injury? *Clin Toxicol* 2000;38:79.
2. **Hojer J, Ludwig U:** Corticosteroid inhalation therapy has no proven effect on gas exchange or airway pressure levels in ammonia-induced lung injury. *Clin Toxicol* 2000; 38:79.
3. **Watson WA:** 2002 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emer Med* 2003; 21:5.
4. **Lemke T:** Emergency Department Observation for Toxicologic Exposures. *Emer Med Clin N Am* 2001;19:1.
5. **Lester HM:** *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 3ª ed., Saunders, 1998: 920-930.
6. **Howell JM:** *Emergency medicine*. Saunders, 1998;2:1507-1516.
7. **Rorison DG:** Acute toxic inhalations. *Emer Med Clin N Am* 1992;10:2.

Ingesta de ácidos y álcalis

Amada Wilkins Gámiz

La ingesta de ácidos o bases fuertes puede causar lesiones de gravedad variable en el aparato digestivo; el esófago es el órgano que se afecta con mayor frecuencia. Estos productos pueden encontrarse en el hogar en una amplia variedad de presentaciones, generalmente como productos de limpieza. El problema es más frecuente en dos grupos de edad: en niños de uno a cinco años, que lo ingieren en forma accidental, y en adultos de 15 a 30 años, en quienes la ingesta es casi siempre como intento suicida. La gravedad de la lesión depende de las características, concentración y cantidad de la sustancia ingerida; los álcalis producen necrosis por licuefacción en las mucosas. Si la exposición se prolonga, la lesión puede ser transmural. Los ácidos producen necrosis por coagulación, y la lesión casi siempre se limita a la mucosa; los ácidos concentrados ocasionan generalmente más lesiones gástricas. El diagnóstico se establece, en la mayoría de los casos, por el antecedente de ingesta accidental o por intentos suicidas. Es importante conocer el tipo y la cantidad de la sustancia ingerida, así como el tiempo transcurrido desde la ingesta (figura 22-1).

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas incluyen dolor intenso en cavidad oral, región retroesternal y epigastrio, así como disfagia, odinofagia y sialorrea. La presencia de hematemesis y dolor abdominal puede indicar la existencia de lesiones gástricas. Las sibilancias, disfonía y estridor pueden hacer sospechar de lesión de la vía aérea.

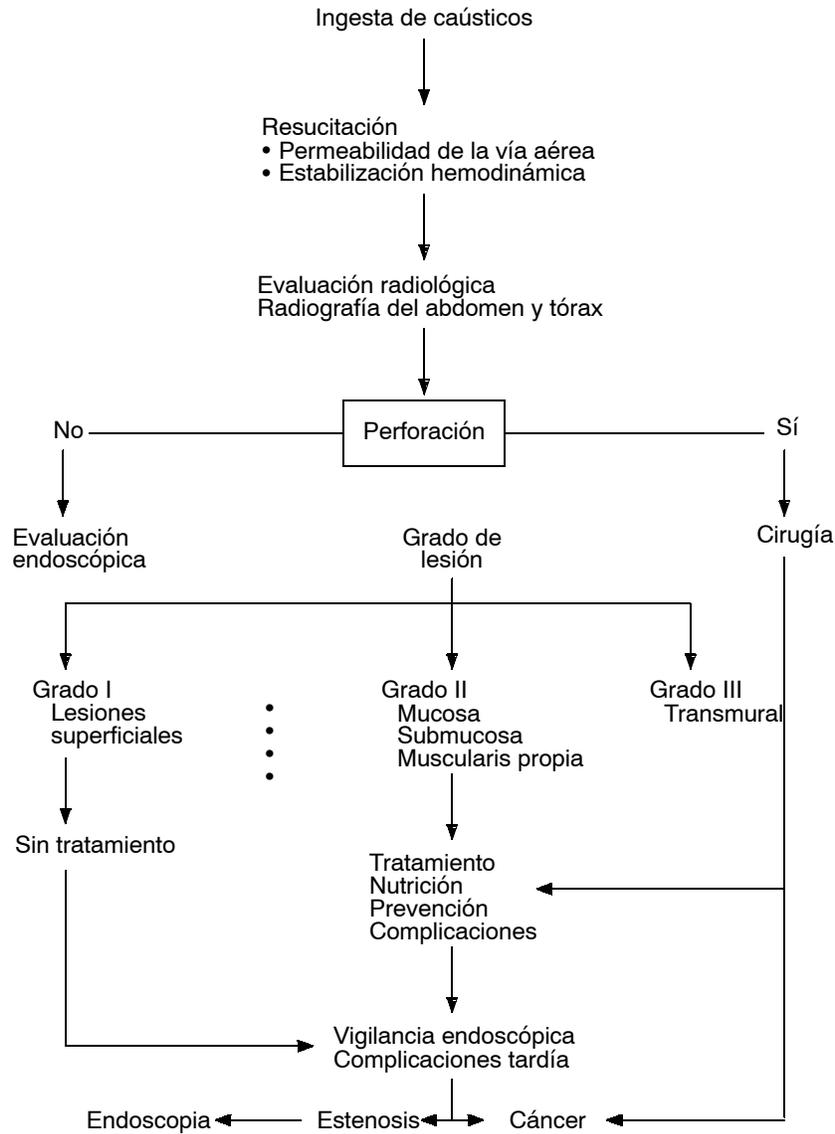


Figura 22-1. Esofagitis por cáusticos.

En lesiones graves puede existir perforación de los órganos afectados y presentarse estado de choque y datos de abdomen agudo. Deberá sospecharse de mediastinitis si en los días posteriores al evento agudo se agrega fiebre.

Tratamiento

Tiene dos objetivos principales: cuidar que la vía aérea no se encuentre comprometida, así como lograr la estabilización hemodinámica mediante la restitución de líquidos.

La inducción al vómito y el lavado gástrico están contraindicados, ya que pueden aumentar las lesiones.

Estudios de laboratorio

Es útil contar con exámenes de laboratorio, biometría hemática, pruebas de coagulación química sanguínea, electrolitos séricos, gasometría, pues permiten conocer las condiciones de gravedad del paciente.

Radiografía de tórax

Una vez que el paciente esté estable, el siguiente paso es realizar una evaluación radiológica con el objetivo principal de descartar una perforación. Deben practicarse radiografías de tórax y de abdomen para buscar aire libre en mediastino y en cavidad abdominal. Las radiografías también permiten buscar datos de mediastinitis, neumonitis y presencia de cuerpos extraños. La radiografía con medio de contraste hidrosoluble puede ser útil para descartar una perforación.

Los estudios de contraste con bario están contraindicados en la fase aguda, y sólo tienen lugar en la evaluación de complicaciones tardías, como la estenosis.

La tomografía de tórax y la de abdomen son útiles para descartar la presencia de perforaciones dudosas y de abscesos.

Los pacientes a quienes se les diagnostique una perforación deberán ser intervenidos lo antes posible. Los pacientes que no presenten evidencia de perforación pasarán a una evaluación endoscópica.

Evaluación endoscópica

Es importante conocer la gravedad de las lesiones del tracto digestivo, ya que de esto depende el tratamiento subsiguiente. Debido a que existe poca correlación entre las manifestaciones clínicas y la gravedad de las lesiones por cáusticos, es necesario realizar una evaluación endoscópica lo antes posible dentro de las primeras 24 h. Los pacientes que se encuentren estables y en los que se haya descartado una perforación podrán ser sometidos a endoscopia del tracto digestivo alto con cierta seguridad. Algunos autores recomiendan que los estudios endoscópi-

cos se realicen entre las 48 y las 72 h posteriores, ya que este tiempo permite una mejor definición de las lesiones. Estos procedimientos se realizan con un endoscopio delgado de visión frontal, y bajo sedación.

Tratamiento

Las lesiones observadas directamente por endoscopia se clasifican de la siguiente forma:

- **Grado I.** Lesiones superficiales manifestadas sólo por eritema y edema de la mucosa.
- **Grado II.** Lesiones más profundas que involucran las capas mucosa, submucosa y muscularis propia. Se manifiestan por úlceras superficiales y exudados.
- **Grado III.** La lesión es transmural y se manifiesta por úlceras profundas y necrosis extensa.

El tratamiento tiene dos objetivos:

- Estabilización y nutrición del paciente.
- Prevención de complicaciones como perforación, infección y estenosis.

PACIENTES CON LESIONES DE GRADO I

Generalmente no requieren ningún tipo de tratamiento ni hospitalización. Pueden ser tratados de manera sintomática; de forma ambulatoria, se recomienda realizar endoscopia de control en cuatro semanas, aunque la mayoría de los pacientes no desarrollan complicaciones como estenosis. Si la ingesta de cáusticos fue con intención suicida, estos pacientes deberán recibir tratamiento psiquiátrico.

PACIENTES CON LESIONES DE GRADOS II Y III

En pacientes con lesiones grado II se puede iniciar alimentación enteral después de tres a cinco días, ya sea con dieta líquida tomada por vía oral o a través de una sonda nasointestinal.

La alimentación parenteral debe considerarse en los pacientes con lesión grave. La administración de antibióticos parenterales puede ser útil para evitar

complicaciones infecciosas. Se pueden administrar corticoesteroides con objeto de evitar una estenosis; sin embargo, su uso es controvertido, y hasta la fecha no existe una evidencia clara de que disminuyan la incidencia de estenosis y la necesidad de cirugía. Asimismo, los corticosteroides pueden enmascarar la presencia de una infección. Algunos inhibidores de la síntesis de colágeno, como la penicilamina y la colchicina, se encuentran en fase de experimentación, y todavía no hay estudios clínicos que prueben su eficacia. El uso de dilataciones profilácticas se ha utilizado en etapas tempranas; sin embargo, tiene el riesgo de perforación. La colocación de prótesis esofágicas para prevenir estenosis se encuentra también en fase de estudio.

Los pacientes con lesiones graves pueden desarrollar algunas complicaciones durante su evolución; en caso de ocurrir una perforación, los pacientes deberán ser tratados quirúrgicamente.

VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

Después del evento agudo se debe realizar vigilancia endoscópica con cierta periodicidad, con el fin de investigar complicaciones tardías, como estenosis y carcinoma de esófago. En caso de aparecer estenosis esofágicas, éstas deberán ser tratadas inicialmente con dilataciones endoscópicas. Las dilataciones deben iniciarse lo antes posible, después de dos semanas del episodio agudo. En caso de fallo del tratamiento endoscópico, se deberá considerar el tratamiento quirúrgico. Debido a que estos pacientes tienen de 1 000 a 3 000 veces más riesgo de desarrollar carcinoma escamoso de esófago, se recomienda vigilancia endoscópica cada dos años.

REFERENCIAS

1. **Anderson KD, Rose TM, Randolph JG:** A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 1990;323:637.
2. **Bozymsky EM, Isaac KL:** Miscellaneous disease of the esophagus. En: Yamada T (ed.): *Textbook of gastroenterology*. Filadelfia, Lippincott, 1966:1283-1302.
3. **Kikendall JW:** Caustic ingestion injuries. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20:1283-1302.
4. **Miller LS, Jackson W, McCray W, Chung CHY:** Benign non-peptic esophageal strictures. Diagnosis and treatment. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1998;8:329-355.
5. **Swann LA, Munter DW:** Esophageal emergencies. *Emerg Med Clin North Am* 1996;14:557-570.

Intoxicación por insecticidas, raticidas y herbicidas

Ana Lucía Cervantes Covarrubias

CONSIDERACIONES GENERALES

En el *1999 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System* se publicó la casuística de la exposición humana a ciertas sustancias tóxicas durante el año anterior, ya se tratara de plaguicidas, medicamentos, drogas, detergentes, etc., en EUA. Se informó de un total de 2 201 156 casos, 52% de los cuales se observaron en niños menores de 6 años de edad; predominaron en los varones menores de 13 años de edad, pero se hallaron con más frecuencia en mujeres durante la adolescencia y en la edad adulta. En 92% de los casos, la exposición fue a una sola sustancia venenosa; en 1.5% de ellos, la exposición fue a dos o más sustancias tóxicas. Se informó también que en 86% de los casos, la exposición a sustancias tóxicas se catalogó como no intencional (ambiental, ocupacional, ingestión por error), mientras que en 10% fue intencional (intento suicida, abuso de sustancias), en 2% se explicó como reacción adversa a medicamentos o comida, en 0.5% por otras causas (bromas, contaminación de alimentos) y en 0.3% por causa desconocida.

El término plaguicida o pesticida incluye varios agentes diseñados para el control de plagas, ya sea en el hogar o en la agricultura. Los plaguicidas más utilizados son los insecticidas, raticidas y herbicidas, entre los que hay agentes sintetizados químicamente, los obtenidos de plantas y los agentes biológicos. Estos tres grupos son el tema de este capítulo.

En el cuadro 23-1 se presentan los pesticidas asociados con manifestaciones clínicas de intoxicación encontradas en EUA entre 1997 y 1999.

Cuadro 23-1.

Tipo de pesticida	Número total de exposición	Morbilidad moderada a severa	Defunciones
Insecticidas organofosforados	40 090	1 994	21
Insecticidas carbamatos	12 051	523	1
Insecticidas organoclorados	8 375	328	4
Insecticidas piretroides y pieretrinos	25 569	1 288	1
Repelentes de insectos	21 026	323	0
Raticidas a base de superwarfinas	45 286	256	5
Raticidas a base de estricnina	563	72	5
Herbicidas a base de paraquat	453	56	4
Herbicidas a base de diquat	1 381	85	1
Clorofenoxiherbicidas	7 766	297	1

El paciente expuesto a estas sustancias suele presentarse en el Servicio de Urgencias sin síntomas, o con grados variables en las manifestaciones de intoxicación, dependiendo de la cantidad del tóxico a la que fue expuesto, la vía de contaminación (ingestión, inhalación o exposición cutánea) y el tiempo transcurrido desde la exposición hasta su llegada al hospital.

En el momento que el paciente llega al Servicio de Urgencias se debe, en lo posible, identificar de forma precisa y rápida el tóxico y la dosis a la que estuvo expuesto, para valorar el riesgo potencial, establecer el tiempo transcurrido desde la exposición al tóxico hasta su admisión al hospital, y descontaminar al paciente con rapidez para evitar o limitar la absorción; esto último se hace descontaminando el tubo digestivo en caso de ingestión, o eliminando la ropa contaminada y bañando al paciente exhaustivamente en caso de contaminación cutánea. Por último, se debe mantener al paciente en observación durante un tiempo apropiado y, en caso necesario y factible, administrarle el antídoto adecuado.

Es importante también averiguar la existencia de alguna patología cardíaca, hepática, renal y respiratoria preexistente, ya que su asociación podría modificar la evolución, el enfoque terapéutico y el desenlace.

En caso de que el paciente o los familiares lleven consigo el envase del tóxico al que estuvo expuesto y el médico no esté seguro de a qué se está enfrentando, se debe llamar al teléfono impreso por el fabricante para averiguar los ingredientes del tóxico en cuestión y, en su caso, el antídoto específico.

A los pacientes asintomáticos o con síntomas leves se les debe mantener en observación por lo menos durante cuatro a seis horas; en el caso de sustancias que se sabe que generan un inicio tardío de los síntomas, se indica mantener a los pacientes en observación más tiempo. Si no se presentan síntomas después de haber mantenido al paciente en observación el tiempo pertinente y haberlo descontaminado, se le puede dar de alta. En caso de que se sepa o se sospeche de intento sui-

cida, se debe solicitar valoración por psiquiatría antes de su egreso, ya que si en esta ocasión el enfermo no logró su cometido, en la siguiente oportunidad sí podría lograrlo.

A continuación se tratará de los casos de exposición a plaguicidas que desencadenan síntomas y del manejo adecuado.

INTOXICACIÓN POR INSECTICIDAS CLORADOS

El DDT (clorofentano), el lindano, el toxafeno, el clordano, la aldrina y la endrina son estimulantes del sistema nervioso central que inducen un estado de hiperexcitabilidad central y periférica por interrupción del flujo normal de sodio y potasio a través de la membrana axonal. También pueden antagonizar la inhibición del sistema nervioso central, que es mediada por el ácido gama-aminobutírico. Estos productos pueden causar intoxicación por ingestión, inhalación o contacto directo con la piel. La dosis letal es de 20 g para DDT, 3 g para lindano, 2 g para toxafeno, 1 g para clordano y menos de 1 g para endrina y aldrina.

Cuadro clínico

Los síntomas son irritabilidad, cefalea, vértigo, náuseas, vómito, parestesias, incoordinación, temblor, contracciones musculares involuntarias, convulsiones y coma. Ocasionalmente puede haber arritmias, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad.

Tratamiento

En caso de ingestión de un insecticida organoclorado, no se debe provocar el vómito en casa, por el riesgo de broncoaspiración si el individuo presenta convulsiones. Al llegar al hospital, se debe mantener y proteger la vía aérea permeable y asegurar una oxigenación adecuada. Se realiza lavado gástrico y se administra carbón activado (60 a 100 g) mezclado en una suspensión acuosa, en dosis repetidas, lo que es efectivo en caso de ingestión de gran cantidad de insecticida. Para controlar las crisis convulsivas se administra de 5 a 10 mg de diazepam, vía intravenosa, de forma lenta en 2 a 5 min; se debe repetir cada 10 min en caso necesario (en niños menores de 12 años, la dosis es de 0.04 a 0.2 mg/kg cada 10 min). En todos los casos se debe administrar solución glucosada a 5 o 10% endovenosa adicionada con tiamina (100 a 500 mg/L). En caso de arritmia se administra lidocaína, 1 mg/kg en bolo y después 2 a 4 mg/min en infusión continua. En caso de

exposición cutánea al insecticida organoclorado se debe realizar una descontaminación de la piel de forma exhaustiva, inicialmente eliminando toda la ropa contaminada y después por medio de baños repetidos con agua, jabón y champú, sin olvidar lavar de forma minuciosa en los pliegues, detrás de las orejas y debajo de las uñas. El personal médico a cargo del paciente debe usar ropa y lentes protectores, para evitar la absorción cutánea del insecticida.

INTOXICACIÓN POR INSECTICIDAS INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

Los organofosforados (paratión, malatión) y los carbamatos (carbaril, aldicarb) son ampliamente utilizados en la agricultura y en la jardinería casera. Estos productos han reemplazado a los organoclorados, ya que estos últimos tienden a permanecer en el ambiente por más tiempo. Los insecticidas organofosforados y carbamatos inhiben la enzima acetilcolinesterasa, con lo que incrementan la actividad de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos y muscarínicos y en el sistema nervioso central. En el caso de contacto con los organofosforados, si no se atienden a tiempo, la inhibición de la colinesterasa se puede hacer irreversible. Por otro lado, la inhibición de dicha enzima desencadenada por los carbamatos es mucho más fácil de revertir con manejo oportuno. Estos insecticidas son poco hidrosolubles y su fórmula incluye hidrocarburos aromáticos solventes, como el xileno. Casi todos se absorben bien por la piel, por lo que muchas de las armas químicas empleadas en eventos bélicos contienen agentes organofosforados.

Cuadro clínico

Ambos tipos de insecticidas producen dolor abdominal tipo cólico, diarrea, vómito, sialorrea, diaforesis, lagrimeo, pupilas mióticas, broncorrea, sibilancias, peristaltismo aumentado en frecuencia, ansiedad, convulsiones, contracturas musculares y debilidad muscular. Muchas veces hay taquicardia inicial seguida de bradicardia. La gran debilidad de los músculos respiratorios, agravada por la abundancia de secreciones bronquiales y el broncoespasmo, produce paro respiratorio y muerte. Los síntomas pueden persistir o recurrir por varios días, sobre todo si la intoxicación fue causada por sustancias muy liposolubles, como fentión o dimeotoato. La medición de la actividad de inhibición de la colinesterasa en eritrocitos y en suero en caso de intoxicación grave se encontrará por debajo de 50% de la cifra basal.

Tratamiento

En caso de ingestión de insecticidas organofosforados o carbamatos, al igual que con los organoclorados, no es conveniente inducir el vómito, por el riesgo de

broncoaspiración en caso de convulsiones. Al llegar al hospital se debe mantener y proteger la vía aérea, administrar suplemento de oxígeno, realizar lavado gástrico si se ingirió recientemente (menos de 60 min) y administrar carbón activado (60 a 100 g) en suspensión acuosa. Como manejo farmacológico inicial en la intoxicación por ambos tipos de insecticidas, se administra atropina en dosis de 2 a 4 mg vía intravenosa, y se puede repetir la dosis cada 15 min, según sea necesario, hasta revertir los síntomas por la estimulación muscarínica (sialorrea, broncorrea, broncoespasmo, calambres abdominales y diaforesis); se pueden requerir hasta más de 100 mg en caso de intoxicación grave y prolongar su administración hasta por 12 h. En niños menores de 12 años, la dosis es de 0.05 a 0.1 mg/kg cada 15 min. La atropina no revierte la estimulación nicotínica en los ganglios autónomos ni en la placa neuromuscular, por lo que no tiene efecto en la debilidad muscular.

La pralidoxima es un antídoto específico que revierte la unión de los organofosforados a la enzima colinesterasa, por lo que tiene efecto en la placa neuromuscular y sobre los receptores nicotínicos y muscarínicos. Su administración se debe iniciar lo antes posible, para prevenir la unión permanente de los organofosforados a la colinesterasa: 1 a 2 g (en niños menores de 12 años: 20 a 50 mg/kg) de pralidoxima en bolo, y luego infusión continua en dosis de 200 a 400 mg/h, hasta que se controlen los síntomas pulmonares. La pralidoxima no es efectiva en la intoxicación por carbamatos, ya que estos insecticidas tienen un efecto transitorio sobre la enzima colinesterasa.

Para la intoxicación de ambos tipos de insecticidas se debe administrar furosemide, 40 a 160 mg por vía endovenosa, para revertir la congestión pulmonar, y se le continúa después de completar la atropinización. En caso de convulsiones, se aplica diazepam, 5 a 10 mg endovenoso, de forma lenta y se repite cada 5 a 10 min hasta controlar las crisis convulsivas o llegar a un máximo de 30 mg en adultos. En niños, la dosis es de 0.2 a 0.5 mg/kg endovenoso, y luego cada 5 min hasta un máximo de 10 mg si es mayor de cinco años de edad, y de 5 mg si es menor de cinco años de edad.

Si la contaminación fue por la piel o por el cabello, se debe realizar una descontaminación de forma exhaustiva: inicialmente se elimina toda la ropa contaminada y posteriormente se dan baños repetidos con agua, jabón y champú, sin olvidar lavar de forma minuciosa en los pliegues, detrás de las orejas y debajo de las uñas. Hay que tener presente que el personal médico a cargo debe evitar la exposición cutánea al insecticida mediante el uso de guantes y batas impermeables.

INTOXICACIÓN POR INSECTICIDAS BIOCIDAS

A estos insecticidas pertenecen los piretrinos, los piretroides y los remetrinos. Los piretrinos son derivados de los crisantemos y los piretroides son compuestos

sintéticos similares, con una vida media más larga; ambos pueden producir efectos tóxicos en el sistema nervioso central. Estos productos no se absorben completamente y son eliminados rápida y efectivamente por los sistemas hepáticos de los mamíferos. Los remetrinos son una amplia variedad de productos derivados de muchas cepas del *Bacillus thuringiensis* que tienen efectos altamente limitados sobre los sistemas de los mamíferos. La utilización de los insecticidas biocidas es similar a la de los organofosforados.

Cuadro clínico

En caso de ingestión de grandes cantidades de piretrinos y piretroides, puede haber convulsiones, temores, incoordinación, sialorrea y vómito. Si la exposición es cutánea, pueden presentarse parestesias de corta duración, y sólo de 1 a 3% de los casos desarrollan reacción alérgica, que va desde síntomas de rinitis hasta asma.

La intoxicación con remetrinos puede producir síntomas leves de irritación pulmonar, como se ha informado, en los obreros que los fabrican y no en los usuarios. Existe riesgo de infección respiratoria asociada en individuos inmunocomprometidos, y se ha informado de gastroenteritis leve por ingestión de grandes cantidades de remetrinos.

Tratamiento

En las intoxicaciones por piretrinos y piretroides no se debe inducir el vómito, por el riesgo de broncoaspiración. Las convulsiones se deben controlar con benzodiazepinas en la misma dosis descrita previamente y, en caso de reacción de hipersensibilidad, se da el tratamiento antialérgico estándar a base de antihistamínicos y esteroides de acción rápida. Cuando la intoxicación es por remetrinos, sólo se da tratamiento sintomático. Si la contaminación es por la piel o el cabello, se debe realizar una descontaminación en forma exhaustiva: primero se elimina la ropa contaminada y después se dan baños repetidos con agua, jabón y champú. Finalmente se aplican preparaciones con aceite de vitamina E, aceite de maíz o petrolato, para prevenir y tratar las parestesias.

INTOXICACIÓN POR REPELENTE DE INSECTOS

La sustancia química efectiva que más frecuentemente forma parte de los repelentes de insectos es la dietiltoluamida (DEET). La intoxicación por esta sustancia

es más común por exposición cutánea excesiva o por su aplicación repetida, menos frecuente por inhalación al aplicarse en una habitación no ventilada, y aún menor por ingestión. No se conoce aún el mecanismo por el que se produce toxicidad.

Cuadro clínico

Puede causar depresión del sistema nervioso central con datos de encefalopatía seguida por convulsiones; se ha informado de efectos irritantes leves en la piel por exposición repetida, así como de irritación corneal y de mucosas. Si se aplica en dosis masivas sobre la piel o se ingieren dosis de 15 a 25 mL de DEET a 95%, puede causar hipotensión arterial, taquicardia, náusea y vómito.

Tratamiento

Si la contaminación fue por ingestión, no se debe inducir el vómito, por el riesgo de broncoaspiración. Lo primero es realizar descontaminación cutánea quitando la ropa y dando un baño de agua y jabón de manera exhaustiva. Si hay crisis convulsivas, se administran benzodiazepinas en dosis habituales y se brinda terapia de soporte de acuerdo con los síntomas que desarrollen.

INTOXICACIÓN POR RATICIDAS

Estricnina

Desde el siglo XVI se comercializan raticidas a base de estricnina (alcaloide derivado de la semilla del árbol *Strychnos nux vomica*); es un antagonista competitivo de la glicina, que es un neurotransmisor inhibitorio. La estricnina actúa sobre los receptores de la médula espinal, en el tallo cerebral y en los centros superiores del cerebro, incrementa la actividad y excitabilidad neuronal y aumenta la actividad muscular. De manera clandestina, la estricnina es utilizada para adulterar alcaloides utilizados como drogas ilícitas (cocaína y heroína).

Cuadro clínico

De 15 a 30 min después de su ingestión se presenta exaltación del estado de alerta, contracciones y espasmos musculares, e hipersensibilidad a los estímulos. Si se ingirió dosis elevada, estos síntomas pueden progresar a convulsiones generali-

zadas y dolorosas durante y después de las cuales el enfermo permanece alerta. Dados los espasmos musculares prolongados, puede haber hipertermia, rabdomiolisis, insuficiencia renal por mioglobinuria, acidosis láctica grave, y llegar a la muerte por paro respiratorio debido a espasmos de los músculos respiratorios.

Tratamiento

Cuando el paciente llega al hospital, se realiza lavado gástrico y se administra carbón activado, 60 a 100 g, en una suspensión acuosa. Para controlar los espasmos musculares y las convulsiones se pueden requerir altas dosis de benzodiazepinas, como diazepam (1 mg/kg); en casos resistentes se debe producir parálisis con el uso de agentes bloqueadores neuromusculares, como el pancuronio. Se deben dar medidas de sostén vital, como apoyo ventilatorio mecánico, manejo de la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio de acuerdo con el exceso de base, administrar abundantes soluciones cristaloides por vía endovenosa, vigilar el desarrollo de insuficiencia renal y darle manejo oportunamente, así como control de la hipertermia con medios físicos.

Superwarfarinas

Otro tipo de raticida comercial muy difundido es el fabricado con compuestos relacionados con la warfarina (brodifacoum o indanediona), llamados también superwarfarinas, que inhiben el mecanismo de coagulación al bloquear la síntesis hepática de la vitamina K, de la que dependen los factores de la coagulación.

Cuadro clínico

Los síntomas clásicos de intoxicación por superwarfarinas son gingivorragia, hemoptisis, hematuria macroscópica, hematoquecia o melena, equimosis diseminadas, hemartrosis. Se pueden presentar hemorragias en diferentes órganos (cerebro, hígado, bazo, peritoneo), por lo que los síntomas dependen del sitio afectado.

La alteración más importante en los exámenes de laboratorio es la marcada prolongación del tiempo de protrombina. El tiempo de protrombina se alarga dentro de las primeras 12 a 24 h, como máximo a las 48 h, y la inhibición de la síntesis de factores de coagulación puede persistir por varias semanas o meses después de una sola dosis de superwarfarina.

Tratamiento

Se puede inducir el vómito en casa, con la administración de jarabe de ipecacuana: de 15 a 30 mL (dependiendo de si se trata de un niño o de un adulto), seguidos de 240 mL de agua.

En el momento en que llega el paciente al hospital se determina el tiempo de protrombina, se realiza lavado gástrico (si llega en los primeros 60 min después de haber ingerido la superwarfarina) y se administra carbón activado, 60 a 100 g, en suspensión acuosa. Si se encuentra el tiempo de protrombina alargado, se administra vitamina K, de 5 a 10 mg vía subcutánea con dosis repetidas según sea necesario, para llevar el tiempo de protrombina a valores normales. En caso de hemorragia grave, además de la vitamina K se administra plasma fresco congelado, para corregir rápidamente el déficit de los factores de la coagulación. Se requiere observación por varias semanas y la administración de altas dosis de vitamina K de manera repetida para revertir el efecto de las superwarfarinas.

INTOXICACIÓN POR HERBICIDAS

El *paraquat* es el herbicida bipyridil de contacto más utilizado y tiene un buen registro de seguridad cuando se utiliza apropiadamente. El *diquat*, de uso menos extenso en la agricultura, es un herbicida bipyridil no selectivo, con estructura semejante a la del paraquat. El mecanismo de toxicidad de ambos herbicidas se debe a que son potentes cicladores redox que son rápidamente convertidos en radicales libres, los que, en reacción con el oxígeno molecular, generan aniones superóxido, y subsecuentemente otros productos redox. Estos productos pueden inducir peroxidación de los lípidos en las membranas celulares y, potencialmente, causar muerte celular. Son sumamente corrosivos para la mucosa orofaríngea, esofágica y gástrica. La intoxicación por estos herbicidas es por lo general con fines suicidas, ya sea por vía oral (la más frecuente) o vía endovenosa. En el mercado hay presentaciones con una sola de las sustancias, pero también las hay combinadas en diferentes concentraciones.

Cuadro clínico

Para ambas sustancias, además de las quemaduras locales por ingestión o flebitis por inyección, se han distinguido tres grados clínicos de intoxicación:

1. **Intoxicación leve:** ocurre después de la ingestión o inyección de menos de 20 mg de ion paraquat o diquat/kg de peso; los pacientes están asintomáticos o los síntomas están confinados al tracto gastrointestinal. Suele haber recuperación total en 100% de los casos.
2. **Intoxicación moderada o grave:** después de la ingestión (raramente por inyección) de 20 a 40 mg de ion paraquat o diquat/kg de peso, hay manifestaciones inespecíficas aunadas a síntomas gastrointestinales que preceden al desarrollo de insuficiencia renal aguda (de la cual por lo general se recu-

peran espontáneamente) y de fibrosis pulmonar (sólo de intoxicación por paraquat), la que se manifiesta clínicamente después de días o semanas. La muerte suele ocurrir en la mayoría de los casos dos o tres semanas después de la exposición.

- 3. Intoxicación aguda fulminante:** aparece después de la ingestión de 40 mg del ion paraquat o diquat/kg de peso; además de producir síntomas locales, causa falla orgánica múltiple (cardiaca, respiratoria, hepática, renal, adrenal, pancreática y neurológica), y la muerte se produce en un lapso de horas o días.

Tratamiento

Para ambas sustancias, en casa se le puede inducir el vómito al individuo con jarabe de ipecacuana: 15 o 30 mL (dosis para niños y para adultos, respectivamente) seguidos de 240 mL de agua. Al llegar al hospital se realiza lavado gástrico y se administra carbón activado, 60 a 100 g, en suspensión acuosa cada dos horas al menos por tres o cuatro ocasiones. En casos graves se utiliza hemoperfusión con 300 g de carbón activado. En el caso de síndrome urémico por insuficiencia renal aguda, se recomienda hemodiálisis hasta que se recupere la función renal. Algunos autores postulan la utilización de pulsos de metilprednisolona, 1 g/día por tres días, acompañada de pulsos de ciclofosfamida en dosis de 15 mg/kg durante dos días, y al cuarto día se inicia dexametasona, 5 mg cada 8 h, para tratar de limitar la fibrosis pulmonar cuando la intoxicación sea por paraquat. Para la intoxicación por ambas sustancias, algunos autores han informado de buenos resultados al agregar, al manejo anterior, N-acetilcisteína, vitamina E, colchicina y la inhalación de óxido nítrico como antioxidantes. Se debe evitar el uso de oxígeno complementario, ya que contribuye al daño pulmonar por medio de la peroxidación de lípidos; no obstante, se puede administrar oxígeno por mascarilla en caso de que la presión parcial de oxígeno sea menor de 70 mmHg.

Clorofenoxiherbidas

Los **clorofenoxiherbidas** (ácido clorofenoxiacético) son ampliamente utilizados para el control de las malezas muy crecidas. La intoxicación por clorofenoxiherbidas es más frecuente debida a su ingestión por intento suicida, y menos común por contacto directo o por inhalación. Estas sustancias tienen varios mecanismos de toxicidad, como el daño en la membrana celular dependiente de la dosis, el desacoplo de la fosforilación oxidativa y la interrupción del metabolismo de la acetilcoenzima A.

Cuadro clínico

Los síntomas iniciales son vómito, dolor abdominal, diarrea y ocasionalmente hemorragia gastrointestinal. Puede haber hipotensión arterial por varios meca-

nismos: depleción del volumen intravascular, vasodilatación periférica y toxicidad miocárdica directa. También se puede presentar hipertonia muscular, hiperreflexia, ataxia, nistagmus, miosis pupilar, alucinaciones, convulsiones, fasciculaciones, parálisis y estado de coma. Frecuentemente se observa hipoventilación pulmonar debida a depresión del centro respiratorio del tallo cerebral, asociada a la debilidad de los músculos respiratorios. Se ha informado de síntomas miopáticos, como debilidad en los músculos de las extremidades, pérdida de los reflejos tendinosos y miotonía, así como incremento de la actividad de la creatinquinasa. También se han documentado acidosis metabólica, rabiomilosis, insuficiencia renal secundaria, pirexia, hiperventilación e incremento en la actividad de la aspartato-aminotransferasa.

En caso de exposición cutánea a clorofenoxiherbicidas, se pueden presentar datos de irritación gastrointestinal leve, y después hay un periodo de latencia seguido de neuropatía mixta (sensorial y motora) progresiva. En caso de inhalación de estas sustancias, puede haber síntomas leves y transitorios gastrointestinales, así como manifestaciones neuromusculares periféricas.

Tratamiento

En casa se puede inducir el vómito con jarabe de ipecacuana, 15 o 30 mL (dosis para niños y para adultos, respectivamente), seguido de 240 mL de agua. Al llegar al hospital se debe realizar lavado gástrico, y se administra carbón activado, 60 a 100 g, en suspensión acuosa. Además de las medidas de sostén que se apliquen de acuerdo con los síntomas presentes de forma similar a los demás tóxicos descritos en el capítulo, se deben administrar abundantes líquidos endovenosos, y considerar la alcalinización de la orina mediante el uso de bicarbonato de sodio endovenoso, para incrementar la eliminación de este herbicida. Existen informes de que la hemodiálisis también es útil para eliminar el tóxico.

REFERENCIAS

1. **Litovitz T, Klein SW, White S, Cobaug D, Youniss J, Drab A, Benson B:** 1999 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2000;18:517-574.
2. **Reigart J, Roberts J:** Pesticides in children. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:1185-1198.
3. **Simpson W, Schuman S:** Recognition and management of acute pesticide poisoning. *Am Fam Physician* 2002;65:1599-1604.
4. **Wood D, Webster E, Martínez D, Dargan P, Jones A:** Case report: survival after deliberate strychnine self-poisoning, with toxikinetetic data. *Crit Care* 2002;6:456-459.
5. **Palatnick W, Meatherall R, Sitar D, Tenenbein M:** Toxicokinetics of acute strychnine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:617-620.
6. **Chua J, Friedenber W:** Superwarfarin poisoning. *Arch Intern Med* 1998;158:1929-1932.

7. **Kruse J:** Fatal rodenticide poisoning with brodifacoum. *Ann Emerg Med* 1992;21:331-336.
8. **Aks S, Krantz A, Hryhorczuk D, Wagner S, Mock J:** Acute accidental lindane ingestion in toddlers. *Ann Emerg Med* 1995;26:647-651.
9. **Yen D, Yien H, Wang L, Lee C:** Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals of patients with acute respiratory failure induced by severe organophosphate poisoning. *Crit Care Med* 2000;28:2805-2811.
10. **Bardin P, Van Eeden S, Moolman J, Foden A, Joubert J:** Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* 1994;154:1433-1441.
11. **Briassoulis G, Narlioglou M, Hatzis T:** Toxic encephalopathy associated with use of DEET insect repellents: A case analysis of its toxicity in children. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:8-14.
12. **Fraser A, MacNeil A, Theriault M, Morzycki W:** Analysis of diethyltoluamide (DEET) following intentional oral ingestion of Muscol. *J Anal Toxicol* 1995;19:97-99.
13. **Clem J, Havemann D, Raebel M:** Insect repellent (N,N-diethyl-m-toluamida) cardiovascular toxicity in an adult. *Ann Pharmacother* 1993;27:289-293.
14. **Vale J, Meredith T, Buckley B:** Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management. *Hum Toxicol* 1987;6:41-47.
15. **Chen G, Lin J, Huang Y:** Combined methylprednisolone and dexamethasone therapy for paraquat poisoning. *Crit Care Med* 2002;30:2584-2587.
16. **Eisenman A, Armali Z, Raikhliln EB, Bentur L, Bentur Y, Guralnik L, Enat R:** Nitric oxide inhalation for paraquat-induced lung injury. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:575-584.
17. **Jones G, Vale J:** Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of diquat poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:123-128.
18. **Suntres Z:** Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology* 2002;180:65-77.
19. **Bradberry S, Watt B, Proudfoot A, Vale J:** Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning; a review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:111-122.
20. **Flanagan R, Meredith T, Ruprah M, Onyon L, Liddle A:** Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. *Lancet* 1990;335:454-458.

Intoxicación por metales

Amada Wilkins Gámiz

La intoxicación aguda por metales es una entidad clínica poco común, y causa morbilidad y mortalidad elevadas si no se identifica y se trata en forma oportuna. Por sus efectos sobre numerosos sistemas enzimáticos del organismo, con frecuencia los metales ocasionan una amplia gama de manifestaciones que afectan a cuatro sistemas principalmente: neurológico, gastrointestinal, hematológico y renal.

Los médicos generales e internistas deben conocer las manifestaciones clínicas más importantes, lo cual los ayudará a realizar el diagnóstico diferencial.

PLOMO

Es un elemento natural de la corteza terrestre en donde se le encuentra principalmente como sulfuro (también llamado galena). Por esa razón, es normal encontrar el plomo en la tierra, el agua, las plantas, los alimentos y el aire. La exposición “natural” al plomo ocurre en el hombre desde el momento de su concepción, ya que se ha demostrado que tanto el óvulo como el espermatozoide lo contienen, y que a lo largo del embarazo, la madre lo trasmite al feto a través de la circulación placentaria. Así, en el momento del nacimiento, la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos normales contiene plomo en cantidades muy cercanas a las de sus madres.

La exposición natural al plomo a lo largo de su vida ha hecho que el hombre mantenga un estado de equilibrio entre la cantidad que absorbe diariamente, la

que almacena en sus tejidos (fundamentalmente en los huesos) y la que excreta; por ello, a pesar de la gran toxicidad del plomo, los seres humanos no sufren sus efectos tóxicos. Cuando esto sucede es porque se ha roto dicho equilibrio, lo que comúnmente pasa cuando el metal se incrementa en el ambiente. Debido a sus propiedades fisicoquímicas, el plomo es uno de los metales que más ha utilizado el ser humano desde la antigüedad. En el momento actual, son múltiples las fuentes del metal que están contaminando el ambiente y a partir de las cuales se puede producir la intoxicación, también conocida como saturnismo o plumbismo. Las fuentes más importantes son las que se mencionan a continuación:

1. Producción minera y fundición.
2. Manufactura de acumuladores.
3. Fabricación de balas y municiones.
4. En la industria química, recipientes para ácidos.
5. Manufactura de pipas, cisternas, cubiertas de techos, tubos y cables.
6. Aleaciones metálicas con antimonio, estaño y cobre.
7. Fabricación de pinturas, barnices y pigmentos.
8. Elaboración de loza.
9. Manufactura de algunos insecticidas (arsenato de polvo) y ciertos plásticos.
10. Elaboración de cristales duros, esmaltes vítreos y cristales finos.
11. Antidetonante en las gasolinas.
12. Remedio médico Azarcón[®], polvo rojo utilizado para padecimientos gastrointestinales, y recomendado por la medicina tradicional.
13. Otras fuentes: destilación ilícita de whisky en radiadores de automóviles, que da lugar a una bebida conocida por su nombre en inglés, *moonshine*, y que contiene grandes cantidades de plomo, causa de encefalopatía en adultos.

La población en general está expuesta a sufrir los efectos adversos del plomo; sin embargo, los grupos con mayor riesgo son los adultos expuestos laboralmente al metal.

Fisiopatología

El plomo como elemento y sus compuestos inorgánicos se absorben principalmente por inhalación e ingestión; los compuestos orgánicos pueden hacerlo rápidamente a través de la piel. En la sangre, el plomo se une a las proteínas plasmáticas y a la membrana de los eritrocitos, y en una primera etapa se distribuye en todos los tejidos del organismo. La mayor concentración del metal se ha encontrado en hígado, riñones y aorta. Después de un tiempo variable de almacena-

miento transitorio en los tejidos, en una segunda etapa se redistribuye el plomo, concentrándose en los huesos. En ambas etapas, parte del plomo absorbido se elimina por la orina y las heces. Se ha observado que las concentraciones de plomo en los huesos y en los dientes se incrementan con la edad. El plomo almacenado en los huesos sólo se moviliza en mínimas cantidades. Cuando el metal se acumula en grandes concentraciones y se rompe el mencionado equilibrio, es el plomo circulante y el de los tejidos blandos el que causa los efectos tóxicos.

El plomo causa sus efectos tóxicos en forma predominante en el sistema nervioso, el sistema hematopoyético y el riñón.

1. **Efectos en el sistema nervioso.** El plomo cruza la barrera hematoencefálica, lo que ocurre más fácilmente en los niños menores de cinco años de edad. En el cerebro causa una encefalopatía difusa, resultado de daño al endotelio capilar, infiltración pericapilar y edema difuso secundario. El plomo daña directamente las neuronas, provocando alteraciones bioquímicas de las que resulta un déficit en el metabolismo energético. A nivel del sistema nervioso periférico, en casos de exposición prolongada, el plomo ocasiona desmielinización segmentaria y degeneración axonal. Además, puede interactuar con el calcio en la placa neuromotora, interfiriendo así en la transmisión del impulso.
2. **Efectos en el sistema hematopoyético.** La anemia del saturnismo se debe a dos causas fundamentales: alteraciones en la síntesis del heme y por incremento en la destrucción de los eritrocitos debido a la fragilidad osmótica de los mismos.

El heme es el componente de la hemoglobina que transporta al oxígeno. Su formación se lleva a cabo siguiendo varios pasos, cada uno de los cuales es catalizado por una enzima. El plomo muestra afinidad por los grupos sulfhidrilos (-SH) de varias de estas enzimas en su sitio de acción, de lo que resulta su inhibición con el incremento subsecuente de los productos precursores y la dificultad final para incorporar el hierro dentro del heme.

Efectos renales

El plomo causa una tubulopatía reversible semejante a la que ocurre en el síndrome de Fanconi, lo que impide la reabsorción de algunas moléculas orgánicas, como aminoácidos, glucosa, ácido úrico, ácido cítrico y fosfatos.

Un dato anatomopatológico de esta intoxicación son los cuerpos de inclusión intranuclear, que constituyen la primera reacción del organismo cuando aumenta su contenido de plomo. Al incrementarse la exposición al metal, el número de

estos cuerpos aumenta simultáneamente. Se ha considerado que tienen una función protectora contra los efectos adversos del plomo, y en su estructura se han identificado proteínas ricas en grupo –SH, que se unen al plomo para transportarlo al interior del núcleo, en donde se aísla. Se localizan preferentemente en las células descamativas de los túbulos renales, con lo que se facilita su excreción urinaria. En casos de muerte se les ha encontrado en otros órganos, particularmente en páncreas e hígado.

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por plomo variarán de acuerdo con la edad del paciente y el tipo de compuestos involucrados: orgánicos e inorgánicos.

Intoxicación por plomo en el niño

La intoxicación por plomo en los niños es un problema de salud pública en muchos países del mundo. La principal manifestación de esta variedad de intoxicación es una encefalopatía difusa, caracterizada por su elevada mortalidad y la gravedad de sus secuelas neurológicas. En los niños, la principal vía de absorción es la digestiva y ocasionalmente la inhalatoria.

Las fuentes de exposición al plomo son:

- Ingestión de bebidas y alimentos preparados en loza de barro vidriada.
- Pica (hábito, común en los niños menores de cinco años de edad, de ingerir sustancias que no son alimenticias: tierra, yeso, pintura de las cunas; estas pinturas están elaboradas con óxidos de plomo).
- Exposición a desechos industriales.
- Polvos de plomo transportados al hogar en la ropa de los obreros.
- Empleo de Azarcón[®] para el tratamiento de padecimientos gastrointestinales en la infancia.

Sintomatología

Tras un periodo de acumulación anormal de plomo, el factor desencadenante de la sintomatología es casi siempre una infección leve, enteral o respiratoria. Puede cursar además con manifestaciones inespecíficas como: anorexia, vómitos, irritabilidad y somnolencia. Lo más común es que el inicio sea brusco, con pérdida de la conciencia, y convulsiones generalizadas que evolucionan a estado de coma, con edema de papila, secundario a hipertensión intracraneana. La muerte ocurre por depresión respiratoria.

En los sobrevivientes es frecuente que se presenten secuelas neurológicas permanentes, como retardo mental, convulsiones, atrofia óptica, hidrocefalia y parálisis cerebral.

En estos casos, los estudios de laboratorio son las determinaciones de plomo en sangre, la orina y el líquido cefalorraquídeo; este último muestra cambios inespecíficos, como en los casos de meningitis aséptica, con elevación de proteínas y del número de células, de ahí la importancia de cuantificar los niveles de plomo.

Un estudio de gabinete de utilidad en estos casos son las radiografías de huesos largos, que permiten visualizar, a nivel de las metafisis, bandas de mayor densidad que comúnmente se conocen como “líneas de plomo”, y que en realidad se deben a cambios en la estructura ósea, inducidos por el metal. Su presencia es indicativa de la exposición anormal al plomo y de su incremento en el organismo.

Otros estudios

Al igual que la tomografía craneal, el electroencefalograma y los potenciales evocados resultan de utilidad, durante la fase aguda de la intoxicación, para el diagnóstico diferencial con otros padecimientos y para valorar la integridad funcional del tallo cerebral, pero en general son estudios inespecíficos. Una vez que se establece el diagnóstico de la intoxicación por plomo, es necesario llevar a cabo el estudio de la familia, ya que es común identificar intoxicación por plomo en otros miembros de la familia aunque se encuentren asintomáticos.

Tratamiento

La encefalopatía se presenta después de un periodo variable (de uno a tres meses) de absorción aumentada y acumulación de plomo en los tejidos, de tal manera que las medidas empleadas para evitar la absorción del metal (como el lavado gástrico y la inducción al vómito) no son de utilidad en este tipo de intoxicación. Ocasionalmente, si la intoxicación se debió al fenómeno de la pica, es posible demostrar radiológicamente la presencia de plomo en el intestino (el plomo es radioopaco, con una densidad mayor que el bario).

Antídotos

Se utilizan el EDTA CaNa_2 (ácido etilendiamino tetraacético cálcico disódico) y la D-penicilamina. El EDTA CaNa_2 se usa en dosis de 20 a 30 mg/kg diluido en solución glucosada a 5%, para administrar por goteo endovenoso en el lapso de una a dos horas. Las dosis se repiten cada 24 h, durante cinco a siete días.

La D-penicilamina se usa en dosis de 50 mg/kg/día, dividida en dos tomas por vía bucal, o a través de sonda nasogástrica, durante 7 a 10 días. En la encefalopatía grave se pueden utilizar simultáneamente ambos quelantes, con lo cual se pueden potenciar sus efectos. También es útil la diálisis peritoneal para eliminar el plomo quelado. El procedimiento no es útil antes de administrar quelantes, ya que el plomo iónico no es dializable.

Intoxicación por plomo en el adulto

En el adulto, el saturnismo es ocupacional en la mayor parte de los casos, pero también puede haber sido causado por otras fuentes de exposición, como el consumo de alimentos y bebidas ácidas en loza de barro vidriada. En el niño, la encefalopatía es poco frecuente, y sólo se ha observado en personas que ingieren *moonshine* (licor destilado en radiadores de automóviles) que contiene grandes cantidades de plomo. En el adulto, el cuadro clínico que predomina es semejante al síndrome abdominal agudo, el cual se acompaña de manifestaciones hematológicas, neuromusculares y renales.

Sintomatología

Después de un periodo de exposición a concentraciones elevadas de plomo y de su acumulación en el organismo, el adulto presenta, durante una o dos semanas, algunas de las manifestaciones que preceden a la fase de agudización de la intoxicación, que son: anorexia, pérdida de peso, náusea, sabor metálico y estreñimiento, que puede alternar con diarrea. El factor desencadenante es, en la mayoría de las ocasiones, una intoxicación etílica, y en algunos casos, un padecimiento infeccioso. El paciente presenta dolor abdominal de tipo cólico, difuso, de gran intensidad, acompañado de náusea y estreñimiento, que en algunos casos llega al íleo. La anorexia se acentúa, la cefalea es frecuente, pero también puede haber: mialgias, artralgias, parestias, parestesias y calambres. El paciente presenta además palidez, y en algunos casos se observa en los bordes gingivales una línea de color violácea, correspondiente a depósitos del metal y que clásicamente se describe como línea o ribete de Burton. Coloración semejante pero menos intensa se puede observar en el interior de los carrillos, a la altura de la desembocadura de los conductos de Stenon (signo de Gubler), a los lados de la lengua y en la mucosa vaginal. El signo de Burton no es patognomónico del saturnismo; en todo caso, indica el incremento del metal en el organismo, y es frecuente encontrarlo en individuos asintomáticos, expuestos a concentraciones elevadas de plomo, cuya higiene bucal es deficiente y que no tienen complicaciones abdominales.

Datos de laboratorio

En la práctica clínica es suficiente demostrar el incremento de plomo en la sangre y la orina. La biometría hemática reporta anemia, con puntillero basófilo en los eritrocitos y reticulocitos. El examen general de orina muestra proteinuria como resultado de la tubulopatía tóxica.

En algunos centros de atención de pacientes expuestos al metal se administran quelantes a aquellos que presentan cifras de 25 $\mu\text{g}/\text{dL}$, aunque la mayoría están de

acuerdo en que, para los niños, estos fármacos deben administrarse cuando el niño presente síntomas y las cifras de plomo se encuentren por arriba de 35 a 45 $\mu\text{g/dL}$.

Tratamiento

Se debe separar al trabajador de la fuente de exposición al plomo. De acuerdo con la intensidad de los síntomas, se le puede atender como externo o ser necesario su internamiento en el hospital. El uso de analgésicos y antiespasmódicos no mejora el cólico saturnino, y en cambio sí lo mejora notablemente la administración de gluconato de calcio endovenoso.

Los antídotos deben iniciarse lo más rápidamente posible; el quelante de elección es el EDTA CaNa_2 . En el adulto se han obtenido mejores resultados administrando este fármaco en dosis bajas: 1 mg/kg disuelto en 250 a 500 mL de solución glucosada a 5% para aplicar en infusión endovenosa en una a dos horas; la dosis se repite cada 24 h durante cinco días. En la mayoría de los pacientes basta una o dos series de este quelante, para lograr la remisión de los síntomas. La normalización de las concentraciones plasmáticas y urinarias de plomo puede requerir varios meses después de que el paciente esté asintomático.

En algunas intoxicaciones con sintomatología moderada puede ser útil la administración de D-penicilamina en dosis de 50 mg/kg, dividida en dos tomas por vía oral, durante 10 días. El ácido dimercapto succínico (DMSA) se puede utilizar también en la dosis antes mencionada.

Pronóstico en los casos de intoxicación por compuestos inorgánicos

La mortalidad en los adultos es excepcional y sólo ha ocurrido en raros casos de encefalopatía. En la mayoría, la recuperación del paciente es completa y sin secuelas, pero si el individuo regresa a su antiguo trabajo y se expone nuevamente al ambiente contaminado con plomo, puede sufrir nuevas intoxicaciones; éstas se presentan a intervalos cada vez menores y pueden originar secuelas, siendo la más común la neuropatía periférica, de predominio motor, y que afecta más a los músculos extensores de manos y pies. Aunque rara, todavía ocurre la llamada "mano péndula" por parálisis radial. En otros pacientes se puede además desarrollar una nefropatía crónica irreversible, con degeneración tubular, cambios vasculares y fibrosis intersticial.

Intoxicación por compuestos orgánicos

Los compuestos orgánicos del plomo más comúnmente involucrados son el tetraetilo (utilizado como antidetonante en las gasolinas) y el tetrametilo. El número

de trabajadores expuestos en general es limitado. La exposición ocurre durante la manufactura, el transporte y el manejo de estos productos. Han ocurrido intoxicaciones mortales al limpiar o reparar tanques de almacenamiento de gasolina adicionada con tetraetilo de plomo.

La absorción es rápida y completa, ya sea por la piel o por inhalación. De acuerdo con la cantidad absorbida, los síntomas pueden presentarse después de algunas horas o inmediatamente, y corresponden a un cuadro psicótico agudo. Se inician con insomnio, pesadillas, irritabilidad, inestabilidad emocional e hiperactividad; se progresa rápidamente a la psicosis con agitación extrema, alucinaciones y delirio que pueden preceder a la muerte. Característicamente, las cifras de plomo en sangre sólo se incrementan en forma discreta, en tanto que las cifras en orina son muy elevadas. No se observa ninguna de las alteraciones hematológicas de la intoxicación por compuestos inorgánicos de plomo.

No existe antídoto y no deben emplearse quelantes. El tratamiento es el correspondiente a una psicosis aguda, con haloperidol y barbitúricos de acción corta.

La mortalidad se presenta en 20% de los casos. Además, se pueden agregar secuelas de daño neurológico, por la anoxia secundaria a la asfixia simple que ocurre al inhalar grandes concentraciones de vapores de estos agentes en sitios cerrados.

INTOXICACIÓN POR OTROS METALES

Aluminio

Las sales de aluminio son tóxicas, tanto si se ingieren como si se inhalan o se absorben a través de la piel. Su interés toxicológico estriba en la posibilidad que tiene de causar, aun en bajas concentraciones, una encefalopatía grave en pacientes sujetos a hemodiálisis. La presencia de aluminio en el líquido de diálisis, en concentraciones tan bajas como 0.1 mg/L, puede causar demencia, convulsiones, contracciones musculares, temblores, alteraciones del habla. La mejoría es muy lenta, con tratamiento sintomático o sin él, y la muerte es frecuente después de varias semanas.

Arsénico

El arsénico se ha empleado con fines medicinales desde el año 400 a.C. En la Edad Media fue uno de los venenos más utilizados con fines homicidas, y en la época actual entra en las formulaciones de numerosos plaguicidas, herbicidas,

raticidas e insecticidas. Para los primeros se utilizan tanto los compuestos inorgánicos como los orgánicos del arsénico. En general, los trivalentes inorgánicos son los más tóxicos; los pentavalentes, orgánicos e inorgánicos, aunque son de menor toxicidad, en el organismo pueden degradarse a trivalentes.

Si bien el arsénico no es un metal esencial para el metabolismo humano, su amplia distribución en la naturaleza ha dado lugar a que se le encuentre en pequeñas cantidades en el organismo, sin que esto cause efectos tóxicos. La intoxicación aguda o crónica se presenta cuando se incrementa su absorción, principalmente por el intestino; en éste produce alteraciones vasculares difusas durante su absorción. Sus órganos críticos son hígado, riñones, médula ósea, sistema nervioso central y sistema nervioso periférico.

Intoxicación aguda

Después de la ingestión de arsénico hay un periodo de latencia, que varía de minutos a horas según la cantidad ingerida, antes de que se presenten los síntomas. Su efecto irritativo local y las alteraciones de la vasculatura esplácnica producen dolor cólico abdominal, vómito y diarrea, inicialmente líquida y luego sanguinolenta. Posteriormente, y como resultado de su absorción aunada a los trastornos hidroelectrolíticos, se presentan manifestaciones neurológicas: cefalea, vértigo, delirio y crisis convulsivas; además, el estado de choque hipovolémico puede complicarse con necrosis tubular aguda y necrosis hepática centrolobulillar que llevan a la muerte al paciente.

Los sobrevivientes presentan en forma característica una dermatitis exfoliativa, y pueden presentar neuritis tóxica periférica. Si el daño hepático fue grave, puede desarrollarse cirrosis hepática.

Intoxicación subaguda

Va a depender de la dosis ingerida, que siempre es menor que la que causa manifestaciones agudas. Los pacientes se quejan de cefalea crónica y psialorrea, y son frecuentes la estomatitis y el aliento con olor a ajos.

Intoxicación crónica

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por pérdida de peso, anorexia, náuseas, diarrea que alterna con constipación, y dermatosis: hiperqueratosis palmo-plantar, erupciones papulares y maculares difusas, alopecia, uñas quebradizas

con estrías blanquecinas (uñas de Mees), similares a las que se observan en la intoxicación por talio. Posterior a las lesiones papulomaculares pueden presentarse áreas de pigmentación alternadas con despigmentación, que le dan a la piel el aspecto de “gotas de lluvia”. Son comunes la conjuntivitis crónica y el edema de párpados. En etapas posteriores se presenta encefalopatía, polineuropatía difusa, hipoplasia de médula ósea, hepatopatía.

Existen evidencias epidemiológicas y clínicas de que la exposición crónica al arsénico se relaciona con cáncer broncogénico y hepático.

Exámenes de laboratorio

En la intoxicación aguda es útil la determinación del metal en sangre y orina. En la intoxicación crónica, además, se puede determinar en el pelo, en la biopsia hepática. La acumulación crónica también se puede confirmar cuantificando el metal en las uñas y en la piel hiperqueratósica.

Tratamiento

Si la exposición fue cutánea, se deberá descontaminar la piel y las conjuntivas con agua abundante. Se deberá proteger la vía aérea, estabilizar al paciente con soluciones parenterales y tratar las complicaciones con las medidas referidas en capítulos previos.

Tan pronto como se estabilice el paciente, se le debe administrar un quelante como antídoto. Los más utilizados son el BAL y la D-penicilamina.

El BAL se aplica IM, 3 mg/kg cada cuatro horas, hasta completar 12 dosis; posteriormente se aplica la misma cantidad cada seis horas por cuatro dosis más, y finalmente la misma cantidad cada 12 h por 20 dosis más. El esquema completo dura 13 días. El BAL frecuentemente causa efectos secundarios indeseables, como náuseas, diaforesis, epífora, cefalea, hipertensión arterial y parestesias.

La D-penicilamina se administra en dosis de 50 mg/kg, dividida en dos tomas, por vía oral durante 10 días.

Bario

Son poco frecuentes las intoxicaciones por sales solubles de bario (se encuentran en preparaciones depilatorias y rodenticidas); ocasionan parálisis progresiva, y la muerte es secundaria a parálisis de los músculos respiratorios. Es común la acidosis respiratoria, la hipokalemia y los trastornos del ritmo. El tratamiento, además de las medidas sintomáticas y de sostén, consiste en la administración de diuréticos o la diálisis peritoneal, con lo que se acelera la excreción del bario. La recuperación en estas condiciones es relativamente rápida.

Berilio

La intoxicación es de tipo ocupacional y secundaria a la inhalación de humos y polvos que lo contengan. En la mayor parte de los casos, la exposición se presenta durante la manufactura de reactores nucleares, motores de aviones y recubrimientos térmicos. Hasta hace tres décadas, la causa más frecuente estaba relacionada con la fabricación de lámparas fluorescentes en las que se empleaba fósforo de berilio. Los efectos adversos se presentan después de la exposición crónica y en forma característica en los pulmones, lo que ocasiona una neumonitis intersticial progresiva. Este padecimiento se complica con un *cor pulmonale* crónico. No hay tratamiento, y el uso de corticoides sólo mejora parcialmente los síntomas.

Hierro y sus sales

La ingestión en niños de 300 a 600 mg de hierro elemental puede originar intoxicación aguda por este elemento, potencialmente mortal. Como regla general, dada la gravedad de esta intoxicación, si un niño ingiere 30 mg/kg de hierro elemental, ya sea que presente síntomas de intoxicación o no, debe ser hospitalizado, antes de esperar las complicaciones frecuentemente mortales. En general, el sulfato ferroso contiene 20% de hierro elemental; el fumarato ferroso, 33%, y el gluconato ferroso, 12%.

Manifestaciones clínicas

Se divide en cuatro etapas:

- Etapas 1.** Se inicia de una a seis horas después de ocurrida la ingestión e incluye náuseas, vómito y diarrea que ocasionalmente puede ser sanguinolenta. La pérdida de líquidos y sangre, así como un efecto vasodilatador directo de la ferritina, pueden ocasionar estado de choque, letargia y coma.
- Etapas 2.** Se presenta de 6 a 24 h después de la ingestión y se caracteriza por mejoría aparente de las manifestaciones anteriores. Los pacientes que recibieron un tratamiento adecuado pueden recuperarse *ad integrum*, y los que no recibieron tratamiento progresan a la etapa 3.
- Etapas 3.** Se presenta después de 24 h de la ingestión y se caracteriza por acidosis metabólica severa, fiebre con leucocitosis e insuficiencia renal y hepática que llevan a la muerte.
- Etapas 4.** Si el paciente sobrevive a la etapa 3, semanas después puede presentar obstrucción intestinal secundaria a cicatrización intestinal.

Diagnóstico de laboratorio

Es importante la determinación de hierro sérico, así como de biometría hemática, química sanguínea, electrólitos, examen general de orina, pruebas de función hepática y sangre oculta en heces.

Estudios de gabinete

La radiografía de abdomen pone de manifiesto los comprimidos de las sales de hierro que son radioopacos.

Tratamiento

En la etapa 1 está indicado el lavado gástrico, y se debe administrar al final 100 mL de una solución de bicarbonato de sodio que convierte al hierro en carbonato ferroso, que es menos irritante. El carbón activado no es de utilidad, ya que no absorbe al hierro.

El tratamiento antídoto consiste en la administración de deferoxamina, agente quelante específico del hierro. La deferoxamina se une al hierro presente en el sistema reticuloendotelial, pero no afecta al hierro de la hemoglobina o del citocromo.

Se deberá administrar 1 g IM independientemente de la edad del paciente, seguido de 1 g IM cada 4 a 12 h, dependiendo de la evolución clínica, sin pasar de 6 g al día. Si el paciente se hipotensa, se utilizará la vía endovenosa, con una infusión que no deberá exceder 15 mg/kg/h; 1 mg de deferoxamina puede quelar 85 mg de hierro. El hierro aislado no es dializable; el quelato hierro-deferoxamina sí lo es y puede removerse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Mercurio

Como en el caso del plomo, hay tres formas generales del mercurio: la elemental y sus compuestos inorgánicos y orgánicos. La gran mayoría de las intoxicaciones se deben a la inhalación de vapores provenientes del mercurio elemental. Esto ocurre como consecuencia de exposición ocupacional, pero han sucedido accidentes graves al romperse termómetros en el interior de incubadoras, al depositarse el metal líquido en los tejidos o al ser administrado a niños con fines “medicinales”. Los compuestos inorgánicos, como el calomel (cloruro mercurioso), o los compuestos orgánicos, como el etil y el metilmercurio, se utilizan ampliamente como fungicidas y han sido causa de intoxicaciones masivas, como la ocurrida en los habitantes de la aldea de pescadores de Minamata, en Japón. La conta-

minación de la laguna del mismo nombre con desechos mercuriales provenientes de una fábrica de fungicidas, dio lugar a que los microorganismos acuáticos sintetizaran el metilmercurio, que así entró en la cadena alimentaria plancton-peces-hombres. Accidentes similares han ocurrido en Iraq, Pakistán, Ghana y Guatemala.

Otras fuentes de exposición al mercurio han sido las rupturas accidentales de termómetros rectales, con laceración de la mucosa del recto y absorción del metal por ese sitio, así como por ruptura de los termómetros bucales causados por mordeduras. También ha ocurrido esta intoxicación por la ingestión de medicamentos homeopáticos que lo contienen como principio activo.

Sintomatología

Las sales inorgánicas, más que el mercurio elemental, son irritantes locales de las mucosas. La ingestión accidental de estos compuestos causa gastroenteritis aguda de tipo hemorrágico; se acompaña de psialorrea, náuseas y vómito, que pueden ocasionar estado de choque y necrosis tubular aguda.

Lo más común es que, como en el caso del plomo, el mercurio se absorba en grandes cantidades y se acumule. La fase aguda se caracteriza por alteración en la mucosa bucal y sintomatología neurológica.

En las encías y la boca se presenta inflamación (gingivitis y estomatitis). La acción del mercurio sobre los capilares de las encías provoca ulceración y necrosis, lo cual es un dato característico, y se ha dicho que la “encía es el termómetro de la intoxicación mercurial”.

Las manifestaciones neurológicas se describen como “eretismo mercurial”. Al principio, los pacientes presentan insomnio e irritabilidad; se agregan posteriormente temblores finos en dedos, lengua y párpados; los temblores son progresivos, discapacitantes y se denominan “temblor mercurial”. Se presenta también pérdida de la memoria, alteraciones de la conducta. En ocasiones, esta intoxicación se ha confundido con lupus eritematoso sistémico, por lo que el clínico, ante un paciente con factores de riesgo toxicológico al mercurio, deberá tener en cuenta este diagnóstico y cuantificar el metal en sangre y orina.

Compuestos orgánicos

Los compuestos orgánicos del mercurio causan primariamente daño neurológico sensitivo y motor; se manifiestan por parestesias generalizadas, alteración en los campos visuales, disartria, debilidad muscular, sordera, movimientos coreoatéticos e incontinencia. Si el etilmercurio es el agente involucrado, pueden presentarse alteraciones tubulares renales y síntomas gastrointestinales. Algunos

compuestos mercuriales orgánicos empleados como antisépticos externos (mercurocromo, tiomerosal) pueden dar lugar a reacciones alérgicas locales después de su aplicación.

Datos de laboratorio

El diagnóstico de intoxicación mercurial se fundamenta en el hallazgo de valores elevados de mercurio en sangre y orina. Este análisis es útil para la intoxicación causada por el mercurio elemental y sus compuestos orgánicos e inorgánicos.

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación aguda por ingestión de compuestos inorgánicos es sintomático, para corregir el desequilibrio hidroelectrolítico y el estado de choque. Las manifestaciones de la fase de agudización causada por el mercurio elemental y los compuestos inorgánicos mejoran notablemente al incrementar la excreción del mercurio mediante el uso de agentes quelantes, como la D-penicilamina y el EDTA CaNa_2 . Las dosis son las indicadas para el tratamiento del saturnismo.

Desafortunadamente, su uso es limitado en el tratamiento por compuestos orgánicos, pues la disminución de los compuestos de mercurio es muy pobre, y no hay mejoría clínica.

Cadmio

La intoxicación es secundaria a la inhalación ocupacional de polvos y humos de óxidos de cadmio. La inhalación aguda causa disnea y edema pulmonar, pudiendo complicarse con daño renal, en cuyo caso es común la proteinuria y la retención de azoados. La exposición crónica origina enfisema pulmonar progresivo. La ingestión de cadmio puede producir daño grave en hígado y riñones. Un síndrome de osteoporosis en mujeres multíparas de Japón se ha atribuido a un efecto combinado de acción del cadmio y deficiencia de vitamina D.

La intoxicación por inhalación aguda en general se autolimita y es reversible. En los casos de inhalación crónica, aunque la exposición cese, el daño progresa hasta el enfisema y el *cor pulmonale* crónico.

Cromo

Las sales hexavalentes de cromo son más tóxicas que las trivalentes. Durante los procesos de cromado se producen rocíos con el cromo hexavalente, que al contacto con la piel y la mucosa nasal produce las lesiones erosivas. En la piel son

características las lesiones en “sacabocado”; en el tabique nasal produce la perforación de la porción cartilaginosa. Algunos trabajadores reaccionan al contacto con estos compuestos desarrollando dermatitis crónica.

Al cabo de varios años, los pacientes expuestos al cromo pueden presentar cáncer broncogénico.

Las lesiones cutáneas mejoran con la aplicación local de un quelante (EDTA CaNa_2); la perforación del tabique es extensa y puede requerir tratamiento quirúrgico. Los trabajadores con antecedentes de exposición al cromo deben ser vigilados, pues se ha demostrado que pueden desarrollar cáncer broncogénico.

Níquel

El níquel es un agente sensibilizante que causa dermatitis por contacto alérgica. Ésta se presenta tanto en los trabajadores que lo manipulan como en la población general por el contacto con joyería y utensilios de cocina que lo contengan.

La inhalación crónica de humos de níquel se ha relacionado con cáncer nasal y pulmonar, mismos que se desarrollan después de un periodo de latencia largo.

El único compuesto que se sabe que causa toxicidad sistémica es el carbonilo de níquel. Su inhalación produce efectos inmediatos y tardíos. Los efectos inmediatos son disnea, vértigo, fatiga y debilidad general.

Los efectos tardíos aparecen después de 12 a 36 h y son principalmente disnea, dolor retroesternal, tos seca, calofríos, diarrea y calambres musculares.

Tratamiento

Estos síntomas remiten con la administración de D-penicilamina o EDTA CaNa_2 .

Selenio

El selenio contenido en los champúes contra la caspa (sulfuro de selenio) no es tóxico. Su ingestión causa vómitos, depresión neurológica y estado de coma. La inhalación ocupacional de polvos y humo de dióxido de selenio tiene efectos irritantes en la mucosa nasal y puede ocasionar neumonitis química.

Tratamiento: sintomático.

Manganeso

El manganeso se emplea en la manufactura de aleaciones, baterías de células secas, cerámica, pinturas, preservativos de madera y gomas; además, existe exposición importante al mismo durante su extracción y el procesamiento de minas.

Desde el punto de vista toxicológico, el efecto dañino más importante que causa el manganeso ocurre en los núcleos basales del sistema nervioso central, después de la inhalación crónica de los polvos y humos de sus productos. El tiempo de latencia desde que ocurrió la exposición hasta la aparición de los síntomas puede ser de unos cuantos meses o, lo que es más frecuente, de uno a dos años. Las manifestaciones clínicas del manganismo son en todo semejantes al mal de Parkinson. Su inicio es insidioso, con cefalea, inquietud e irritabilidad; posteriormente pueden presentarse alucinaciones visuales, diplopía, hipoacusia, confusión y, por último, las manifestaciones de parkinsonismo: fascies rígida en “máscara”, rigidez muscular, temblores digitales, linguales y de la cabeza, así como ataxia a la marcha.

Aun cuando algunos pacientes, especialmente los jóvenes, pueden recuperarse espontáneamente al cesar la exposición, en la mayor parte de los casos el parkinsonismo es progresivo.

El diagnóstico de esta intoxicación debe fundamentarse en el antecedente de exposición laboral al manganeso, ya que los síntomas no difieren de la enfermedad de Parkinson idiopática, posencefálica o de origen aterosclerótico. Por espectrofotometría de absorción atómica se puede cuantificar el manganeso; sin embargo, los resultados deben evaluarse cautelosamente, ya que es común que no exista una buena correlación entre las cifras encontradas y la gravedad de los síntomas.

Tratamiento

Para el tratamiento de esta intoxicación es esencial retirar al sujeto de la fuente de contaminación y evitarle nuevas exposiciones. Si se corrobora el diagnóstico, se puede utilizar el EDTA CaNa_2 en la dosis señalada para el tratamiento del saturnismo. El quelante incrementa la secreción urinaria del manganeso, con lo que reduce su acción en el sistema nervioso, pero los signos no mejoran, por lo cual se puede utilizar L-dopa.

Plata

La plata se emplea como agente oxidante, en la industria de la platería y joyería, en la fabricación de espejos, películas fotográficas y radiográficas.

El uso de las sales coloidales con fines terapéuticos dio origen a depósitos de plata en prácticamente todos los tejidos del organismo, por lo que cayeron en desuso hace varias décadas.

La inhalación crónica o el depósito local de sales de plata (por ejemplo, durante la manufactura de piezas de plata en la que pequeños fragmentos se incrus-

tan en la piel o conjuntivas) dan lugar a la llamada argiria local o sistémica. En su forma local únicamente se observan cambios de coloración en los sitios de depósito. En la forma sistémica, prácticamente todos los tejidos del organismo se impregnan, y la piel y las mucosas toman un color azul-grisáceo oscuro característico. Se puede observar cambio de coloración en el cristalino (argiralis), sin que esto cause alteraciones funcionales.

En general, el efecto predominante de la argiria es la pigmentación tisular sin otros efectos sistémicos, pero hay informes de algunos casos en los que ha ocurrido necrosis hepática o degeneración grasa de hígado y riñón.

Por técnicas histoquímicas se puede establecer la presencia de plata en los tejidos afectados.

La pigmentación de los tejidos es permanente y no se modifica con la administración de quelantes.

Talio

El talio (del griego *thallus*, tallo) es un metal extremadamente tóxico. Desde 1920 se descubrió que el sulfato de talio (Tl_2SO_4) era un potente raticida, y para tal fin se formuló como una pasta que se denominó “Zelio”, y que ha sido la causa de muchas intoxicaciones; por tal motivo se discontinuó su uso.

El talio no es un metal esencial para los seres vivos. Su absorción es rápida prácticamente en cualquier vía, aunque la involucrada con más frecuencia es la gastrointestinal. Su vida media en los seres humanos después de su ingestión es de 30 días; sin embargo, su excreción por orina y heces puede continuar durante tres meses o más. La patogenia de la intoxicación por talio no está totalmente aclarada. Algunos de sus efectos tóxicos posiblemente se relacionen con el hecho de que el talio puede reemplazar al potasio en el interior de las células; es posible que también interfiera con sistemas enzimáticos que contengan grupos sulfhidrilos (-SH). Otro mecanismo importante es su afinidad y unión con las membranas de las mitocondrias, en especial las que se localizan en las neuronas y los axones.

Manifestaciones clínicas

Frecuentemente el paciente refiere hiporexia, náusea, dolor abdominal, constipación; predominan las manifestaciones de neuropatía periférica, caracterizada por parestesias en miembros inferiores con zonas de anestesia, temblor fino distal. La dermatosis que se asocia con esta intoxicación es característica; inicialmente se pueden presentar eritema, lesiones acneiformes en cara y alopecia total.

En el caso de intoxicación masiva, la manifestación más importante es la encefalopatía, que se caracteriza por delirio, crisis convulsivas, estado de coma y muerte.

Laboratorio

Se debe cuantificar la concentración de talio en la sangre y en la orina. El estudio corrobora el diagnóstico y permite evaluar la respuesta al tratamiento instituido.

El azul de Prusia ha mostrado ser efectivo en los casos en que la ingestión de talio es moderada y cuando al administrarlo aún se encuentre el metal en el intestino, con lo que previene su absorción. En casos de dosis masiva, este fármaco es inefectivo.

En el momento actual, el agente quelante D-penicilamina ha demostrado ser un fármaco de utilidad para el tratamiento de esta intoxicación. La dosis es de 50 mg/kg por la vía bucal, dividido en dos tomas y durante 10 días. Se pueden administrar dosis subsecuentes de acuerdo con la evolución del paciente.

Los individuos que sean alérgicos a la penicilina pueden tener una reacción similar a la D-penicilamina.

REFERENCIAS

1. Comité de Evaluación Clínica Terapéutica. Academia Nacional de Medicina. Intoxicación por plomo en la infancia. *Gac Méd Méx* 1992;128:54.
2. **Montoya CMA:** Intoxicaciones en pediatría. PAC P1 Libro 3, México, Academia Mexicana de Pediatría-Intersistemas, 1996.
3. **Besunder J, Anderson R, Super D:** Short-term efficacy of oral dimercaptosuccinic acid in children with low to moderate lead intoxication. *Pediatrics* 1995;96:683.
4. **Haan MN, Gerson M, Zishka BA:** Identification of children at risk of lead poisoning. *Pediatrics* 1996;97:79.

Intoxicación por medicamentos

Amada Wilkins Gámiz

Ningún fármaco está exento de reacciones adversas, y lo que puede ser un efecto secundario en un paciente podría ser el efecto farmacológico en otro.

Dado el número necesariamente reducido de pacientes que intervienen en los estudios previos a la comercialización de cada medicamento, las reacciones adversas plantean muchas veces problemas diagnósticos y se confunden con la enfermedad subyacente.

Existe un gran número de fármacos que se venden sin receta y que favorecen la automedicación y se utilizan en forma indebida. Por otra parte, se ha reportado que entre 25 y 50% de los pacientes cometen errores al administrarse medicamentos, pues no leen ni siguen las instrucciones de las recetas.

Sin duda, el grupo más vulnerable para este tipo de problemas relacionados con el uso de medicamentos son los niños y los adultos mayores. La incidencia de estos casos es mayor en los que se encuentran hospitalizados.

Otros problemas del uso crónico de los medicamentos son:

Las interacciones de los medicamentos. La administración de fármacos en forma simultánea es una situación frecuente en la terapéutica, dado que las propias enfermedades implican polifarmacia (hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, cáncer, tuberculosis). El número de interacciones que pueden producirse es incontable. Es difícil conocer, en primer lugar, la frecuencia de los problemas clínicos creados por estas interacciones. En segundo lugar, no es fácil reconocer si las manifestaciones clínicas que se presentan pueden atribuirse a la interacción o a otro proceso concurrente. Adicionalmente, los pacientes más graves ingieren más medicamentos.

Situaciones clínicas en que las interacciones farmacológicas implican un riesgo relevante:

- Pacientes que reciben fármacos que tienen un intervalo terapéutico estrecho (aminoglucósidos, antiarrítmicos, anticoagulantes orales, anticonvulsivantes, antimicóticos, antineoplásicos, antirretrovirales, digitálicos, hipoglucemiantes orales, inmunosupresores, litio y teofilina).
- Pacientes que toman un elevado número de fármacos (se incluyen fármacos de automedicación y preparados de plantas medicinales).
- Enfermos graves (insuficiencia renal, hepática, cardíaca, respiratoria, miastenia gravis).
- Pacientes con infección por VIH.
- Enfermos psiquiátricos y demenciados.
- Farmacodependientes.

Como regla general, en lo posible debería utilizarse un número reducido de medicamentos y mantener una conducta expectante siempre que se introduzca un nuevo medicamento en el plan terapéutico.

Sobredosis aguda

La mayor parte de las sobredosis agudas tienen baja mortalidad; sin embargo, los pacientes pueden complicarse con alteraciones sistémicas graves que requieran tratamiento en unidades de cuidado intensivo.

Evaluación de laboratorio

Contribuye a precisar la gravedad del cuadro y a controlar las complicaciones. Esta valoración debe enfocarse inicialmente al estado ácido-base, al equilibrio hidroelectrolítico y a las funciones hepática y renal. Es indudable la utilidad del panel de biometría hemática completa, glucemia y pruebas de coagulación.

CUANTIFICACIÓN DE NIVELES DE MEDICAMENTOS

Desafortunadamente, estos estudios se hacen en centros altamente especializados y sólo se realizan en un número reducido de medicamentos, como: los anticonvulsivantes, la teofilina, la digoxina, salicilatos, paracetamol.

Estudios de gabinete

Es muy importante la radiografía de tórax, que descarta complicaciones frecuentes como broncoaspiración y edema pulmonar. Y en las radiografías de abdomen se puede observar presencia de tabletas radioopacas en casos de intoxicación.

Tratamiento

Dependerá de las condiciones clínicas del paciente y del grado de intoxicación, así como del tipo de fármaco, pero en los casos graves:

1. Es importante estabilizar al paciente, despejar la vía aérea.
2. Según el grado de intoxicación, proceder a intubar y brindar ventilación mecánica asistida en los casos moderados a graves.
3. Tomar signos vitales y monitorizar el ritmo cardiaco.
4. Administrar soluciones por venoclisis, según cifras de tensión arterial, y tomar muestras de laboratorio y gasometría.
5. Tomar electrocardiograma: una duración del QRS superior a 160 milisegundos es predictiva de arritmias ventriculares.
6. Instalar una sonda para lavado gástrico en casos seleccionados.
7. Cuantificar el volumen urinario con sonda de Foley.
8. Tomar radiografía de tórax y abdomen.
9. Tratar las complicaciones; por ejemplo, crisis convulsivas (diazepam, difenil hidantoína).

Una vez que el paciente se encuentre estable, es importante iniciar la etapa de detoxificación. En la mayoría de intoxicaciones por medicamentos, el antídoto de elección es el carbón activado. Otros antídotos son glucagón, FAB–digoxina, gluconato de calcio. Pueden utilizarse otros métodos de eliminación del tóxico, como diuresis forzada, hemodiálisis y hemoperfusión.

INTOXICACIONES POR MEDICAMENTOS MÁS FRECUENTES

Antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos

Ácido acetilsalicílico

La aspirina (ácido acetilsalicílico) se encuentra presente en la mayoría de los medicamentos que recetan los médicos y en muchos otros que se pueden obtener sin receta médica.

La intoxicación aguda es más común en lactantes.

La dosis tóxica puede producir náuseas y vómito como resultado de la irritación gástrica local del medicamento. El vómito puede ocasionar depleción de volumen que reduce el flujo urinario y la eliminación renal del salicilato, lo cual contribuye a los trastornos ácido-base y de electrolitos. El salicilato estimula al sistema nervioso central directamente, provocando hiperpnea. Por otra parte, ocasiona alcalosis respiratoria, la cual hace que los riñones aumenten la excreción de bicarbonato y potasio. La acidemia aumenta la fracción de ácido salicílico no ionizado, que facilita su entrada al encéfalo. En dosis tóxicas, los salicilatos disminuyen la protrombina al impedir la utilización de la vitamina K en el hígado.

Los hallazgos patológicos en pacientes que han fallecido por intoxicación por salicilatos son erosión y congestión del sistema digestivo, así como edema, hemorragias y cambios degenerativos en riñones, cerebro, pulmones e hígado.

Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones de intoxicación por salicilatos son hiperpnea y trastornos ácido-base.

- **Intoxicación aguda.** Según el grado de intoxicación, pueden dividirse en manifestaciones de intoxicación:
- **Leve.** Hiperpnea, dolor tipo ardoroso en mucosa oral, faringe y abdomen, náuseas, vómito, tinnitus, hipoacusia y vértigo.
- **Moderada.** Desorientación, excitabilidad, hipertermia, equimosis.
- **Grave.** Estado de coma, convulsiones, cianosis, insuficiencia renal, edema agudo pulmonar, acidosis metabólica.

Exámenes de laboratorio

La determinación de los valores de salicilatos es esencial para el tratamiento. La relación entre las cifras séricas de salicilatos es mg/100 mL y el tiempo posterior a la ingestión. Con una concentración menor de 45 mg, el paciente está asintomático; de 45 a 65 mg presenta manifestaciones leves; concentraciones mayores de 65 hasta 90 mg se presentan en la intoxicación moderada, y entre 90 y 120 mg en la grave.

Tratamiento

1. Permeabilizar vías aéreas.
2. Corregir la depleción de volumen, con soluciones mixtas. La acidosis metabólica se tratará con bicarbonato de sodio, solución de 7.5% (44.6 Meq/50 mL) IV diluido en solución.
3. Hipokalemia: se restituirá K.
4. Alcalinizar la orina es más efectivo que forzar la diuresis y evita la sobrecarga de líquidos.
5. Valorar pH urinario y el estado de hidratación cada hora.

6. Los pacientes con edema agudo pulmonar recibirán el mismo tratamiento que los que cursen con edema pulmonar no cardiogénico.
7. Descontaminación: con 1 a 2 g/kg de carbón activado, en dosis múltiples.
8. Si hay datos de insuficiencia renal, se deberá forzar la diuresis con furosemide 1 mg/kg de peso.
9. La prolongación del tiempo de protrombina podrá tratarse con plasma fresco congelado.
10. Las indicaciones para la hemodiálisis son:
 - Deterioro clínico a pesar del tratamiento de sostén y diuresis alcalina.
 - Insuficiencia renal.
 - Trastornos de ácido-base.
 - Alteraciones de las funciones mentales superiores.

Acetaminofen (APAF)

N-acetil-P aminofenol, paracetamol; es la intoxicación más frecuente a nivel mundial y la primera causa de insuficiencia hepática aguda.

Generalidades

La mayor parte del APAF se metaboliza por glucoronización y sulfatación a compuestos inactivos. Menos de 10% es convertido a N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQ), mediante una citocromo p450 oxidasa de función mixta. Este metabolito tiene una vida media de nanosegundos. Si el NAPQ no es neutralizado mediante la conjugación con un glutatión, éste lesiona una bicapa lipídica de la membrana del hepatocito. Una sobredosis de APAF (7.5 g para el adulto y 50 mg/kg para los niños) agota los depósitos de glutatión y desencadena la muerte celular.

Manifestaciones clínicas

Se dividen en cuatro etapas, basadas en el intervalo posterior a la ingestión.

- **Etapa I.** El paciente puede encontrarse asintomático, o bien puede cursar con náuseas, vómitos, malestar general, escalofríos y diaforesis. Puede haber elevación de enzimas hepáticas, pero el tiempo de protrombina y las bilirrubinas son normales.
- **Etapa II.** Se caracteriza por dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia, ictericia.
- **Etapa III.** Encefalopatía, hipoglucemia.
- **Etapa IV.** Insuficiencia renal aguda.

Tratamiento

Apoyo vital avanzado. El antídoto específico es la N-acetilcisteína (NAC), que actúa como un sustituto del glutatión y que además favorece su síntesis; aumenta la proporción de APAF conjugado mediante sulfatación.

Si el tiempo transcurrido tras la ingesta de APAF es menor o igual a cuatro horas, se emplea carbón activado y se obtienen niveles séricos de APAF.

Antiinflamatorios no esteroideos

Entre ellos están: celecoxib, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprofeno, piroxicam, rofecoxib, sulindac, suprofeno, tolmentina. Los antiinflamatorios no esteroideos son ácidos orgánicos altamente afines a las proteínas, a las cuales se ligan en el plasma; posteriormente son sometidos al metabolismo hepático de tipo oxidativo o mediante glucoronización, o ambos, antes de ser excretados por la vía renal.

Su capacidad analgésica y antiinflamatoria está mediada por dos mecanismos:

1. Bloqueo del efecto proinflamatorio de las prostaglandinas.
2. Localización de moléculas de antiinflamatorio no esteroideo dentro de la membrana celular de los neutrófilos, con lo cual disminuye la migración de estas células a los sitios de inflamación y disminuye la liberación de enzimas y radicales libres en estos sitios.

Es importante tener en cuenta las posibles reacciones adversas de este grupo de medicamentos, los cuales son ampliamente utilizados.

Sintomatología

- **Gastrointestinales.** Úlceras en esófago, estómago, duodeno, intestino delgado e intestino grueso.
- **Renales.** Nefritis intersticial, insuficiencia renal.
- **Hematológicos.** Disminución de la agregación plaquetaria, con incremento del tiempo de sangrado, anemia, agranulocitosis, trombocitopenia.
- **Neurológicos.** Sedación, depresión, psicosis, tinnitus, convulsiones, coma.
- **Hepáticas.** Elevación de transaminasas.
- **Pulmonares.** Broncoespasmo. El naproxeno causa tos, eosinofilia e infiltración pulmonar.
- **Dermatológicas.** Exantemas.
- **Oftalmológicas.** Depósitos corneales.
- **Otros.** Se ha reportado muerte súbita después del consumo de indometacina en niños.
- **Tratamiento de la sobredosis.** Dosis múltiples de carbón activado.

Intoxicación por pirazolonas

Se utilizan como analgésicos y antipiréticos. Las principales manifestaciones de intoxicación por pirazolonas son alteración de las funciones mentales superiores

y leucopenia. Por el uso de cualquiera de estos compuestos en dosis terapéuticas se han reportado: hipotensión, leucopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, daño hepático, úlcera gástrica, necrosis suprarrenal, insuficiencia renal aguda.

Compuestos de oro

Son aurotioglucosa, tiosulfato sódico de oro, tiomalato sódico de oro.

Datos clínicos

Exantema, estomatitis, prurito, erupciones papulares, náuseas, vómito, diarrea, fiebre, insuficiencia renal, hepatitis, fotosensibilidad.

Laboratorio

Se ha reportado retención azoada y pancitopenia.

Tratamiento

Uso de dimercaprol (3 µg/kg/IM) o penicilamina (30-50 µg/kgdía dividido en dos tomas por 10 días) en dosis referidas.

Fármacos empleados en el tratamiento de la gota

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota son la colchicina y el alopurinol.

- **Intoxicación aguda.** La colchicina ocasiona náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, hemorragia de tubo digestivo, desequilibrio hidroelectrolítico, estado de choque, insuficiencia renal, parálisis ascendente y paro respiratorio.
- **Intoxicación crónica.** Se asocia con agranulocitosis, anemia aplásica, miopatía y alopecia.

Alopurinol (Zyloprim®)

En general es bien tolerado. Se han reportado reacciones cutáneas maculopapulares, fiebre, dolores musculares, leucocitosis o leucopenia y eosinofilia.

Anestésicos

- **Anestésicos locales.** Una gran cantidad de anestésicos locales se utilizan mediante inyección o aplicación sobre piel y mucosas; en esta última forma se absorben con rapidez. La procaína y la lidocaína se utilizan por sus efectos antiarrítmicos.

- **Intoxicación aguda.** Cianosis por metahemoglobinemia, hipotensión arterial, temblores musculares, espasmo bronquial, convulsiones, estado de coma y paro cardíaco.

Reacciones de hipersensibilidad

Se presentan ocasionalmente, y se caracterizan por prurito, eritema y vesículas.

Tratamiento

1. ABC.
2. Restitución de volumen con solución Hartman.
3. Si se ingirieron, administrar carbón activado.
4. Controlar convulsiones con diazepam 0.1 mg/kg.
5. Tratar la metahemoglobinemia con azul de metileno a 1% 0.1 mL/kg por vía intravenosa durante 1 min.

DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO

Son cuatro los grupos de medicamentos depresores del sistema nervioso central que con mayor frecuencia causan intoxicación: los anticonvulsivos, los tranquilizantes menores (benzodiazepinas), los tranquilizantes mayores (neurolepticos) y los analgésicos narcóticos.

Anticonvulsivos

Barbitúricos

Se clasifican según su acción:

- Acción prolongada: barbital, fenobarbital, amobarbital.
- Acción intermedia: butobarbital, secobarbital.
- Acción corta: pentobarbital.
- Acción ultracorta: hexobarbital, tiopental.

Manifestaciones clínicas

Dependen del grado de intoxicación y se clasifican en:

- **Leve:** hay desorientación, bradipsiquia, pero los signos vitales y los reflejos son normales.

- **Moderada:** hay sopor, con signos vitales en límites normales, y arreflexia.
- **Grave:** se presenta estado de coma, midriasis, hipotensión, hipotermia, edema pulmonar, lesiones cutáneas caracterizadas por vesículas, bulas e insuficiencia renal aguda.

Tratamiento

Apoyo vital básico y avanzado.

Eliminación

De acuerdo con sus propiedades farmacológicas, el fenobarbital es el único que puede removerse mediante diuresis forzada (furosemide), alcalinización de la orina y diálisis peritoneal.

Difenilhidantoína

Se utiliza frecuentemente para tratar crisis convulsivas generalizadas, neuralgia del trigémino. Es un antiarrítmico clase IB, útil para tratar la intoxicación digitalica.

Manifestaciones clínicas

El nistagmus es un dato clínico clave. Hay visión borrosa, diplopía, ataxia, temblor, disquinesia, movimientos coreoatetósicos, opistótonos, letargia, estado de coma, depresión respiratoria, bradicardia, bloqueo A-V, asistolia.

Reacciones no dependientes de la dosis

Fiebre, *rash*, eosinofilia, hepatitis, linfadenopatía, nefritis rabdomiolisis, nefritis vasculitis, síndrome fetohidantoínico.

Tratamiento

Encefalopatía tóxica. La hipotensión deberá ser tratada con restitución de líquidos. Lavado gástrico y dosis múltiples de carbón activado.

Carbamacepina

Es ampliamente utilizada en el tratamiento de las crisis complejas, así como en la neuralgia y la neuropatía diabética.

Las dosis masivas están asociadas a farmacobezoares.

Manifestaciones clínicas

Está caracterizada por nistagmus, ataxia, bradipsiquia, disartria, confusión, temblor distal, midriasis, distonía mioclonus, oftalmoplejia, estado de coma, depresión respiratoria, apnea, broncoaspiración, hipotensión o hipertensión, taquicar-

día, bradicardia, bloqueos de primer y segundo grado, ritmo nodal, prolongación del QRS.

Tratamiento

Lavado gástrico, dosis múltiples de carbón activado. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son efectivas. Valproatos de magnesio y sodio.

- **Manifestaciones clínicas.** Náuseas, somnolencia, confusión, coma.
- **Tratamiento.** Lavado gástrico y dosis múltiples de carbón activado.

Primidona

El hecho más importante en la biotransformación de la primidona es la producción de dos metabolitos activos: feniletilmalomida y fenobarbital. Los efectos tóxicos son semejantes a la intoxicación por este último; además, se asocia con cristalluria masiva, que remite sin causar daño renal.

Tratamiento

El descrito para la intoxicación por barbitúricos.

Succinimidas

Incluyen la etosuximida, la metosuximida y la fensuximida. La intoxicación aguda es poco frecuente.

Sintomatología

Letargia, confusión; en la forma crónica se ha descrito leucopenia y pancitopenia, y un síndrome similar al del lupus eritematoso sistémico.

Tratamiento

Terapia de sostén, sintomático y diuresis forzada.

Nuevos anticonvulsivantes

Fármacos de reciente introducción, muy útiles en aquellos casos de difícil control. Se pueden emplear como monofármacos o combinados con algún otro anticonvulsivante. Entre estos nuevos agentes están: lamotrigina, gabapentina y vigabatrina. Tienen características farmacocinéticas comunes.

Sintomatología

En sobredosis iatrogénicas accidentales o con fines suicidas producen depresión del sistema nervioso central manifestado por somnolencia, letargo, ataxia, estado de coma y depresión respiratoria. La vigabatrina en niños puede ocasionar efec-

tos paradójicos caracterizados por agitación psicomotriz. En su administración crónica se ha descrito aumento de peso y atrofia óptica.

Tratamiento

Apoyo vital y con diálisis gastrointestinal con dosis múltiples de carbón activado.

Tranquilizantes menores

Benzodiacepinas

Aun cuando el grupo de medicamentos de este grupo es numeroso, la gran mayoría de las intoxicaciones a que dan lugar se deben al diazepam y al clordiazepóxido. Uno de los efectos más prominentes en intentos suicidas es la combinación de benzodiacepinas con alcohol etílico, en cuyo caso hay sumación de efectos depresores del sistema nervioso. En general, las intoxicaciones por este grupo de medicamentos tienen buen pronóstico, y la mayoría de los pacientes se recuperan en 24 h con una atención adecuada.

Las benzodiacepinas más comúnmente utilizadas se clasifican según su acción:

- **Acción corta:** Lorazepam[®], Oxazepam[®] y Trazolam[®].
- **Acción prolongada:** Clordiazepóxido[®], Clonazepam[®], diazepam, flunitrazepam, flurazepam y nitrazepam.

Manifestaciones clínicas

Se caracterizan inicialmente por somnolencia, midriasis, y en los casos graves se presenta estado de coma, ausencia de reflejos. La inhibición del sistema reticular ascendente a nivel de las conexiones bulbares produce alteraciones en los centros de la respiración, termorregulación manifestada por estado de choque, hipotermia. La muerte se presenta por paro cardiorrespiratorio e insuficiencia renal secundaria al estado de choque.

La ingestión crónica puede llevar a la dependencia de estos fármacos. El síndrome de abstinencia de los mismos se caracteriza por náuseas, vómito, temblores, insomnio, confusión, alucinaciones y convulsiones.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas más importantes están dirigidas a prevenir las complicaciones cardiopulmonares mediante el apoyo vital. El tratamiento específico es mediante la administración del antagonista flumazenil, mismo que revierte en pocos minutos la depresión ocasionada por estos medicamentos. En adultos se

administra IV, inicialmente en dosis de 0.2 mg cada minuto hasta obtener respuesta, y sin pasar de 2 mg; posteriormente se puede continuar con infusión de 0.5 mg/h. La dosis en niños es de 0.01 mg/kg/min hasta obtener respuesta, se continúa con una infusión de 0.1 mg/kg/h hasta la recuperación del paciente. Al administrar lentamente el flumazenil se previene el síndrome de privación que puede presentarse en pacientes que ingieren benzodiazepinas en forma crónica. De manera simultánea, se previene la absorción del fármaco remanente en el tubo digestivo o la reabsorción de sus metabolitos activos en la circulación enteroentérica y enterohepática con la diálisis gastrointestinal con dosis repetidas de carbón activado y catártico. Dado lo elevado de los volúmenes de distribución de este grupo de fármacos, el uso de diuréticos u otros procedimientos dialíticos no es de utilidad en su depuración.

Tratamiento del síndrome de abstinencia

Debe llevarse a cabo en el hospital y requiere la administración de las benzodiazepinas, disminuyendo la dosis 10% por día durante 10 días; la última dosis se administra por tres días más antes de suprimirse totalmente.

Para los casos difíciles se recomienda la administración de fenobarbital en dosis de 1 a 2 mg/kg/24 h VO dividido en tres tomas hasta la mejoría de los síntomas. La dosis se reduce gradualmente durante 10 a 14 días.

Hidrato de cloral

Es el miembro más antiguo de los tranquilizantes menores. Además de sus efectos depresores del sistema nervioso central, es un irritante de piel y de mucosas.

Sintomatología

Se caracteriza por náuseas, vómito; en casos muy graves se ha informado de necrosis gástrica y perforación intestinal por su efecto irritante. La depresión neurológica es similar a la de los barbitúricos.

Tratamiento

Además de las medidas generales y de sostén, es útil la diuresis forzada con furosemide 1 mg/kg/dosis, y la hemodiálisis.

Tranquilizantes mayores

Neurolépticos

Son un grupo de fármacos que actúan de manera característica modificando la conducta. Desde su advenimiento el número de pacientes psiquiátricos hospitalizados ha disminuido notablemente, permitiendo su tratamiento ambulatorio. Lo

anterior ha dado lugar a una mayor frecuencia en el número de intoxicaciones iatrogénicas, accidentales y suicidas. En los niños, el riesgo es doble: accidental y iatrogénico, pues la frecuencia con que se prescriben permite su presencia y accesibilidad en el hogar. Por otra parte, el médico es responsable de gran número de intoxicaciones, pues indica medicamentos tan potentes como los neurolépticos para el tratamiento sintomático de los vómitos.

Clasificación

Fenotiacinas

- Alifáticas: Clorpromacina[®], trifluoperacina.
- Piperidinas: Tioridacina[®].
- Piperacina: Flufenacina[®], Tietilperacina[®] y perfenacina.
- Butirofenonas: haldol.
- Tioxantenos: cloroprotixeno.
- Indoles: molindona.
- Dibenzoxapinas: loxapina.
- Medicamentos afines: metoclopramida, cisaprida.

Sintomatología

Los pacientes cursan con desorientación, ataxia, rubor, congestión nasal, midriasis con visión borrosa, constipación, retención urinaria, hipotensión y alteraciones de la conducción cardíaca. Las manifestaciones extrapiramidales dominan la sintomatología. Son muy frecuentes las crisis oculógiras, las bucolinguales, las distonías de torsión, y en algunos casos hay manifestaciones de parkinsonismo. Cuando la intoxicación es más grave se presenta letargo, estado de coma, hipotensión, laringoespasma y arritmias cardíacas.

Tratamiento

La mayor parte de los pacientes con sintomatología extrapiramidal responden rápidamente a la administración de difenhidramina 1 mg/kg/dosis IV muy lenta, ya que si es rápida puede ocasionar arritmias.

Se pueden utilizar también medicamentos antiparkinsonianos: la benztropina (1 a 2 mg IV o IM) o el biperiden (1 a 2 mg IV o IM).

Analgésicos narcóticos

Opioides

Los fármacos de esta categoría comprenden a muchos analgésicos no esteroideos, antitusígenos y antidiarreicos de uso frecuente.

Sus efectos principales son la inhibición de la percepción del dolor, disminución de la motilidad intestinal y del reflejo de la tos, junto con niveles moderados de sedación.

Los opiáceos prototipo comprenden a la morfina y la codeína (3-metoximorfina) que se obtienen directamente de la adormidera, *Papaver somniferum*. Los opiáceos derivados son producidos a partir de las moléculas de morfina, como la diacilmorfina (heroína); esta última contiene sólo 10% del opiáceo, y el resto consiste en materiales como lactosa, fructosa, cafeína, estricnina. Cualquier incremento en la dosis callejera puede ocasionar una sobredosis mortal.

Los opiáceos producen sus efectos a través de su unión con diferentes tipos de receptores de todo el organismo.

La dependencia o abuso de opiáceos puede encontrarse en tres tipos de pacientes:

- El primer grupo lo conforman aquellos que padecen síndromes dolorosos crónicos y en quienes, cuando desarrollan dependencia física, se intensifica el dolor, lo que promueve el incremento de la dosis y su frecuencia de administración.
- El segundo grupo de alto riesgo son los médicos, enfermeras y farmacéuticos, fundamentalmente por su fácil acceso a estas sustancias. Los médicos suelen tomar opiáceos por algún tipo de dolor físico, para reducir el estrés o para dormir.
- El tercer grupo es el de las personas que compran drogas en la calle.

Narcóticos más importantes y sus indicaciones terapéuticas

- **Analgésicos:** morfina, meperidina, metadona, dextropropoxifeno, codeína.
- **Antiespasmódicos:** codeína y papaverina.
- **Antidiarreicos:** difenoxilato, loperamida.
- **Antagonistas de los opioides:** naloxona, nalorfina.

Manifestaciones clínicas

Disminución de la motilidad intestinal, náuseas, vómito, euforia, sedación, pérdida de la libido y depresión respiratoria.

Síndrome de sobredosis

Dosis elevadas de opiáceos ingeridas en forma intencional (por intento suicida) o por el usuario que ha calculado erróneamente la dosis. El síndrome típico, que ocurre de forma inmediata con la sobredosis intravenosa, ocasiona estado de coma, respiraciones superficiales y miosis.

Puede producirse también una reacción de tipo alérgico relacionada con los adulterantes, que también se caracteriza por datos de edema pulmonar no cardiogénico y por eosinofilia.

Laboratorio

Es de poca utilidad la determinación en sangre de los opioides; el diagnóstico se confirma rápidamente con la naloxona. Se administra una dosis de naloxona (0.4-2 mg IV); si no hay respuesta, se repite hasta en dos ocasiones más con un intervalo de 10 min entre cada una. Si la intoxicación fue causada por un narcótico, la respuesta terapéutica se presenta durante la aplicación de la naloxona: las pupilas se normalizan y responden a la luz, la depresión respiratoria se corrige y el paciente despierta inquieto. Dado que la vida media de la naloxona es muy corta, el paciente puede volver a deprimirse, pero una vez establecido el diagnóstico se deberá continuar la administración de naloxona por infusión continua. Son útiles las determinaciones periódicas de gases arteriales para cuantificar la hipoxia.

Tratamiento

Consiste en el apoyo vital y la terapia de sostén. El antagonista de los narcóticos es el clorhidrato de naloxona; su efecto antagónico lo ejerce a nivel cortical y bulbar (centro respiratorio). La naloxona se administra por infusión endovenosa (0.4-2 mg IV) en niños, y 4 mg/dosis en adultos, disuelta en una solución glucosada a 5% o solución mixta para seis a ocho horas.

Síndrome de abstinencia

Es opuesto a los efectos agudos de la dependencia y consiste en: estado nauseoso, diarrea, tos, lagrimeo, sudoración profusa, espasmos musculares, dolor corporal generalizado, bostezos.

Los síntomas se presentan de 8 a 16 h después de la última dosis (los adictos presentan datos de abstinencia por las mañanas). Los efectos alcanzan su máxima intensidad de 36 a 72 h después.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la metadona, la cual se administra en dosis de 20 a 40 mg/24 h; se reduce la dosis 20% cada día. Simultáneamente se debe iniciar manejo psiquiátrico del adicto. En sujetos de difícil control, después del programa de detoxificación se continuará con un programa de mantenimiento con la metadona, 50 mg/día en una sola toma.

Antihistamínicos

Se utilizan frecuentemente en casos de resfriados comunes y reacciones alérgicas. Los antihistamínicos de la primera generación (clorfeniramina, difenhidramina, hidroxicina) ocasionan efectos colinérgicos. La nueva generación de éstos (astemizol, loratadina, terfenadina) no tienen efectos anticolinérgicos, pero el astemizol y la terfenadina ocasionan prolongación del QT y *torsades de pointes*.

Manifestaciones clínicas

Incluyen somnolencia, agitación, náuseas y vómito, efectos anticolinérgicos (midriasis, taquicardia, boca seca, delirio, hipertermia). En casos severos se presentan: rabdomiolisis, convulsiones e hipotensión.

Tratamiento

Apoyo vital, lavado gástrico y dosis múltiples de carbón activado.

ANTIDEPRESIVOS

Antidepresivos tricíclicos

Los de primera generación incluyen amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina, doxepina y protriptilina. Sus acciones farmacológicas comprenden actividad anticolinérgica central y periférica, disminución de la contractilidad miocárdica, retardo de la conducción intraauricular e intraventricular, y efectos sobre el sistema nervioso. Los antidepresivos de segunda generación incluyen amoxapina y loxapina (menor toxicidad cardiovascular), pero están asociados con una mayor tendencia a las crisis convulsivas. La maprotilina tiene mayor riesgo de causar convulsiones, y su toxicidad cardíaca es similar a los de la primera generación. La mianserina tiene menor toxicidad cardiovascular y neurológica, y la trazodona tiene mínima toxicidad en ambos niveles.

Manifestaciones clínicas

Incluyen signos de bloqueo colinérgico (midriasis, íleo, hipertermia y retención urinaria).

- **Cardiovasculares.** Arritmias supraventriculares y ventriculares, como *torsades de pointes*, alteraciones en la conducción, hipotensión, hipoperfusión, edema agudo pulmonar.

- **Del sistema nervioso.** Comprende desde la agitación inicial hasta confusión, estupor y coma, convulsiones con mayor riesgo de toxicidad cardíaca. En el electrocardiograma, un QRS mayor de 100 miliseg predice convulsiones; una duración superior a 160 miliseg es predictiva de arritmias ventriculares.

Tratamiento

Incluye medidas de sostén y detoxificación gastrointestinal. El lavado gástrico debe realizarse independientemente del tiempo que haya transcurrido desde la ingesta hasta el tratamiento, pues estos medicamentos retardan el vaciamiento gástrico.

No son efectivas las dosis múltiples de carbón activado, ni la diuresis forzada ni la hemodiálisis. La hemoperfusión con resinas o carbón elimina menos de 1 a 3% del tóxico, pero esta reducción puede ser útil para controlar las complicaciones cardíacas y neurológicas.

- **Complicaciones respiratorias.** La depresión respiratoria, el edema agudo pulmonar y la broncoaspiración son complicaciones frecuentes que deben tratarse con intubación y ventilación mecánica asistida.
- **Complicaciones cardíacas.** Es importante la monitorización continua y controlar el desequilibrio ácido-base. La acidosis metabólica y la acidosis respiratoria contribuyen a la toxicidad cardíaca. La alcalinización deberá iniciarse con bicarbonato de sodio 1 a 2 mEq/kg IV.

Si el paciente está intubado, hiperventilar a una PaCO₂ no menor de 25 mmHg.

Las arritmias ventriculares deben tratarse con lidocaína y con difenilhidantoína.

Tratar las *torsades de pointes* con sulfato de magnesio. En caso de bloqueo a-v II tipo Mobitz, III grado requieren marcapaso.

Complicaciones de SNC. Las convulsiones deberán tratarse con diazepam y DFH a dosis convencionales.

Las medidas de sostén para el coma son las indicadas. Se debe tratar en forma más agresiva el estatus epiléptico, con barbitúricos en dosis altas, parálisis muscular y anestesia general.

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina

Incluyen fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina y citralopam.

Síntomas

Puede presentar confusión, ataxia, temblor, alucinaciones, y cursar con síndrome serotoninérgico.

Tratamiento

Dosis múltiples de carbón activado. Para la agitación son de utilidad las benzodiazepinas.

Fármacos cardiovasculares**Digoxina**

Tiene una actividad inotrópica negativa. Puede presentarse por acumulación crónica, en caso de insuficiencia renal crónica, en pacientes deshidratados que utilizan diuréticos.

Interacciones

Amiodarona, propafenona, bloqueadores de calcio, quinina.

Manifestaciones clínicas

Náuseas, vómito, diarrea, cefalea, visión amarilla, taquiarritmias y bradiarritmias, bloqueo; puede coexistir con hiperkalemia.

Tratamiento

Es útil la diálisis gastrointestinal con carbón activado. Debe tratarse la hiperkalemia con gluconato de calcio con dextrosa e insulina con anticuerpos específicos de la digital y en caso de arritmias ventriculares el difenilhidantoinato 25-50 mg IV en adultos y 0.5 a 1 mg/kg/en niños.

Fármacos para endocrinología**Medicamentos antitiroideos**

El metimazol y el propiltiouracilo se emplean en el tratamiento del hipertiroidismo; actúan mediante la interferencia con la síntesis de tiroxina en la glándula tiroides.

- **Intoxicación aguda.** Exantema, urticaria, artralgias, anorexia, neuropatía, hipoprotrombinemia, datos de hepatotoxicidad.
- **Intoxicación crónica.** La frecuencia de leucopenia o agranulocitosis por estos agentes es de 0.5 a 1% de los usuarios, pero más de 90% de ellos se recuperan. Los agentes antitiroideos deprimen la formación de granuloci-

tos en la médula ósea por una reacción de hipersensibilidad. Los datos clínicos incluyen ulceración en la faringe, tubo digestivo y bronconeumonía.

Tratamiento

Se debe realizar una biometría hemática completa durante el primer mes a los pacientes que inician tratamiento antitiroideo, pues la frecuencia de agranulocitosis es más frecuente en las primeras semanas.

- Administrar el antibiótico específico según el microorganismo causante.
- Mantener adecuada higiene bucal
- Tratar la neuropatía tóxica con fisioterapia.

Anabólicos esteroides

El abuso en el uso de la testosterona y sus derivados sintéticos (anabólicos esteroides) es una práctica frecuente entre jóvenes atletas en un intento por aumentar su capacidad competitiva e incrementar su masa muscular, lo que aumenta la síntesis de proteínas y la producción de glóbulos rojos.

Toxicidad crónica

Supresión de gonadotropinas, atrofia testicular, reducción del número de espermatozoides, hepatitis colestática, ansiedad, manía, paranoia, alteraciones en el metabolismo de los lípidos con aumento de la LDL y disminución de la HDL.

Hipoglucemiantes orales

La intoxicación aguda es en su mayoría accidental, particularmente en niños menores de dos años de edad; en menor frecuencia es iatrogénica o con fines suicidas. Algunos de los nuevos hipoglucemiantes pueden causar hipoglucemia grave, de aparición retardada, después de transcurridas 16 a 24 h.

Intoxicación aguda

En sobredosis, la hipoglucemia es difícil de corregir aun con soluciones concentradas de glucosa (50%).

- Glucagón 50 mg/kg/ dosis IV.
- Lavado gástrico con dosis múltiples de carbón activado.
- Diuresis alcalina (furosemide + bicarbonato de sodio).

Tratamiento

Carbón activado, marcapaso, soporte con inotrópicos, monitorización de potasio.

Antipsicóticos**Clozapina*****Manifestaciones clínicas***

Síndrome extrapiramidal, agitación, taquicardia, hipotensión, arritmias, depresión respiratoria.

Tratamiento

Benzotropina 1 a 2 mg IM.

MEDICAMENTOS ANTICANCEROSOS

La sobredosis de cualquiera de estos medicamentos ocasiona leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, hipoplasia de la médula ósea, náuseas, vómito e hiporexia.

El tratamiento de la intoxicación con cualquiera de estos agentes consiste en discontinuar el tratamiento, administrar transfusiones de sangre y tratar la depresión de la médula ósea.

Teofilina

Es un medicamento ampliamente usado en medicina. Es un derivado metilado de las xantinas, al igual que la cafeína, la teína y la teobromina. Para aumentar su solubilidad se combina con etilendiamina en proporción 8:2, dando lugar a la aminofilina. Sufre biotransformación hepática, lo cual da lugar a varios metabolitos reactivos (uno de ellos es la cafeína), mismos que a través de la circulación enterohepática llegan a la circulación general. Sus efectos farmacológicos incluyen, entre otros: broncodilatación, neuroestimulación, aumento de inotropismo cardíaco y un efecto diurético.

El factor más importante relacionado con la toxicidad de la teofilina es el estrecho margen entre sus concentraciones terapéuticas. En su gran mayoría, las intoxicaciones causadas por este medicamento son iatrogénicas.

Sintomatología

La administración endovenosa rápida ha sido causa de muerte súbita. En los casos de sobredosis aguda, el paciente manifiesta nerviosismo, irritabilidad, náuseas y vómito incoercibles. Se agrega sintomatología cardiovascular: taquicardia sinusal, hipertensión arterial inicial, que evoluciona a estado de choque. Crisis convulsivas de difícil control y la muerte.

El diagnóstico es clínico; en general se trata de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica sometidos a tratamiento con teofilina. La presencia de nerviosismo y vómitos sugiere intoxicación, por lo cual es de gran utilidad evaluar la respuesta al tratamiento mediante la cuantificación de teofilina en plasma. Los valores terapéuticos de referencia son de 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$; por arriba de la última cifra se inician los síntomas de intoxicación.

Tratamiento

Además del apoyo vital avanzado, la parte más importante del tratamiento lo constituye la depuración extrarrenal mediante la diálisis gastrointestinal con dosis repetidas de carbón activado y catártico, que ha mostrado efectividad en los casos en que la sobredosis ocurrió tanto por vía bucal como endovenosa.

REFERENCIAS

1. **Montoya CMA:** Intoxicaciones. En: Consejo de Salubridad General-Facultad de Medicina, UNAM (eds.). *Lesiones por accidentes*. México, McGraw Hill-Interamericana, 1998:247.
2. **Montoya CMA, Saucedo GJM, Escalante GP et al.:** Carbamazepine poisoning in adolescent suicide attempters. Effectiveness of multiple-dose activated charcoal in enhancing carbamazepine elimination. *Arch Med Res* 1996;27:485.
3. **Montoya CMA:** Intoxicación por neurolépticos y fármacos afines. *Gac Med Mex* 1990; 126:533.
4. **Yoshida Y, Sakaguchi Y, Matassushi T et al.:** Acute accidental overdosage with haloperidol in children. *Acta Paediatr* 1993;82:877.
5. **Pasternak GW:** Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:1.
6. **Goldfrank LR, Weisman RS:** Opioids and anticonvulsants. En: Goldfrank LR (ed.): *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 5ª ed., Norwalk, Appleton & Lange, 1994:589-769.

Toxicidad de medicamentos antirretrovirales

Teresa Than Gómez

El primer medicamento con efecto antirretroviral (ARV) aprobado fue la zidovudina, en 1987, y desde entonces ha surgido una gran cantidad de medicamentos cuyo impacto ha sido trascendental para los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La terapia actual para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) aprobada desde 1996 recomienda una combinación de varios ARV: inhibidores de la transcriptasa reversa no análogo de nucleósido (ITRNN), inhibidores de proteasa (IP) y nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (ITRN). Se conoce como terapia antirretroviral altamente activa o efectiva (TAVAA) (*highly active antiretroviral therapy o HAART*, por sus siglas en inglés) y este nuevo esquema ha mejorado considerablemente el pronóstico de los pacientes.

Al mejorar la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes han surgido también efectos adversos que pueden poner en peligro la vida. Todos los ARV se han relacionado con efectos adversos; afortunadamente, la mayoría son leves y pueden tratarse sintomáticamente (gastrointestinales, cefalea, etc.) Pero en algunos casos la interacción medicamentosa podría causar toxicidad aditiva y sinérgica, y ser tan grave que el apego al tratamiento se perdería y contribuiría a la resistencia viral. La toxicidad grave es una razón para interrumpir el tratamiento y pensar en un esquema alternativo. Toda medicación debe ser indicada de manera apropiada, y debe darse un riguroso seguimiento para descubrir la toxicidad en forma temprana.

En un estudio de 2 947 pacientes en tratamiento con ARV, 11.4% presentaron eventos graves que ponen en peligro la vida: falla hepática, neutropenia, anemia,

eventos cardiovasculares, pancreatitis, alteraciones psiquiátricas y renales, trombocitopenia y hemorragias.

Tienen mayor riesgo de eventos adversos graves los pacientes con historia de abuso de drogas intravenosas, con nivel basal de células CD4 bajo y diagnóstico previo de SIDA. Otros factores de riesgo para presentar toxicidad son: el sexo femenino, la raza blanca, el uso de ritonavir, de saquinavir, de tres ARV. El embarazo es factor de riesgo para desarrollar acidosis láctica con estavudina o didanosina. Los pacientes coinfectados con virus de la hepatitis B o C, o ambas, tienen con más frecuencia los eventos adversos.

Pero la toxicidad a mediano y largo plazo es un factor nuevo y limitante de la TAVAA. Por ejemplo, los IP se relacionan con anomalías en los lípidos, diabetes, hiperglucemia y cetoacidosis diabética. La terapia con ITRNN produce menos alteraciones en la distribución del tejido adiposo y dislipidemia en comparación con los IP, pero puede ocasionar *rash*, y puede interactuar con drogas que requieran para su metabolismo del sistema enzimático citocromo p450 (CYP450). Con los ITRN se puede presentar acidosis láctica. Estas nuevas manifestaciones de toxicidad han dado lugar a los síndromes metabólicos y morfológicos asociados con el VIH (cuadro 26-1), y se presentan más frecuentemente con la terapia a largo plazo.

PATOGENIA

Toxicidad mitocondrial

La inhibición de la DNA polimerasa gamma y otras enzimas mitocondriales puede gradualmente llevar a disfunción mitocondrial y toxicidad celular. El resultado es

Cuadro 26-1. Síndrome morfológico y metabólicos asociados al VIH

Toxicidad mitocondrial	Acidosis láctica, pancreatitis, miopatía, neuropatía
Hepática	Esteatosis hepática, hepatitis, colestasis, hepatitis fulminante
Endocrino/metabólica	Distribución anormal de tejido adiposo, hiperlipidemias, resistencia a la insulina, lipodistrofia, diabetes mellitus, acidosis láctica
Cardiovasculares	Infarto agudo al miocardio, cardiomiopatía, aterosclerosis acelerada
Metabolismo óseo	Osteopenia, osteoporosis, fracturas
Hematológicos	Anemia, estado hipercoagulable, trombosis, hemorragias, citopenias, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica
Neuropatía	Neuropatía periférica, neuropatía fetal
Cutáneos	Rash, vasculitis

una alteración en la síntesis mitocondrial de enzimas que generan adenosintrifosfato por fosforilación oxidativa. La depleción de DNA mitocondrial es dosis dependiente y tiempodependiente. Las complicaciones metabólicas son similares a aquéllas de enfermedades mitocondriales como la lipomatosis simétrica múltiple. En el caso de los INTR, éstos compiten con los trifosfatos, y se producen metabolitos intermedios tóxicos. La toxicidad va de mayor a menor con la estavudina, la zidovudina, la lamivudina y el abacabir. También se asocia más con didanosina, zalcitabina y estavudina. Son ejemplos de toxicidad mitocondrial: la lipotrofia, la cardiomiopatía y la neuropatía, pero las más graves son la acidosis láctica y la pancreatitis. Tal vez la uridina pudiera prevenir o revertir la toxicidad mitocondrial.

Hipersensibilidad

Es mucho más frecuente en pacientes con infección por VIH que en la población general. Su diagnóstico es clínico; se presenta una erupción maculopapular eritematosa confluyente, pruriginosa, con fiebre y mioartralgias, y generalmente se presenta en las primeras tres semanas de tratamiento. Hay casos graves de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica. La patogénesis no se conoce; parece ser multifactorial: grados variables de inmunodeficiencia, activación inmunológica, participación de citocinas, altas dosis del medicamento, falla en el metabolismo de los fármacos, entre otros.

De estas reacciones, 50% se resuelven en forma espontánea aun sin suspender el medicamento, pero debe considerarse su retiro si hay afección a mucosas, afección sistémica con zonas amplias denudadas, desarrollo de falla hepática, prurito o fiebre incontrolables. Se han utilizado antipiréticos, antipruriginosos y corticoides para su tratamiento, pero su eficacia no está comprobada.

Interacciones farmacológicas

En pacientes con VIH que reciben ARV puede aumentar el riesgo de interacciones farmacológicas si se agrega tratamiento para: adicciones, infecciones oportunistas, o para tratar otras enfermedades concomitantes. Todavía hay más riesgo si el paciente ingiere productos herbales y además drogas ilícitas. Las interacciones pueden ser de dos tipos: farmacocinéticas y farmacodinámicas; las primeras son más comunes e incluyen alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos. Las farmacodinámicas pueden ser aditivas, sinérgicas o antagonistas (cuadros 26-2 a 26-6).

Las alteraciones en el metabolismo de los medicamentos mediados por el sistema CYP450 pueden ser por inhibición o inducción, o bien por alteración en el sustrato. Al inhibir al CYP450 aumentan las concentraciones y la vida media de

Cuadro 26-2. Diagnóstico de síndrome de lipodistrofia

Pérdida de grasa subcutánea periférica (cara, brazos, piernas)
Adiposidad central (abdomen, grasa dorsocervical, aumento de los senos en mujeres)
Uno o más cambios metabólicos desde que comenzó TAVAA:
Triglicéridos en ayuno > 200 mg/dL
Colesterol en ayuno > 200 mg/dL
Péptido C en ayuno > 7.5 ng/mL
Alteraciones en el metabolismo de la glucosa
Glucosa en ayuno 110 a 126 mg/dL
Intolerancia a la glucosa 140 a 200 mg/dL
Diabetes mellitus: glucosa en ayunas > 126 mg/dL, después de 2 horas > 200 mg/dL
Hiperlactatemia < 2.1 mmol/L
Ninguna enfermedad oportunista que defina SIDA en los últimos 3 meses
Sin tratamiento actual con esteroides o inmunomoduladores

otros fármacos que utilizan esta vía; al inducir al CYP450 se favorece la depuración rápida de algunos medicamentos. Por ejemplo, si se da ritonavir, un inhibidor del CYP450, y se agrega otro IP (como el saquinavir), las concentraciones plasmáticas de éste podrían aumentarse en forma importante. La nevirapina actúa como inductor del CYP3A4; si se adiciona al tratamiento con indinavir o amprenavir, reduce sus concentraciones plasmáticas. La delavirdina es inhibidor del CYP3A4 y el efavirenz puede inhibir e inducir la actividad del CYP3A4. Todos los IP inhiben al CYP3A4; ritonavir es el más potente, le siguen saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir y atazanavir, en ese orden.

Es muy frecuente prescribir otros fármacos en pacientes con TAVAA, como antimicrobianos, anticonvulsivos, hipolipemiantes, cardiovasculares y psicotrópicos, entre otros.

La mejoría en la función inmunológica y la supresión en la replicación viral en pacientes con TAVAA han originado un cambio en las infecciones oportunistas, que afortunadamente cada vez son menos comunes. Por ejemplo, en casos de retinitis por CMV, el tratamiento debe vigilarse ante el riesgo de neutropenia (ganciclovir), nefrotoxicidad (cidofovir y foscarnet) e hipotonía (cidofovir).

Si se tienen que administrar fármacos mielotóxicos (ganciclovir) concomitantemente, debe tenerse cuidado con el uso de zidovudina. Los pacientes que reciben aciclovir pueden sufrir alteraciones renales si reciben indinavir. La warfarina también puede ser un problema; el ritonavir podría disminuir significativamente sus niveles plasmáticos. Las drogas y el alcohol también pueden interactuar con el TAVAA. Para aquéllos en programas de ayuda o sustitución, los requerimientos de metadona pueden ser significativamente incrementados por ciertos antirretrovirales, como la nevirapina o el efavirenz. En menor grado, esto también es cierto para el ritonavir y el nelfinavir. Varias muertes han sido reportadas después

Cuadro 26-3. Toxicidad antirretroviral

Fármaco	Eliminación/ efecto en CYP450	Efectos adversos	Evitar combinación con
Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido			
NPV Nevirapina [®] (viramune)	Hepática, inductor CYP3A4	Rash, hepatitis aguda, colestásica, fulminante, Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	Hierba de San Juan, aumenta niveles de etilestradiol
DLVP Delavirdina [®] (descriptor)	Hepática, inhibidor del CYP3A4	Rash, elevación aminotransferasas leve, cefalea	Dehidroergotamina, ergotamina, antagonista H2, inhibidores bomba protones, lovastatina, simvastatina, triazolam, midazolam, rifabutina, rifampicina, hierba de San Juan. Aumenta niveles de dapsona, warfarina, y quinidina y sildenafil
EFV Efavirenz [®] (sustiva)	Hepática, inductor/inhibidor del CYP3A4	Rash, síntomas de SNC, aumento leve de aminotransferasas, teratogénico en monos	Dehidroergotamina, ergotamina, midazolam, triazolam, hierba de San Juan, aumenta niveles de etinilestradiol
Inhibidores de proteasa			
SQV Saquinavir [®] (invitase, fortovase)	Hepática, inhibidor del CYP3A4	Intolerancia GI, cefalea, elevación aminotransferasas, hiperglucemia, mala distribución de grasa, hiperlipidemia, posible hemorragia en hemofílicos	Dehidroergotamina, ergotamina, lovastatina, midazolam, rifampicina, simvastatina, triazolam, hierba de San Juan, suplementos con ajo
RTV Ritonavir [®] (norvir)	Hepática, inhibidor del CYP3A4 y CYP2D6; inductor del CYP3A4 y CYP1A2	Intolerancia GI, parestesias, hepatitis, pancreatitis, astenia, alteración del gusto, hipertrigliceridemia, elevación de aminotransferasas, elevación ácido úrico, cretinfosfoquinasa, hiperglucemia, hiperlipidemia, mala distribución de grasa, posible aumento de hemorragias en hemofílicos	Amiodarona, bepridil, dehidroergotamina, ergotamina, flecainida, lovastatina, midazolam, pimozida, propafenona, quinidina, simvastatina, triazolam, hierba de San Juan, suplementos con ajo, aumenta niveles de claritromicina, sildenafil, disminuye etinilestradiol
IDV Indinavir [®] (crivivan)	Hepática, inhibidor del CYP3A4	Nefrolitiasis, intolerancia GI, hiperbilirrubinemia indirecta, cefalea, astenia, visión borrosa, vértigo, rash, sabor metálico, trombocitopenia, alopecia, hemólisis, hipergluce-	Dehidroergotamina, ergotamina, lovastatina, midazolam, rifampicina, simvastatina, triazolam, hierba de San Juan, suplementos con ajo, disminuye niveles de carbazepina

Cuadro 26-3. Toxicidad antirretroviral (continuación)

Fármaco	Eliminación/ efecto en CYP450	Efectos adversos	Evitar combinación con
		mia, mala distribución, tejido adiposo, hiperlipidemia, posible aumento de hemorragias en hemofílicos	
NFV Nelfinavir [®] (viracept)	Hepática, inhibidor del CYP3A4	Diarrea, hiperglucemia, mala distribución de grasa, hiperlipidemia, elevación de aminotransferasas, posible hemorragia en hemofílicos	Simvastatina, triazolam, hierba de San Juan, suplementos con ajo
APV Amprenavir [®] (agenerase)	Hepática, inhibidor del CYP3A4	Intolerancia, náuseas, vómito, diarrea, rash, parestesias orales, elevación aminotransferasas, hiperglucemia, redistribución de grasa, hiperlipidemia, posible aumento de hemorragias en hemofílicos	Bepridil, dehidroergotamina, ergotamina, lovastatina, midazolam, rifampicina, simvastatina, triazolam, hierba de San Juan, suplementos con ajo. Puede aumentar niveles de sildenafil. Solución oral contraindicada en el embarazo y niños menores de cuatro años, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y pacientes tratados con disulfiram o metronidazol (toxicidad por propilenglicol)
LPV/r Lopinavir [®] / ritonavir [®] (karetra)	Hepática, inhibidor del CYP3A4 y CYP2D&; inductor del CYP3A4 y CYP1A2	Intolerancia GI, astenia, elevación aminotransferasas, hiperglucemia, mala distribución, tejido adiposo, hiperlipidemia, posible aumento de hemorragias en hemofílicos	Dehidroergotamina, ergotamina, flecainide, lovastatina, pimozone, propafenona, rifampicina, simvastatina, triazolam, hierba de San Juan, suplementos con ajo
ATV Atazanavir [®] (reyataz)	Hepática, inhibidor del CYP3A4	Hiperbilirubinemia indirecta, prolongación intervalo PR, hiperglucemia, mala distribución de grasa, posible aumento de hemorragias en hemofílicos	Bepridil, cisaprida, ergotamina, indinavir, lovastatina, midazolam, pimozone, rifampicina, simvastatina, triazolam, hierba de San Juan, suplementos con ajo

Cuadro 26-3. Toxicidad antirretroviral (continuación)

Fármaco	Eliminación/ efecto en CYP450	Efectos adversos	Evitar combinación con
Inhibidores de fusión			
EnF T-20 Enfuvirtidenfu- virtide® (fuseon)	Hepática, no participa con CYP450	Reacción local en el lugar de aplicación (dolor, eritema, induración, nódulos, prurito, equimosis, quistes). Aumento en la frecuencia de neumonías bacterianas. Reacción de hipersensibilidad (fiebre, rash, vómito, hipotensión, elevación aminotransferasas)	

del uso simultáneo de ritonavir con anfetaminas o *ecstasy*, o el narcótico ácido gamma hidroxibutírico o *ecstasy* líquido. El *levo*-alfa-acetilmadol y la buprenorfina agonistas opioides utilizados en el tratamiento de la dependencia a opioides se metabolizan vía el CYP3A4, y puede haber interacción con ITRNN e IP. Los IP pueden elevar niveles de Metoxifenamina® (una amfetamina). El fenobarbital es inductor del CYP3A4 y disminuye concentraciones de IP y de INNTR. El ritonavir en particular puede inhibir el metabolismo de ciertas sustancias, como las anfetaminas, la ketamina o el ácido lisérgico. La rifabutina puede disminuir niveles de ritonavir, saquinavir o delavirdina, entonces se requieren altas dosis de estos medicamentos. Los pacientes que toman indinavir, nelfinavir o am-

Cuadro 26-4. Fármacos en el tratamiento del SIDA y toxicidad

Supresión médula ósea	Anfotericina B®, Cidofovir®, Cotrimoxazol®, quimioterapia citotóxica, Dapsona®, Flucitosina®, Ganciclovir®, Hidroxiurea®, Interferon alfa®, Linezolid®, Interferon pegilado®, Primaquina®, Pirimetamina®, Ribavirina®, Rifabutina®, Sulfadiazina®, Trimetrexate®, Valganciclovir®, Zidovudina®
Neuropatía periférica	Didanosina®, Isoniazida®, Linezolid®, Estavudina®, Zalcitabina®
Pancreatitis	Cotrimoxazol®, Didanosina®, Lamivudina® (niños), Pentamidina®, Ritonavir®, Estavudina®, Zalcitabina®
Nefrotoxicidad	Acyclovir® (IV, dosis altas), Adefovir®, aminoglucósidos, Anfotericina B®, Cidofovir®, Foscarnet®, Indinavir®, Pentamidina®, Tenofovir®
Hepatotoxicidad	Azitromicina®, Claritromicina®, Delavirdina®, Efavirenz®, Fluconazol®, Isoniazida®, Itraconazol®, Ketoconazol®, Nevirapina®, INTR, inhibidores de proteasa, Rifabutina®, Rifampicina®, Voriconazol®
Rash	Abacavir®, Amprenavir®, Atovaquone®, Cotrimoxazol®, Dapsona®, Delavirdina®, Efavirenz®, Nevirapina®, Sulfadiazina®, Voriconazol®
Diarrea	Atovaquone®, Didanosina®, Clindamicina®, Nelfinavir®, Ritonavir®, Lopinavir®/ritonavir, Tenofovir®
Efectos oculares	Didanosina®, Etambutol®, Rifabutina®, Cidofovir®, Voriconazol®

Cuadro 26-5. Toxicidad de drogas ilícitas y antirretrovirales

Drogas	Efecto al combinar con TARVAE	Comentario
Alcohol	Aumenta niveles séricos de abacavir	Significancia clínica mínima
Anfetaminas	Ritonavir puede aumentar sus niveles	Toxicidad potencial por anfetaminas
Barbitúricos	Disminución de niveles de IP y INNTR	Falla virológica y resistencia
Benzodiazepinas	Aumenta niveles de midazolam y triazolam con IP y delavirdina; aumenta niveles de alprazolam y clonazepam	Toxicidad potencial de benzodiazepinas
Gamma-hidroxibutirato	Aumenta sus niveles	Toxicidad por gamma-hidroxibutirato; contraindicado con ritonavir; evitar con IP y delavirdina
Heroína	Incrementa efectos de la heroína	Evitar con ritonavir y nelfinavir
Mariguana	Tiene efectos mínimos con indinavir y nelfinavir fumada o vía oral	Significancia clínica mínima
Éxtasis (3,4metilendioximetamfetamina, MDMA)	Pueden aumentar sus niveles	Toxicidad potencial; contraindicada con ritonavir; evitarse con otros IP y delavirdine

prenavir deben reducir su dosis de rifabutina a la mitad, pero si reciben efavirenz, la dosis debe aumentarse 1.5 veces. Con los IP, particularmente el ritonavir, pueden disminuir los niveles de antimicóticos como el itraconazol. Los inductores como la rifampicina y la rifabutina aumentan el metabolismo de los IP; su con-

Cuadro 26-6. Interacciones de antirretrovirales con otros medicamentos

Agente	Interacción
Alcaloides	Aumenta riesgo de ergotismo si se usan con IP
Simvastatina, lovastatina	Aumentan sus niveles si recibe IP o delavirdina
Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital	Aumento del metabolismo de IP
Alprazolam, midazolam, triazolam	Sedación prolongada, depresión respiratoria con uso de IP
Hierba de San Juan, ajo	Disminución de niveles de IP
Jugo de uvas	Aumento de niveles de IP
Pimozida	Toxicidad cardíaca al usar con ritonavir
Rifampicina	Disminución de niveles de IP
Amiodarona, propafenona, bepridil, quinidina, flecainide	Arritmias cardíacas con uso concomitante con ritonavir
Metadona	Disminución de niveles de metadona al usarla con efavirenz o nevirapina
Sildenafil	Aumento de concentraciones del sildenafil al uso concomitante con IP

centración disminuye en plasma, su eficacia también, y aumenta la posibilidad de resistencia. Debe evitarse prescribir terfenadina, astemizol, cisaprida, ergotamina, benzodiazepinas (midazolam y triazolam) en pacientes que reciban IP. Muchas estatinas (así como itraconazol, eritromicina, diltiazem, etc.) comparten la misma ruta metabólica que los IP, por lo que pueden llevar a efectos adversos adicionales debido a que incrementan los niveles de estatinas en plasma, lo que puede ocasionar toxicidad hepática o muscular. El nelfinavir y el ritonavir reducen las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol.

La Agencia de Drogas y Alimentos de EUA ha establecido que los ARV zalcitabina, delavirdina, efavirenz e hidroxiurea presentan riesgo potencial de teratogenicidad cuando se usan en el primer trimestre de la gestación, y no se ha demostrado su seguridad en el resto del embarazo. La combinación de Estavudina[®] + Didanosina[®] asociada a otro antirretroviral debe evitarse durante el embarazo, por el riesgo de acidosis láctica y esteatosis hepática. El Amprenavir[®] debe evitarse en mujeres embarazadas y niños menores de cuatro años de edad por su elevado contenido de glicolpropileno.

ACIDOSIS LÁCTICA Y ESTEATOSIS HEPÁTICA

Posiblemente se deba a toxicidad mitocondrial. Los ITRN inhiben a la DNA polimerasa gamma, responsable de la síntesis del DNA mitocondrial, que altera el metabolismo aeróbico de carbohidratos y lípidos. El resultado es el acúmulo de piruvato, lactato y ácidos grasos que ocasionan acidosis láctica.

Está asociada al tratamiento con ITRN. Su presentación clínica es variable, incluye síntomas gastrointestinales y elevación leve de enzimas hepáticas; generalmente éste es el comportamiento de una hiperlactemia compensada crónica. Se puede agregar dolor y distensión abdominal, diarrea, anorexia, debilidad, mialgias, parestesias, disnea, taquipnea e insuficiencia respiratoria. Afortunadamente, su presentación es rara, pero cuando la acidosis láctica es grave, tiene alta mortalidad, se presenta con hepatomegalia y esteatosis, y los pacientes pueden desarrollar pancreatitis.

Tienen mayor riesgo las mujeres obesas y los pacientes con tratamiento prolongado con INTR. La asociación de estavudina y didanosina se relacionó con alta mortalidad materna por acidosis láctica.

Una brecha aniónica mayor de 16, elevación de aminotransferasas, creatinfosfoquinasa, deshidrogenasa láctica, lipasa y amilasa, así como niveles bajos de bicarbonato y alteración variable de los electrolitos séricos, son los hallazgos más frecuentes en el laboratorio. La determinación de niveles de lactato en sangre no es recomendable en forma rutinaria; en general, si el lactato está entre 2 y 5 mmol/

dL, hay que correlacionar con los síntomas; si es mayor de 5 mmol/dL, es considerado elevado, y si es mayor de 10 mmol/dL, pone en peligro la vida. El ultrasonido y la tomografía computarizada confirman crecimiento hepático con infiltración grasa, y el examen histológico muestra esteatosis microvesicular. La mortalidad en pacientes con niveles de lactato por arriba de 10 mmol/L es aproximadamente de 80%.

El tratamiento es de soporte; suspender el ITRN puede revertir los efectos indeseables en algunos pacientes. En casos graves se ha utilizado asistencia mecánica ventilatoria, infusión de bicarbonato y hemodiálisis. Se ha administrado tiamina y riboflavina, también vitamina C, antioxidantes y L-carnitina, para evitar mayor disfunción celular.

PANCREATITIS

Además de la acidosis láctica, la pancreatitis es otra complicación potencialmente fatal, quizá causada por toxicidad mitocondrial. No se puede distinguir de la pancreatitis causada por otras etiologías. Es causada sobre todo por didanosina y ocasionalmente por estavudina, lamivudina y zalcitabina. La combinación de estavudina, didanosina e hidroxiurea confiere un riesgo particularmente alto de pancreatitis. El consumo de alcohol y el tratamiento con pentamidina también son factores de riesgo. La terapia ARV debe suspenderse inmediatamente. El tratamiento es el mismo que el usado para pancreatitis por otras etiologías. Los síntomas y los cambios de laboratorio suelen resolverse rápidamente.

HEPATOTOXICIDAD

Ocurre en 2 a 18% de los pacientes con TAVAA, independientemente de la clase de fármacos usados. Usualmente es asintomática, de severidad variable, y puede resolverse sin interrupción del tratamiento. Tienen más riesgo de presentarla los pacientes con enfermedad hepática previa (por virus B, C, alcohol u otros hepatotóxicos).

Generalmente hay elevación de aminotransferasas y gamma-glutamyltranspeptidasa de tres a cinco veces el valor normal. Las reacciones de hepatotoxicidad ocurren en diferentes tiempos para diferentes clases de fármacos: los análogos de nucleósidos producen esteatosis hepática probablemente por toxicidad mitocondrial, y usualmente ocurre posterior a seis meses de tratamiento. Los ITRNN suelen causar reacción de hipersensibilidad en las primeras 12 semanas.

Los IP pueden producir hepatotoxicidad en cualquier etapa durante el curso del tratamiento.

De los ITRNN, la nevirapina tiene el mayor riesgo de causar hepatitis grave en las primeras 12 semanas de su inicio. Tienen más riesgo las mujeres y los pacientes con hepatitis crónica por virus B o C. Hay reportes en la literatura de hepatitis fulminante. Una posible causa es el síndrome de reconstitución inmune durante TAVAA, al aumentar la actividad citolítica contra los virus de la hepatitis. De los IP, es más frecuente con el ritonavir y con ritonavir/saquinavir.

La infección por virus de la hepatitis C (VHC) se presenta hasta en una tercera parte de los pacientes con VIH. Los pacientes con coinfección VIH/VHC pueden presentar enfermedad hepática tempranamente, con progresión a cirrosis e incluso a carcinoma hepatocelular.

HIPERGLUCEMIA

Se asocia más con todos los IP (3 a 17% de los pacientes), en especial cuando el tratamiento es crónico. El mecanismo es probablemente un deterioro en el transporte de glucosa e influencia en la fosforilación intracelular de la glucosa relacionados con el tratamiento. Se cree que presentan resistencia a la insulina, deficiencia de insulina relativa y alteración a nivel hepático. En algunos casos se resuelve al suspender el medicamento, pero no hay seguridad de reversibilidad en todos ellos. En los que continúan el tratamiento deberá valorarse inicio de hipoglucemiantes o insulina. Sólo se suspendería en forma definitiva en casos de diabetes grave. En su seguimiento se recomienda determinar glucemia en ayunas cada tres o cuatro meses. Todavía no hay datos concluyentes, pero cambiar a un régimen con ITRNN podría revertir la resistencia a la insulina.

ALTERACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO

Tanto el VIH como los ARV se han asociado con anormalidades en la distribución del tejido adiposo. Se presenta en 25 a 75% de los pacientes. El tejido adiposo periférico sufre atrofia y se observa en cara, glúteos y extremidades (más frecuente con los ITRN, especialmente estavudina); además, se presenta acúmulo anormal de grasa (hiperadiposidad) a nivel central (en regiones dorsocervical, tórax anterior, mamas y abdomen). Clínicamente, estos pacientes podrían parecer obesos; sin embargo, su porcentaje de grasa corporal es normal o bajo, aunque ésta está mal distribuida, y el índice de masa corporal no es elevado. Es más

común en los pacientes que reciben IP. La lipoatrofia permite ver los trayectos venosos en brazos y piernas, y la pérdida de grasa subcutánea puede ser tan importante que se confunda con el desgaste asociado al VIH. Se presenta más frecuentemente al combinar INTR e IP. La alteración de su imagen corporal reduce de forma significativa su calidad de vida y su capacidad de relación; además, implica una menor adherencia al tratamiento.

El tratamiento incluye: ejercicio y dieta, en algunos casos esteroides anabólicos, hormona de crecimiento subcutánea en las zonas de adiposidad, y liposucción. Para el tratamiento de la lipoatrofia facial se ha probado la inyección local de ácido poli-L-láctico y el uso de grasa autóloga.

SÍNDROME DE LIPODISTROFIA

Del síndrome de lipodistrofia se conoce muy poco. Se ha estimado su prevalencia entre 30 y 50%. Su origen parece ser multifactorial. Es una condición compleja que incluye pérdida de grasa subcutánea generalizada o limitada a zonas específicas del cuerpo, redistribución anormal de la grasa en otras zonas, principalmente adiposidad central, acompañada de alteraciones metabólicas: dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus y acidosis láctica (cuadro 26-2).

Son factores de riesgo para lipodistrofia la hipertrigliceridemia y los niveles elevados de péptido C. El diagnóstico debe incluir documentación radiológica de la distribución anormal de la grasa mediante tomografía computarizada, resonancia magnética y medición de la absorción de energía dual mediante rayos X. No hay un tratamiento efectivo, ya que suspender o cambiar el fármaco no trae cambios sustanciales.

HIPERLIPIDEMIA

Con los nuevos regímenes se ha reportado un aumento del colesterol total (CT), de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de los triglicéridos (TG). Se asocia con todos los IP. Se desconoce el mecanismo patogénico, y sus consecuencias respecto al aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares y pancreatitis son un tanto inciertas. Niveles elevados de TG son un factor predictivo para desarrollar complicaciones asociadas, como la lipoatrofia. Su tratamiento incluye retardar el inicio de los ARV, evitar el uso de IP como tratamiento de primera elección y evitar el uso concomitante con ITRN (particularmente estavudina y didanosina). Sustituir el IP por ITRN o ITRNN reduce los niveles de CT y eleva los de

lipoproteínas de alta densidad. El atazanavir y el fosamprenavir podrían ser otra alternativa. En casos graves se ha probado agregar estatinas con cuidado, ya que algunas interaccionan con los IP.

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO ÓSEO

Osteonecrosis

Tiene un mecanismo desconocido. No se asocia con ningún régimen de tratamiento específico, pero parece ser más frecuente cuando recibe IP, y aumenta el riesgo de necrosis avascular cuando el paciente recibe corticoides, existe abuso de alcohol, presencia de hemoglobinopatías, hiperlipidemia y estados hipercoagulables. El sitio más común de necrosis es la cabeza femoral y el menos frecuente, la humeral. Inicialmente, los pacientes se quejan de dolor con aumento de la sobrecarga sobre las articulaciones afectadas, con empeoramiento de los síntomas en días o semanas. Las etapas iniciales pueden ser asintomáticas, pero van seguidas de dolor óseo severo y reducción de la motilidad. La necrosis de la cabeza femoral produce dolor de la cadera o ingle y puede irradiar a la rodilla. El diagnóstico se realiza mediante tomografía computarizada y estudio de imagen por resonancia magnética. No hay tratamiento médico específico; la cirugía puede ser necesaria con reemplazo con material protésico.

Osteopenia y osteoporosis

Se presenta disminución en la densidad mineral ósea al disminuir la actividad de los osteoblastos y aumentar la actividad osteoclástica. Se asocian al tratamiento con IP. El diagnóstico se realiza mediante la determinación de densidad ósea por la medición de absorción de rayos X en pacientes sintomáticos. No hay datos suficientes, pero se recomienda valorar terapia con calcio, vitamina D y ejercicio, y en casos de fracturas podría iniciarse tratamiento con bifosfonatos, raloxifeno o calcitonina, y reemplazo hormonal con estrógenos en algunas pacientes posmenopáusicas.

RASH

Es más común con ITRNN, en especial nevirapina. Generalmente tiene una presentación leve o moderada y ocurre casi siempre en las primeras seis semanas de inicio del tratamiento. Hay casos graves (Stevens-Johnson y necrosis epidérmica

tóxica) en los que se debe suspender en forma definitiva el medicamento y no se recomienda iniciar otro ITRNN. Actualmente no se recomienda tratamiento profiláctico con esteroides o antihistamínicos, ya que no han reportado beneficio.

Con los ITRN, especialmente abacavir, se puede presentar una reacción por hipersensibilidad, pigmentación mucocutánea y de las uñas, cambios en el cabello, vasculitis y erupciones morbiliformes. Si se suspende a tiempo el abacavir, la reacción por hipersensibilidad es completamente reversible en días. Si no se diagnostica oportunamente, puede ser fatal.

Con los IP también se presentan reacciones por hipersensibilidad, urticaria, erupciones morbiliformes de menor frecuencia. El amprenavir, derivado sulfonamida, debe utilizarse con precaución en pacientes alérgicos a las sulfas, por la posibilidad de reacción cruzada.

AFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

En más de 40% de los pacientes en tratamiento con EFV se presentan efectos adversos del sistema nervioso central (SNC), como mareos, insomnio y pesadillas; también pueden ocurrir cambios de humor, depresión y despersonalización. Éstos se observan principalmente durante los primeros días y semanas del tratamiento. La suspensión del tratamiento se vuelve necesaria sólo en 3% de los pacientes. El lorazepam puede disminuir estos efectos adversos, el haloperidol se puede usar para los ataques de pánico y las pesadillas. Hay que informar a los pacientes acerca de la naturaleza de los síntomas, y usualmente la resolución de éstos es en poco tiempo. Rara vez se observan con otros ITRNN.

Polineuropatía

La infección por VIH se asocia con varias formas de polineuropatía periférica; la más frecuente es de tipo distal y simétrica. Se produce como consecuencia de una activación anormal de los macrófagos asociada con la infección y por la acción de algunas citocinas. Conforme avanza la inmunodepresión, la polineuropatía va en aumento, es decir, su presentación es crónica y progresiva. La polineuropatía de origen tóxico no se puede diferenciar clínicamente de la asociada con el VIH; se manifiesta con entumecimiento, sensación de quemazón, parestesias y, en casos graves, debilidad distal. Hay pérdida de la sensibilidad termoalgésica con distribución en guante y calcetín, y disminución de reflejos osteotendinosos. Se produce degeneración axonal distal, y su instalación es rápida y aguda, lo que hace la diferencia con la neuropatía asociada con el VIH. Se presenta fundamen-

talmente con la zidovudina y el ddC, y también con el etambutol. Algunos factores de riesgo adicionales para polineuropatía, como deficiencia de vitamina B₁₂, abuso de alcohol, diabetes mellitus o tratamientos con otros fármacos neurotóxicos (p. ej., izoniacida), se deben investigar de manera apropiada. La polineuropatía periférica (PP) es causada principalmente por los análogos de nucleósido: zalcitabina, didanosina y estavudina. Los síntomas frecuentemente mejoran en los primeros dos meses posteriores a suspender el medicamento responsable, pero pueden incrementar su intensidad inicialmente y no siempre son reversibles por completo. El tratamiento es difícil y ninguno es específico. Aparte del tratamiento sintomático, se han probado métodos alternos, como la acupuntura y la estimulación nerviosa transcutánea, con éxito variable. El papel del factor de crecimiento neuronal recombinante humano está por definirse.

CARDIOVASCULARES

De la toxicidad a largo plazo, la cardiovascular se presenta cada vez con más frecuencia. Las más comunes son: cardiomiopatía dilatada, miocarditis, pericarditis, endocarditis, hipertensión pulmonar, cardiotoxicidad por fármacos y enfermedad arterial coronaria y periférica. Las complicaciones cardíacas ocupan el cuarto lugar de frecuencia en casos de reacciones graves que ponen en peligro la vida, en pacientes con sida. La posibilidad de presentar un infarto agudo al miocardio (IAM) aumenta 26% cada año durante los primeros cuatro a seis años de tratamiento con TAVAA. Los factores que se asociaron con cardiopatía isquémica son edad avanzada, tabaquismo, enfermedad cardiovascular previa, sexo masculino, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y diabetes, similar a lo observado en la población general. Se cree que la razón de este aumento en el riesgo de IAM se debe al efecto proinflamatorio a nivel del endotelio ocasionado por la infección del VIH, y por disfunción endotelial ocasionada por los ARV, independientemente de su efecto sobre la presión arterial y sobre los lípidos.

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

Entre 5 y 10% de los pacientes que reciben zidovudina desarrollan anemia. Menos frecuentemente ocurre neutropenia. Los pacientes más comúnmente afectados son aquellos con infección avanzada por VIH y mielosupresión preexistente, en quimioterapia o con medicación con otros fármacos mielotóxicos. En casos de anemia severa se debe suspender la zidovudina; es raro que se requieran trans-

fusiones sanguíneas. El tratamiento con eritropoyetina o factor estimulante de colonias de granulocitos es una posibilidad.

La anemia se observa con menor frecuencia durante el tratamiento con estavudina, lamivudina y abacavir; puede ocurrir leucopenia con indinavir, abacavir o tenofovir.

Aumento en las hemorragias en pacientes hemofílicos

Los episodios de hemorragias espontáneas podrían ser más frecuentes al utilizar IP en pacientes con hemofilia A y B; generalmente no son graves y su causa se desconoce. En algunos casos puede considerarse tratamiento con factores de la coagulación, para poder continuar su régimen.

Alteraciones renales

Los problemas renales ocurren particularmente en tratamientos con indinavir y son causados por cristales de indinavir, los cuales pueden encontrarse en la orina de 20% de los pacientes. Aproximadamente 10% de los pacientes desarrollan nefrolitiasis no visible en la radiografía acompañada de cólicos renales. La falla renal es rara. El cuadro clínico es igual a cualquier cólico renoureteral agudo. Otros fármacos que pueden causar nefrolitiasis, como antiinflamatorios no esteroideos, quinolonas, ampicilina, foscarnet, aciclovir, sulfonamidas y alopurinol, se deben utilizar con precaución en combinación con indinavir.

CONCLUSIONES

La terapia con ARV por tiempo prolongado ha dado lugar a complicaciones crónicas. La causa de muchas es multifactorial; no es claro aún si los ARV son los responsables directos, pues influyen también las interacciones huésped-virus, el estadio de la enfermedad, el tipo de ARV, la predisposición genética, la edad, las condiciones comórbidas y el estado nutricional, entre otras. En algunos casos, la toxicidad puede ser grave y fatal, en otros el pronóstico es aún incierto. Lo cierto es que la toxicidad por medicamentos limita la adherencia al tratamiento y puede favorecer aparición de resistencia. Deben evaluarse la frecuencia, la duración, la gravedad y la reversibilidad de los efectos adversos respecto al beneficio del agente ARV. En la actualidad existe una actitud más conservadora para iniciar ARV, y se están reevaluando las estrategias de tratamiento a largo plazo.

REFERENCIAS

1. **Bisson G, Gross R, Miller V, Weller I, Walker A:** *Representando al Writing Group:* Monitoring of long-term toxicities of HIV treatments: an international perspective. *AIDS* 2003;17:2407-2417.
2. **Bonacini M, Puoti M:** Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection. Diagnosis, natural history, metaanalysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Arch Intern Med* 2000;160:3365-3373.
3. **Boyle BA:** Issues in antiretroviral toxicity. *AIDS Read* 2003;13:459,463-464, 468-469, 479.
4. **Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA:** Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-710.
5. **Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard et al.:** Antiretroviral therapy in adults: Updated recommendations of the International AIDS Society–USA Panel [Consensus Statement]. *JAMA* 2000;283:381-390.
6. **Carr A:** HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis* 2000;30 (suppl. 2):S135-S142.
7. **Carr A, Cooper D:** Adverse effects of antiretroviral therapy. *The Lancet* 2000;356:1423-1430.
8. **Carr A:** Toxicity of antiretroviral therapy and implications for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:624-634.
9. **Currier J, Carpenter C, Daar E, Kotler D, Wanke C:** Identifying and managing morphologic complications of HIV and HAART. *AIDS Read* 2002;12:114-125.
10. **Dalakas MC:** Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *J Peripheral Nervous System* 2001;6:14.
11. **Dieterich D:** Managing antiretroviral-associated liver disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34(suppl. 1):S34-S39.
12. **Faragon J, Piliero P:** Drug interactions associated with HAART: Focus on treatments for addiction and recreational drugs. *AIDS Read* 2003;13:433-450.
13. **Faragon J, Lesar T:** Drug therapy update on prescribing errors with HAART. *AIDS Read* 2003;13:268-278.
14. **Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H et al.:** For the Swiss HIV Cohort Study* Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *The Lancet* 2001;358:1322-1327.
15. **Flexner C:** Drug therapy: HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;38:1281-1292.
16. **Gregory L, Richard E, Richard D:** Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:81-87.
17. **Hadigan C, Meigs J, Corcoran C et al.:** Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001;32:130-139.
18. **Kilby D:** Conference Report. Metabolic complications of antiretroviral therapy: Report from the 9th European AIDS Conference, 2003; Varsovia, Polonia. *Medscape HIV/AIDS* 9(2), 2003. En: www.Medscape.com
19. **Laurence J:** Emerging manifestations of HIV/AIDS: Is it the virus or the antiviral therapy? *AIDS Read* 2001;11:64-65.
20. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by and Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the Use of

- Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2003. Department of Health and Human Services. En: <http://AIDSinfo.nih.gov>.
21. **Piscitelli SC, Pharm D, Gallicano KD:** Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001;344:984-996.
 22. **Powderly WG:** Long-term exposure to lifelong therapies. *JAIDS* 2002;29(suppl. 1): S28-S40.
 23. **Powderly WG:** Sorting through confusing messages: The art of HAART. *JAIDS* 2002;31 (suppl. 1):S3-S9.
 24. **Press N, Tyndall MW, Wood E, Hogg ES, Montaner JS:** Virologic and immunologic response, clinical progression, and highly active antiretroviral therapy adherence. *JAIDS* 2002;31 (suppl. 1):S112-S117.
 25. **Reiss P:** How bad is HAART for the HEART? *AIDS* 2003;17:2529-2531.
 26. **Reisler RB, Han C, Burman WJ, Tedaldi EM, Neaton JD:** Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:379-386.
 27. **Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dubé MP et al.:** Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAIDS* 2002;31:257-275.
 28. **Spengler U, Lichterfeld M, Rockstroh JK:** Antiretroviral drug toxicity – a challenge for the hepatologist? *J Hepatology* 2002;36:283-294.
 29. **Tantisiriwat W, William G, Powderly WG:** Prophylaxis and treatment of opportunistic infection in patients on HAART. *AIDS Read* 1999;9:122-130.
 30. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349: 1993-2003.
 31. **Ward HA, Russo GG, Shrum J:** Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:284-293.
 32. **Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CJ, Cooper DA, Fischl MA et al.:** Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002. Update recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002;288:222-235.

Sección IV

Envenenamientos

Plantas tóxicas

Abigail Aguilar Contreras

El problema de la intoxicación por ingesta de plantas es común en la población mexicana, tanto en áreas rurales como urbanas. Las variedades de especies que se encuentran principalmente en el ámbito doméstico, como son las plantas ornamentales, medicinales e incluso comestibles, en cierto momento pueden ser tóxicas. Por ello, aquí se hablará de las plantas más conocidas y cercanas en la vida diaria, y que se presentan como tóxicas por diversos factores.

El presente capítulo contiene el nombre popular de la planta, el nombre científico, la familia botánica a la que pertenece, las características morfológicas generales, la parte tóxica y la sintomatología.

ADELFA, DELFA, ROSA DELFA, ROSA LAUREL

Nerium oleander L

Planta ornamental perteneciente a la familia *Apocynaceae*.

Es un arbusto de color café de hojas rígidas verde-grisáceo, abundantes flores vistosas de color blanco, rosa fuerte y rojo. Es cultivada y se encuentra como adorno en las banquetas de las calles de las poblaciones; el color de sus flores es llamativo.

Las partes tóxicas de la adelfa son las hojas, las flores y el látex (en este caso, es el líquido transparente que se observa al cortar las hojas). Las sustancias tóxicas que contiene son glucósidos cardiotónicos semejantes a la digitalina.

Cuando es ingerida alguna de las partes de la planta, los síntomas de intoxicación son: náuseas, vómito, cólicos, convulsiones y muerte.

Las intoxicaciones más frecuentes se presentan en los niños.

ANÍS ESTRELLA

Illicium verum Hook

Planta medicinal perteneciente a la familia *Magnoliaceae*.

Es un árbol de 10 a 15 m de altura de hojas alternas, aromáticas; flores amarillas y moradas; fruto cuya forma asemeja una estrella de color café oscuro con semillas lustrosas. Esta planta no crece en el territorio nacional, es importada por la demanda de consumo que existe entre la población.

La medicina tradicional popular la recomienda para quitar los cólicos de los bebés y de los niños menores de tres años de edad. Sin embargo, se han presentado casos de intoxicados con la infusión o decocción del fruto de anís estrella, que presentan convulsiones y llegan hasta la muerte.

Las intoxicaciones se deben a que existen varias especies de *Illicium* venenosas y vienen revueltas a tal grado que no se distinguen, por el gran parecido que existe entre ellas.

CALADÚ, CAPOTE DE PAPAGAYO, CAPOTILLO

Caladium bicolor (Ait) Vent

Planta ornamental perteneciente a la familia *Araceae*.

Es una planta de hojas grandes cuyo haz presenta manchas rojas, amarillas o blancas. Es apreciada por su belleza y se cultiva en las casas.

La parte tóxica son las hojas, y la toxicidad comienza con una sensación de quemazón en la boca, la garganta y el tracto digestivo. Si la toxicidad es grande, la gente puede morir por asfixia.

CODO DE FRAILE, YOYOTE

Thevetia peruviana (Pers) Merr

Planta perteneciente a la familia *Apocynaceae*.

Es un árbol de 4 a 8 m de altura, que presenta látex (jugo lechoso); ramas abundantes; tallo de corteza grisácea; hojas alternas con aspecto linear y brillante de

10 a 14 cm de longitud; flores amarillas en forma de campana con los pétalos no unidos; fruto duro de forma parecida a un codo humano; semillas blanquecinas que sólo se observan cuando se abre el fruto a fuerza de martillazos.

La parte tóxica de la planta es la semilla, que contiene heterósidos. Cuando se ingiere la semilla entera o una parte de ella, los síntomas son: diarrea abundante, vómito, alteraciones cardíacas y muerte.

Esta planta tuvo un mal uso en los últimos años del siglo XX y los primeros del XXI: las mujeres comenzaron a ingerirla para adelgazar, lo que dio como resultado intoxicaciones graves y en algunos casos hasta la muerte.

Los frutos del codo de fraile se utilizan tradicionalmente como cascabeles; los danzantes se los colocan en las piernas, en hileras, para bailar en las fiestas patronales.

COLORÍN

Erythrina americana Mill

Árbol ornamental perteneciente a la familia *Leguminosae*.

Este árbol mide hasta 10 m de altura, su tronco es ancho y de color amarillento; tiene hojas alternas y las flores son rojas en forma de espada. La parte tóxica es la semilla, que se caracteriza por ser un frijol de color rojo. Las sustancias tóxicas, que se concentran en dichas semillas, son principalmente alcaloides, destacándose las denominadas eritrina y erisotiovina. Los síntomas, al ser ingeridas las semillas, son hipotensión arterial y parálisis respiratoria.

EPAZOTE

Chenopodium ambrosioides L

Planta perteneciente a la familia *Chenopodiaceae*.

Es una hierba de 30 cm a 1 m de altura, y se la cultiva en los hogares. Es una planta comestible y medicinal.

La toxicidad se debe a la sustancia que contiene, llamada ascaridol, la cual se vende en los mercados en forma de aceite; el uso de éste trae como consecuencia la irritación del tubo digestivo, vómito y trastornos visuales. Ingerido por niños, puede llevar hasta la muerte.

HIEDRA

Hedera helix L

Planta ornamental perteneciente a la familia *Araliaceae*.

Es un arbusto trepador, perenne, con hojas en forma de riñón y frutos globosos de color negro. La planta generalmente se encuentra tapizando las paredes de las casas.

Las partes tóxicas son los frutos que contienen un glucósido y ácido hederotánico. Los síntomas que se presentan al ingerirlos son dificultad al respirar, vómito y diarrea.

HUELE DE NOCHE

Cestrum nocturnum L

Planta ornamental perteneciente a la familia *Solanaceae*.

Es un arbusto de 4 m de altura de hojas alternas y flores amarilloverdosas, apreciada por la fragancia de sus flores que despiden en la noche.

Las partes tóxicas de la plantas son los frutos y las hojas; su toxicidad se debe a los alcaloides que contiene, entre ellos la parquina, y un glucósido llamado parquinósido. Los síntomas son alucinaciones, taquicardia y parálisis de las extremidades.

MANZANITA DEL AMOR

Solanum pseudocapsicum L

Planta ornamental perteneciente a la familia *Solanaceae*.

Es una hierba de 60 cm a 1 m de altura, y generalmente se cultiva en macetas que adornan los patios de las casas por sus frutos pequeños y vistosos, parecidos a los jitomates.

Las partes tóxicas de la planta son los frutos, que contienen alcaloides; los síntomas que se presentan cuando se ingieren son de tipo neurológico, cardiológico y crisis convulsivas que pueden llevar hasta la muerte.

NOCHEBUENA

Euphorbia pulcherrima Willd

Planta ornamental perteneciente a la familia *Euphorbiaceae*.

Es un arbusto de 2.5 a 3.5 m de altura; tiene un tallo cuyas ramas y hojas contienen un jugo lechoso llamado látex, y sus flores están rodeadas de brácteas de co-

lor rojo. Esta planta se encuentra en los jardines de las casas o en las banquetas, y su época de floración es principalmente diciembre.

La parte tóxica de la planta es el látex, que produce estomatitis cuando es ingerido por accidente.

PIRACANTO

***Pyracantha koidzumii* Rehd**

Planta ornamental perteneciente a la familia *Rosaceae*.

Arbusto de 1 a 4 m de altura, de ramas espinosas, flor blanca y fruto rojo semejante a una manzana minúscula. Esta planta se encuentra cultivada en los jardines, formando setos.

La parte tóxica de la planta es el fruto inmaduro o verde, que al ser ingerido y tener contacto con la saliva, produce ácido cianhídrico, el cual puede causar la muerte en los niños.

TOLOACHE

***Datura stramonium* L**

Planta silvestre perteneciente a la familia *Solanaceae*.

Es una hierba de 75 cm a 1 m de altura, de tallos gruesos y flores de forma de campana invertida de color blanco; crece en terrenos baldíos o solares.

La parte tóxica de la planta son las semillas, y los síntomas que se presentan son alucinaciones. En general, todas las especies del género *Datura* contienen escopolamina, atropina y hiosciamina.

REFERENCIAS

1. **Aguilar CA, Zolla C:** *Plantas tóxicas de México*. Publicación del Instituto Mexicano del Seguro Social, 1982.

Animales ponzoñosos

José María Blasco y González

ALACRANES

Se conocen 650 especies de alacranes en el mundo. En América se les encuentra desde el sudoeste canadiense hasta la lejana Patagonia. En México existen más de 160 especies cuyo hábitat son las zonas desérticas, semidesérticas y tropicales. En este país se han registrado los más altos índices de morbilidad y mortalidad causados por alacranismo en todo el mundo. Se considera que 30% del territorio nacional es una zona endémica alacranógena. Las especies de alacranes más venenosas y mortíferas en México se localizan en las regiones litorales del océano Pacífico, en la cuenca del río Balsas y en algunos estados del centro. Los estados más afectados son Colima, Nayarit, Guerrero, Morelos, Puebla, Jalisco, Michoacán, Zacatecas, Guanajuato, Oaxaca, Estado de México, Sonora, Sinaloa y Durango.

El alacrán ronda de noche, es muy resistente al ayuno prolongado y tiene la capacidad de conservar el agua corporal en su esqueleto quitinoso. Sus madrigueras en el desierto son profundas, mientras que en otros lares viven los alacranes en grietas naturales, debajo de las piedras y en pilas de leña o en el rastrojo. La mayoría de los casos de picadura de alacrán ocurren dentro del hogar, sobre todo en las recámaras y durante la noche; la picadura es más común en las extremidades superiores o inferiores. La gravedad del envenenamiento depende de la dosis inyectada, la edad y el tamaño del alacrán, la temporada del año y el tamaño de la víctima. La picadura de alacrán es más dañina en tierra caliente y en el tiempo de estío (de abril a julio). La mortalidad varía de 0.02 a 0.5% y predomina en los niños menores de 10 años de edad que son picados.

El veneno del alacrán se absorbe con gran rapidez; contiene hialuronidasa (que favorece su difusión en los tejidos), 5-hidroxitriptamina (que provoca reacciones locales de dolor y edema) y fosfolipasas (que producen daño de la membrana celular y bloquean los canales de flujo iónico en las células). El veneno favorece la liberación de acetilcolina y catecolaminas a nivel presináptico de terminaciones musculares y neuronas autónomas ganglionares. Por acción de la acetilcolina se producen nistagmo, fasciculaciones y contracciones musculares, incluso la contractura diafragmática que favorece falla respiratoria. Con la picadura del alacrán no hay liberación de mediadores de inflamación. En el sitio del inóculo, el veneno actúa en los receptores de dolor y causa parestesias, irrita los nervios glossofaríngeo y vago, por lo que el paciente tiene la sensación de cuerpo extraño en faringe y disartria.

Algunos alacranes poseen el veneno más dañino y letal para los animales y el hombre. La neurotoxina del alacrán norteco tiene un potente efecto bloqueador del impulso nervioso en la placa neuromuscular de los mamíferos, mientras que la picadura del alacrán del Golfo de México suele ser inocua, si acaso produce edema y dolor regionales. Los alacranes “güeros” del género *Centruroides* son de alta peligrosidad por su veneno. El *Centruroides noxious* o alacrán nayarita es uno de los más peligrosos de México; se le encuentra en Nayarit, Jalisco y Sinaloa. El *Centruroides suffusus* es el alacrán típico de Durango, aunque también se le encuentra en Zacatecas y Sinaloa. El *Centruroides sculpturatus* es el alacrán de Arizona y Sonora, y su picadura es letal. El *Centruroides limpidus tecomanus* predomina en Colima.

Manifestaciones clínicas

Dolor intenso inmediato en el sitio del inóculo, acompañado de parestesias, edema y enrojecimiento locales. De 5 a 30 min después de la picadura puede haber distensión abdominal, parestesias y fasciculaciones generalizadas, datos de hipersecreción (sialorrea, lagrimeo, diaforesis), estornudos incoercibles, prurito nasal y faríngeo, parálisis del paladar blando y odinofagia, visión borrosa y fotofobia, náuseas y vómito, dificultad para la micción, inquietud, ataxia a la marcha, hipertensión arterial, taquicardia, disnea y edema pulmonar agudo. En los casos graves se presenta coma y convulsiones (por encefalopatía hipertensiva). La muerte puede ocurrir de seis a ocho horas después de la picadura de alacrán.

Tratamiento

Hay que limitar la absorción del veneno aplicando hielo localmente y una banda de constricción linfática y venosa proximal al sitio de la picadura; esta banda se debe aflojar por 1 min cada 10 min. No sirve hacer succión, pues la cantidad ino-

culada es poca y su absorción es rápida. Para el dolor y parestesias se usan analgésicos convencionales como el acetaminofén o la dipirona; no se recomiendan analgésicos opiáceos, pues potencian el efecto de la toxina. Si el dolor persistiera por más de 90 min después del analgésico, se deberá aplicar una o más dosis de inmunoglobulina antialacrán. Es necesaria la profilaxis contra el tétanos. El paciente con manifestaciones leves debe mantenerse en observación por 12 a 24 h.

Como parte del tratamiento está el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda y la corrección del desequilibrio hidroelectrolítico para evitar hipovolemia (debido al estado hipersecretor). La neuroexcitación se controla con diacepam 5 a 10 mg, vía intravenosa, en adultos. Para el manejo de síntomas cardiovasculares (hipertensión arterial, arritmias, insuficiencia cardíaca) se han sugerido algunos fármacos, como captopril (de 25 a 50 mg al día, vía oral), nifedipina (de 10 a 20 mg cada 8 a 12 h, vía oral), nitroprusiato de sodio (de 0.5 a 1.0 mg/kg/min, por venoclisis hasta lograr respuesta) o propranolol (de 40 a 320 mg/día, vía oral, o bien, bolo intravenoso lento a pasar 1 mg cada 5 min, sin exceder los 5 mg). Las arritmias suelen ceder en horas (salvo la taquicardia ventricular). Para el manejo de edema pulmonar, los inotrópicos son poco efectivos, y es más útil el empleo de diuréticos de asa.

El único tratamiento efectivo para el envenenamiento causado por alacrán es la administración de **suero antialacrán** con inmunoglobulinas neutralizantes de baja antigenicidad. Las reacciones adversas que se han observado por sueros heterólogos (como enfermedad del suero y reacciones anafilácticas) son causadas por la albúmina equina. Las nuevas generaciones del suero antialacrán se han despojado de la albúmina entera y sólo utilizan fracciones de inmunoglobulinas equinas antialacrán, con lo que disminuye la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad. Puede ser aplicado durante el embarazo.

La dosis del suero antialacrán dependerá de la gravedad del cuadro. Generalmente, una sola dosis (un frasco = 5 mL) puede aminorar el cuadro, pero se puede repetir la dosis cada 30 a 60 min hasta obtener mejoría (como máximo, cuatro dosis). El suero viene liofilizado para diluirse en 5 mL de solución inyectable; después se administra como infusión en 50 a 100 mL de solución salina, a pasar en 30 min a goteo lento inicialmente, y si no hay reacción, se aumenta la velocidad de la venoclisis. El suero no previene las alteraciones cardiovasculares, sino que limita la sobreestimulación del sistema nervioso autónomo. El paciente se da de alta una vez que las fasciculaciones linguales hayan desaparecido.

ARÁCNIDOS

Cerca de 30 000 especies de arañas son venenosas. Algunas nunca afectan al hombre dadas sus dimensiones, la escasa cantidad de veneno que inyectan y la

fragilidad de sus dientes. Únicamente 50 especies pueden penetrar la piel y causar envenenamiento en el hombre. En México son dos los principales géneros de arañas venenosas: *Latrodectus* y *Loxosceles*. Algunas tarántulas originan efectos locales y rara vez daño sistémico.

Latrodectus mactans

Se le conoce como viuda negra, capulina, araña del lino o araña rastrojera. Su cuerpo negro semeja al fruto del capulín y tiene una mancha rojo-naranja (como reloj de arena) en la parte ventral del abdomen. Esta araña es cosmopolita: está tanto en regiones cálidas, templadas o frías como en las húmedas y secas, tanto en el campo como en la ciudad. Se le encuentra en toda la República Mexicana, desde el nivel del mar hasta alturas de 3 500 m. Este artrópodo abunda en ciudades como Guadalajara y Aguascalientes. Habita en sitios umbrosos y frescos de los exteriores de las casas: bajo maderas, guarnecida entre plantas, en las barandas de los puentes, en baños rurales... Ocurren más mordeduras entre abril y octubre, y especialmente en manos y antebrazos del hombre.

Sólo la araña hembra es peligrosa. Su veneno es uno de los más potentes tóxicos producidos por animales. La acción primaria del veneno es neurotóxica, en las placas neuromusculares y en las sinapsis del bulbo raquídeo. Tiene como principio activo la α -latrotoxina, que produce una crisis adrenérgica al liberar importante cantidad de catecolaminas; por otro lado, depleta de acetilcolina al impedir su recaptura en las terminaciones presinápticas. Causa contracciones musculares incoercibles y fatiga muscular por depleción de estos neurotransmisores. Además, el veneno contiene hialuronidasa como factor de difusión tisular del veneno.

Manifestaciones clínicas

Sensación de piquete de alfiler seguida de dolor sordo e intenso en el sitio de la mordedura, que puede durar desde varias horas hasta tres o cuatro días; también se produce eritema macular. De 30 min a 3 h después se encuentran adenopatías y datos de hipersecreción (sialorrea, lagrimeo, diaforesis y broncorrea). Además, náuseas y vómito, cefalea, midriasis, edema periorbitario, calambres musculares intensos, fasciculaciones, temblores, retención urinaria y priapismo. La taquicardia y la hipertensión arterial son consecuencia de la depleción de acetilcolina.

De 2 a 12 h más tarde, lo más llamativo es el espasmo de varios grupos musculares, que llega a ser intolerable. El dolor y las contracciones abdominales son característicos y simulan un cuadro abdominal agudo. En una etapa más grave se encuentran datos de insuficiencia cardíaca con arritmias auriculares o ventriculares y edema agudo de pulmón, estado de choque y convulsiones que preceden

a la muerte. La sintomatología suele ser más agresiva en niños, ancianos e hipertensos. La duración del cuadro es de 6 a 24 h, pero suele haber recidivas en las siguientes 24 a 72 h. La recuperación total se considera de cinco a siete días después.

Tratamiento

Para las manifestaciones locales

Hielo en el sitio de inoculación para retardar su absorción y una banda de constricción venosa y linfática proximal (que se afloja 1 min cada 10 min). Limpieza de la herida y profilaxis antitetánica. Para el alivio del dolor: analgesia con acetaminofén solo o combinado con clorhidrato de codeína. En adultos se puede emplear morfina (1 mg) intramuscular o diacepam intravenoso.

Para las manifestaciones sistémicas

Hospitalización, reposo en cama y medidas de sostén respiratorio y circulatorio. Se recomienda el gluconato de calcio a 10%: 10 mL lentamente por vía intravenosa si hay espasmos musculares dolorosos. Como relajante muscular, el metocarbamol a 10% (10 mL IV en 5 min, y se pueden aplicar otros 10 mL en glucosada a 5%, por infusión). Los esteroides pueden ser útiles. Se administra diacepam intravenoso para las manifestaciones neurológicas, los calambres musculares y la ansiedad. Las manifestaciones cardiovasculares mejoran con captopril o propranolol; en hipertensión arterial grave se usa diazóxido 150 mg intravenoso, a goteo rápido, y se puede repetir 15 a 30 min después. Se debe añadir furosemida 20 a 40 mg IV para prevenir la retención de sodio.

El suero antiveneno antilatrodectus es muy eficaz. Se recomienda más en niños, ancianos e individuos con enfermedades concomitantes importantes. Se diluye una dosis en 50 a 100 mL de solución salina y se pasa por venoclisis en 20 a 30 min. También se puede emplear por vía intramuscular (una o dos ampulas) y repetir la dosis 1 h después, según la evolución del enfermo. Siempre se debe realizar la prueba intradérmica antes de su administración. La recuperación se inicia en las 12 a 24 h posteriores a la puntura y el tratamiento, y se completa una semana después. El índice de mortalidad por mordeduras es de 1%.

Loxosceles reclusa

Este artrópodo es conocido como araña violinista, viuda parda, reclusa café o araña homicida. La araña hembra es más peligrosa para la salud que la araña viuda negra y es la causa de 14% de muertes por efecto de la ponzoña. Sus hábitos son domésticos y nocturnos, lo que es un peligro casero para los niños. Su puntura

puede pasar inadvertida. Su cuerpo es oval, tiene una cutícula en el cefalotórax en forma de violín invertido y porta una banda oscura en el cefalotórax dorsal.

El veneno contiene hialuronidasa y fracciones proteicas con propiedades citotóxicas que provocan lesiones hísticas extensas. La enzima esfingomielinasa D es la causa de la vasculitis local con oclusión de la microcirculación y la inflamación del endotelio. Por otro lado, el veneno libera serotonina, que favorece la agregación plaquetaria y la trombosis capilar. Algunas especies producen hemólisis por efecto directo sobre la membrana del eritrocito; esto conlleva hemoglobinuria, daño renal y coagulación intravascular diseminada.

Manifestaciones clínicas

Existen dos tipos de presentación: una lesión necrótica cutánea y el síndrome hemolítico. La lesión dermonecrotica es la forma más común en México. La mordedura nocturna puede pasar inadvertida, pero a las seis u ocho horas aparece dolor punzante y persistente en el sitio de inóculo y luego se aprecia edema carminado, tumefacto y doloroso. En 48 a 72 h hay datos de isquemia local intensa, formación de vesículas y escara. En la mitad de los casos existe vasculitis con necrosis y úlceras. Esta necrosis es progresiva y puede ser tan grande (de 10 a 30 cm) que posteriormente requiera un injerto cutáneo. Puede tardar unas 3 a 10 semanas en cicatrizar y el dolor puede persistir ese tiempo, aunado a fiebre, náuseas, vómito y artralgias asociados.

En el síndrome hemolítico se encuentran anemia hemolítica e ictericia, acompañadas de trombocitopenia importante, rhabdomiolisis, hipertermia, hipotensión arterial, estado de choque y anuria. A ello sigue coagulación intravascular diseminada, insuficiencias renal y respiratoria, y puede ocurrir un desenlace fatal en 24 h. Este cuadro sistémico se observa más con el envenenamiento por *Loxosceles rufescens* (cosmopolita) y *Loxosceles laeta* (sudamericana).

Tratamiento

Hielo local y analgesia (acetaminofén). No emplear salicilatos. Debe hacerse limpieza local y manejo de la necrosis extensa. Se requiere manejo quirúrgico (de dos a tres semanas después) cuando las úlceras miden más de 2 cm y tienen bordes bien limitados; en ocasiones es necesaria la cirugía reconstructiva con injerto por amplia zona de necrosis. Prevención del tétanos y tratamiento de infección secundaria. Se emplea heparina si hay coagulopatía por consumo. La dapsona es útil para la vasculitis, aunque puede provocar alteraciones hematológicas; se administra a la brevedad para limitar la extensión de la lesión necrótica de la piel: en niños, 1 mg/kg/día y en adultos, de 25 a 50 mg, vía oral, dosis única. Se debe evi-

tar la sobredosis de dapsona, ya que favorece metahemoglobinemia. Aún está en ensayo clínico un suero antiloxosceles.

HIMENÓPTEROS

La picadura por himenópteros es frecuente: ápidos (abejas cosecheras y melíferas), véspidos (avispas) y fórmidos (hormigas arrieras y cosecheras). El veneno de estos insectos causa alta tasa de mortalidad comparada con la de otros representantes de la fauna ponzoñosa. El veneno de la abeja africana tiene efecto histamínico, neurotóxico y hemolítico según la especie. El daño depende del número de picaduras al mismo tiempo y de la hipersensibilidad del huésped. La abeja deja el aguijón arponado con la picadura, mientras que las avispas pueden picar varias veces. La gravedad del cuadro es mayor cuando el veneno se descarga en una vena superficial. Se desencadena una reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE. Las reacciones más graves ocurren cuando ha habido previa sensibilización al veneno de abejas.

Manifestaciones clínicas

Las reacciones iniciales consisten en dolor intenso, edema, eritema y prurito regionales. Las reacciones tóxicas sistémicas están dadas por componentes no antigénicos del veneno: náusea, vómito, diarrea, acúfenos, fosfenos, cefalea, somnolencia, fiebre, espasmos musculares y, en ocasiones, convulsiones. Las reacciones anafilácticas pueden evolucionar a estado de choque (vasodilatación periférica marcada + hipotensión arterial) acompañado de prurito, enrojecimiento cutáneo, urticaria, angioedema, tos seca, estridor laríngeo, broncoespasmo, disnea y cianosis. Además puede haber dolor abdominal intenso y diarrea. En los casos graves hay edema cerebral, desmielinización difusa del sistema nervioso central y periférico, y como secuela queda neuropatía periférica.

Tratamiento

Se hace la extracción del aguijón de la abeja y para ello se puede emplear una pinza de depilar; no obstante, algunos autores sugieren extraerlo con una tarjeta de plástico para evitar que las bolsas veneníferas se expriman de más con los dedos o las pinzas, y que aumente el inóculo. Después, antisepsia del sitio de la inoculación y analgésicos (acetaminofén simple o con codeína), o anestésicos locales en pomada para el dolor. A veces es necesaria la hospitalización para apoyo vital básico o avanzado y el uso de soluciones cristaloides y amins vasopresoras.

El tratamiento farmacológico suele ser necesario: la epinefrina a 1:1 000 es el fármaco de elección. Cualquier vía de administración es adecuada, aunque hay mejor resultado con la subcutánea, en dosis de 0.3 a 0.5 mL (niños = 0.01 mL/kg; máximo: 0.3 mL). Se puede aplicar una segunda dosis si fuera necesaria, de 15 a 20 min después. Se debe tener cuidado en personas mayores de 40 años de edad, en embarazo, coronariopatía y por el uso de betabloqueadores. En estado de choque grave o paro respiratorio, solución inyectable de epinefrina a 1:10 000 para administrar 1 a 5 mL por vía intravenosa. Es recomendable tener a la mano un botiquín casero de urgencia con epinefrina para individuos alérgicos conocidos y que vivan expuestos a nuevas picaduras, como es el caso del trabajador de la industria melífera.

Los antihistamínicos son útiles: el más empleado es la difenhidramina, 25 a 50 mL, vía intravenosa; se ha encontrado que dan buenos resultados al combinarlos con bloqueadores H₂ como la cimetidina. Los esteroides evitan la recurrencia tardía y limitan el desarrollo de complicaciones en el sistema nervioso central y nefrosis.

GARRAPATAS

Las garrapatas pueden provocar envenenamiento, sobre todo en los niños. Sólo las hembras grávidas producen una neurotoxina en sus glándulas salivales; la neurotoxina bloquea la liberación presináptica de acetilcolina y afecta la conducción de axones sensitivos y motores de diámetro pequeño. Los sitios más comunes de mordedura son el conducto auditivo externo y los pliegues de flexión en extremidades.

Manifestaciones clínicas

Se inicia con anorexia, irritabilidad y diarrea. Después hay debilidad, parestesias, hiporreflexia osteotendinosa y signo de Romberg positivo. Esta fase es recuperable si se retiran todas las garrapatas de la piel. En caso contrario, la parálisis flácida bilateral y ascendente progresa y puede afectar los músculos faciales y extraoculares. La muerte ocurre por parálisis respiratoria o por broncoaspiración. El diagnóstico diferencial se hace con el síndrome de Guillain-Barré, botulismo y el envenenamiento con la tullidora (*Karwinskia humboldtiana*).

Tratamiento

Se deben remover las garrapatas para lograr la mejoría. Cabe recordar que la presencia de estos artrópodos suele ser múltiple. La parálisis respiratoria inminente

o establecida requiere apoyo vital avanzado con intubación endotraqueal y ventilación asistida. Después es necesaria la rehabilitación temprana.

SERPIENTES VENENOSAS

Estos reptiles se clasifican en varias familias entre las que sobresalen los elápidos (cobra y coral), los crotálicos (o víboras de hoyuelos, como la serpiente de cascabel, mocasín de agua, nauyaca, cuatro narices, áspid y cantil) y los hidrófidios (serpiente marina). México es uno de los países con mayor número de especies de ofidios en el mundo: solamente Australia, Indonesia, Brasil y la India lo superan en número. México cuenta con 322 especies de serpientes (que corresponden a 14% de las especies mundiales), de las cuales 159 son exclusivas del país.

Los ofidios se distribuyen a lo largo del territorio nacional. En las zonas áridas de los desiertos predomina la serpiente de cascabel, mientras que en zonas húmedas del trópico se encuentra gran diversidad de ofidios. Aproximadamente 20% se consideran especie venenosa: víboras, coralillos y serpientes de mar. No obstante, no todas las serpientes logran matar al hombre con su veneno. Existen más mordeduras en los cálidos meses del verano, pues es cuando las serpientes están más activas. De los envenenamientos, 98% son por víboras de hoyuelos y 2% por la coralillo. Hace algunas décadas, la mortalidad era de 20%, pero ahora, con el suero antiviperino y los cuidados pertinentes, la tasa ha disminuido a 0.5%.

Los venenos son mezclas complejas de potentes enzimas de bajo peso molecular que pueden actuar, según la concentración y las sustancias predominantes, como agentes necrosantes, neurotóxicos, hemotóxicos, nefrotóxicos o cardiotoxicos. Su absorción y diseminación son primordialmente linfáticas. La gravedad del envenenamiento depende de algunos factores, tanto humanos como del reptil:

1. Especie y tamaño de la serpiente.
2. Características tóxicas del veneno y cantidad inoculada.
3. Edad y talla de la víctima: existe un mayor riesgo en niños (por tener menor peso y menor volumen para soportar la dosis) y ancianos (por defensas debilitadas).
4. Sitio anatómico del inóculo: mayor gravedad en cara, nuca y tronco que en miembros inferiores.
5. Profundidad de la mordedura: si el colmillo penetró un vaso sanguíneo o un compartimento subfacial.
6. Estado de salud del individuo.

El veneno de los crotálicos (**víbora de cascabel**) tiene mayor efecto citolítico; contiene hialuronidasas, colagenasas y elastasas que disgregan el tejido conec-

tivo y causan necrosis; se produce destrucción del endotelio capilar con la consiguiente fuga del líquido al intersticio, estasis venosa y liberación de mediadores como histamina, cininas y prostaglandinas. El aumento de volumen del líquido intersticial ocasiona síndrome de compartimentos; en casos leves o moderados, el edema aumenta en uno o dos días, mientras que en los casos graves el edema puede evolucionar rápidamente en 1 h. También existe acción directa de toxinas sobre la placa neuromuscular afectando al músculo esquelético y al miocardio (bradicardia, arritmias, hipotensión arterial).

Por otro lado, sus enzimas procoagulantes y la fosfolipasa A₂ desencadenan la cascada de la coagulación al activar los factores X, V, protrombina y fibrinógeno, y también la agregación plaquetaria. La mayoría de los venenos causan trombosis de la microcirculación e hipofibrinogenemia, prolongación de los tiempos de coagulación y cuadro hemorrágico sistémico (equimosis, hemoptisis, gingivorragia). El veneno de la cobra y el de la cascabel también contienen la enzima lecitinasa, que produce lisolecitina con alto poder hemolítico. Todo lo anterior conlleva estado de choque hipovolémico, edema pulmonar agudo y hemorragias múltiples. La insuficiencia renal aguda se debe a la acción directa de las toxinas sobre las células de túbulos renales, aunado a la hipoperfusión renal por hipovolemia y la presencia de mioglobinas secundaria a la destrucción muscular.

El veneno de los elápidos (**coralillo**) es muy potente y su principal efecto es neurotóxico (parálisis muscular y respiratoria, ptosis, disfagia, diplopia); este veneno es semejante al de la serpiente de mar. La neurotoxicidad se relaciona básicamente con la fosfolipasa A y su unión con los receptores de acetilcolina. Las neurotoxinas tienen marcado tropismo sobre el sistema nervioso y producen alteraciones neuromusculares, trastornos respiratorios e hipotensión arterial. Algunos polipéptidos son los responsables de la depresión cardiovascular, mientras que las glucoproteínas de alto peso molecular dan primordialmente las reacciones anafilácticas.

Manifestaciones clínicas

La serpiente de cascabel deja las marcas profundas de los cuatro colmillos; se produce dolor inmediato e intenso, edema progresivo, eritema, equimosis y vesículas hemorrágicas. Luego se encuentra necrosis tisular e intensa vasculitis del área circundante; existe colapso capilar con extravasación de líquido al intersticio y datos de isquemia por hipoperfusión tisular. Posteriormente es común constatar la infección de las heridas por contaminación bacteriana del veneno. Sin embargo, el cuadro sistémico prepondera sobre el daño en el sitio de la mordedura a partir de dos a seis horas, según la gravedad, se presenta ansiedad, náusea, vómito, fiebre, sialorrea, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. El paciente refiere

sed intensa y disfagia. También hay fasciculaciones, parestesias y debilidad muscular, hipotensión arterial, hemólisis, fallas cardíaca, respiratoria y renal, y cuadro hemorrágico sistémico.

La serpiente coralillo tiene hábitos cavadores y sólo ataca al hombre cuando se la pisa o molesta inadvertidamente. Las manifestaciones locales son dolor leve y mínimo edema, y las huellas de los colmillos son poco visibles; la boca de la coralillo es pequeña y sus dientes son cortos, por ello sólo causa mordeduras superficiales. La aparición de signos y síntomas puede tardar 12 h: malestar general, debilidad y náusea. La ptosis palpebral es el primer signo de neurotoxicidad (parálisis bulbar) e indica mal pronóstico. Los otros datos de neurotoxicidad son oftalmoplejía, midriasis, disartria, dificultad para la deglución, sialorrea, parestesias, fasciculaciones, temblor y convulsiones. De manera progresiva, aparece parálisis muscular flácida de extremidades y de músculos respiratorios; de ahí puede sobrevenir la falla respiratoria de dos a seis horas después. El estado de choque y la muerte suelen ocurrir antes de 24 h.

Tratamiento

Primeros auxilios (antes del traslado)

Si se atiende al paciente en los primeros 5 a 15 min se intenta extraer el veneno de la víbora de cascabel. Se hace una incisión lineal (no cruzada) que sobrepase las marcas de los colmillos y de 3 a 5 mm de profundidad; se debe tener cuidado con los tendones y nervios circunvecinos. Después se hace succión enérgica e intermitente durante los siguientes 20 a 40 min con una pera de succión o una bomba de extracción por vacío (a falta de ello, succión con la boca). No se debe hacer incisión ni succión en la mordedura de la coralillo, dado que la absorción de su veneno es muy rápida. La ponzoña por vía oral es inocua para el hombre si no existe una herida bucal o caries dentales; el veneno no se absorbe en la mucosa gastrointestinal normal y se inactiva por el ácido gástrico. Cabe aclarar que la succión con la boca favorece la infección de la herida. Esta medida es importante cuando la serpiente es grande, la víctima es un niño, un anciano o una persona enferma, o bien si el hospital está a más de dos horas de distancia. No obstante, algunos autores opinan que se hace más daño (incisión + succión) a estructuras vecinas que lo que se logra recuperar del veneno, por lo que no justifican su empleo.

Otra medida es la ligadura proximal de la extremidad con una banda de constricción venosa y linfática. Con ello se intenta hacer más lento el retorno linfático y el venoso, y así retardar la difusión del tóxico. La banda se mantiene por dos horas, pero se afloja 1 min cada 10 min para evitar datos de isquemia distal. También es útil el enfriamiento discreto del área mordida. Sin embargo, la inmersión de la extremidad inoculada en agua helada puede empeorar la lesión por isquemia regional. Se debe inmovilizar la parte afectada (como en una fractura) y ponerla

en posición declive u horizontal, ya que el movimiento incrementa la absorción del veneno. Es recomendable alejarse del lugar para evitar mordeduras repetidas del reptil, y a la brevedad trasladar al enfermo a un hospital.

Hospitalización

Se requiere estrecha vigilancia del enfermo, reposo absoluto y adecuada reposición hidroelectrolítica. Si el cuadro tóxico de la cascabel es leve, se observa al paciente por 8 h y se le da de alta; se debe recomendar al paciente que regrese al hospital si presenta dolor, edema progresivo o hemorragia en la región afectada. En caso de mordedura de serpiente de coral, se le vigila por 18 a 24 h ante la falta de manifestaciones locales significativas.

En el hospital se hace limpieza de la lesión dérmica con cultivos repetidos de la misma y se da protección antitetánica. Se administra acetaminofén y codeína para el dolor. Se usan antibióticos de amplio espectro si hay infección, pero no para profilaxis. Otros fármacos que se emplean son los esteroides si hay reacción alérgica o enfermedad del suero, el gluconato de calcio a 10% para control de espasmos musculares, y los antihistamínicos (difenhidramina 50 mg IV) para urticaria y prurito. Hay que vigilar la progresión del edema regional y los pulsos periféricos de la extremidad afectada por posible síndrome de compartimentos. Se debe valorar una fasciotomía según el grado de necrosis tisular. Debe haber vigilancia estrecha para posible intubación endotraqueal y asistencia respiratoria. El paciente debe pasar a la Unidad de Cuidados Intensivos cuando haya diátesis hemorrágica, hemólisis, insuficiencia renal o cardiorrespiratoria para apoyo vital avanzado y manejo de la falla orgánica múltiple.

Suero antiviperino

La terapia específica es la aplicación prematura del suero con antitoxinas viperinas. Es un suero polivalente para crotálidos y elaborado con fragmentos de anticuerpos con el fin de disminuir las reacciones de hipersensibilidad. No obstante, es preferible el uso de suero monovalente específico cuando se conoce la naturaleza del veneno. Se debe usar en las primeras seis a ocho horas después de la mordedura, pues su utilidad es cuestionable después de 12 a 16 h. Algunos autores mencionan que si el edema y el eritema provocados por el veneno son menores de 5 cm y no hay datos sistémicos, no es necesario aplicar el suero antiviperino. Por otro lado, si la zona edematizada es mayor de 10 cm (aun sin otras manifestaciones clínicas importantes) sí se debe administrar. Si después de 4 h de la mordedura no hay síntomas, es posible que ya no se presenten.

La dosis del suero es variable según la gravedad del cuadro: habitualmente de cuatro a seis ampulas (de 40 a 60 mL) diluidas en 100 a 250 mL de solución salina, y se administran por venoclisis lentamente en 20 a 40 min. El suero no se debe infiltrar en la zona inoculada. Si la sintomatología es grave, se emplean dosis

mayores (de 10 a 40 dosis). No se debe olvidar que se ha informado que las dosis altas favorecen los episodios de la enfermedad del suero tiempo después de aplicado el suero antiveneno. La dosis para niños es la misma o aun mayor que la de adultos, en relación con la cantidad de veneno inoculada y el menor peso corporal. Hay que recordar que se requieren de 20 a 30 min para disolver bien el producto liofilizado. Este suero está indicado en mordedura por ofidios crotálicos. Cabe aclarar que actualmente ya existe en México un suero antiveneno contra la mordedura de la serpiente coralillo: de tres a cinco dosis en semejante dilución.

Antes de su administración se debe hacer la prueba intradérmica de tolerancia con 0.2 mL y esperar si hay una reacción en 30 min (tiempo que se emplea para preparar el liofilizado). Esta prueba intradérmica es positiva cuando la roncha es mayor de 10 mm de diámetro. Si hay reacción alérgica, se debe evitar la vía intravenosa, pero sí se puede utilizar la intramuscular (con actitud expectante de posibles reacciones). Ante la posibilidad de reacción anafiláctica, algunos autores recomiendan preparar al paciente, previo a la aplicación del suero, con esteroides (hidrocortisona 200 mg por cada dosis de suero antiviperino) o antihistamínicos (difenhidramina 10 mg IV), o ambos.

LAGARTOS VENENOSOS

El monstruo de Gila habita en los desiertos de Sonora y de Arizona. Su veneno contiene hialuronidasa, fosfolipasa A y calicreína, y es tan potente como el de la serpiente de cascabel. Sin embargo, este saurio no cuenta con un aparato eficaz para inyectarlo, ya que sus dientes acanalados son cortos; por ello su mordedura es prolongada y es difícil desprenderlo de la víctima.

Manifestaciones clínicas

La mordedura del lagarto produce dolor y tumefacción regionales que empeoran con las horas, pero progresivamente ceden; además hay equimosis y linfangitis. La herida suele estar contaminada y contener algunos dientes desprendidos del lagarto. Las manifestaciones sistémicas son debilidad, irritabilidad, parestesias, diaforesis y vómito. Puede haber hipertensión arterial grave por varias horas. A veces se presenta anafilaxia, aunque rara vez la muerte.

Tratamiento

Se debe apartar al reptil con fuerza. Después se debe hacer limpieza de la herida y extraer los dientes del saurio incrustados en la piel. Es recomendable el empleo de antibióticos y la profilaxis tetánica. De ser necesario, habrá que dar soporte vital básico. En los casos leves, sólo se seguirán las medidas generales.

ANIMALES MARINOS INVERTEBRADOS

Celenterados

De las 9 000 especies, sólo 100 son peligrosas para el hombre. Los celenterados tienen células urticantes (neumatocitos) que producen lesión cutánea tóxica inmediata y urticaria al contacto con la piel humana. En ocasiones puede haber anafilaxia. La fragata portuguesa tiene una aleta de flotación (neumatóforo) y tentáculos muy largos (pueden medir hasta 30 m) con neumatocitos. Las anémonas y los corales tienen tentáculos repletos de nematocitos urticantes responsables de las vesículas hemorrágicas, necrosis y ulceración en los sitios de contacto.

Las medusas (avispa y ortigas marinas) contienen uno de los venenos más potentes que existen. Este veneno produce hipotensión arterial, espasmo y parálisis musculares y de los músculos respiratorios. La medusa *Chironex fleckeri* es la causa de la mayoría de envenenamientos por animales marinos; esta avispa marina tiene un tentáculo de hasta 6 o 7 m de largo, y produce una picadura muy dolorosa y posteriormente máculas, vesículas y anchas marcas de quemadura color café purpúreo (de 8 a 10 mm) y, al paso de las horas, necrosis regional.

Tratamiento

ABC con destoxificación del veneno y alivio del dolor y otros síntomas. El enjuague inicial se hará con agua salada, seguido de fomentos en la piel afectada con ácido acético a 5% (vinagre) o alcohol isopropílico (de 40 a 70%), pues ambos inactivan el veneno; la aplicación debe ser continua por 30 min. Una vez inactivados, es más fácil retirar los neumatocitos aún adheridos a la piel. Como sintomáticos se usan anestésicos locales, antihistamínicos y esteroides. Requiere profilaxis antitetánica.

Equinodermos

Los erizos de mar tienen espinas puntiagudas con veneno que causan dolor intenso inmediato, tumefacción, eritema y mialgias. Las espinas suelen romperse y quedan en el organismo de la víctima. Hay náuseas, vómito, parestesias, parálisis muscular, dolor abdominal, hipotensión y síncope; puede producirse sinovitis grave.

Las estrellas de mar tienen en su superficie una maraña de espinas que excretan el veneno, el cual causa dolor inmediato y lesiones hemorrágicas; cuando las heridas son múltiples, puede haber reacciones sistémicas como náuseas, vómito, linfadenopatía, parestesias y parálisis muscular.

Los cohombros o pepinos de mar contienen en sus tentáculos una toxina que al contacto con la piel produce dermatosis moderada, aunque la mayor complicación es la inflamación intensa que causa en córnea y conjuntiva.

Tratamiento

Se recomienda la inmersión inmediata del miembro afectado en agua caliente a 45 °C por 30 a 90 min, ya que el veneno es termolábil. Además, se hace la extracción rápida de pedicelarios y espinas (que pueden localizarse mediante radiografía de tejidos blandos o por resonancia magnética). También se administran analgésicos y sintomáticos. Si tiempo después se demuestra un granuloma subcutáneo, se debe hacer la escisión del mismo.

Poríferos

Existen 4 000 especies de esponjas que tienen múltiples espículas de silicio y carbonato de calcio con crinotoxinas que provocan dermatitis pruriginosa alérgica, eccema y artralgias recurrentes. A veces se produce anafilaxia.

Tratamiento

Se extraen las espículas con ayuda de cinta adhesiva y luego se aplican compresas con ácido acético a 5% (vinagre) por 10 a 30 min, tres o cuatro veces al día; el alcohol isopropílico también es útil. Si el prurito es intenso, se recomienda el empleo de antihistamínicos. Los esteroides pueden empeorar la dermatitis, por lo que quedan restringidos para los casos muy graves.

Moluscos

Dos clases son peligrosas para el hombre: los cefalópodos (pulpos) y los gastrópodos (caracoles de concha cónica). Los pulpos contienen una neurotoxina tetrodotoxina que inoculan mediante una pequeña mordedura. No suele haber reacciones locales, sino parestesias periorales (a los 30 o 40 min) y luego generalizadas, seguidas de parálisis flácida, ataxia e insuficiencia respiratoria inminente.

Los caracoles son depredadores que inyectan una potente neurotoxina a través de dientes radicales que se desprenden fácilmente. La reacción que producen es semejante a la de los himenópteros. En los casos graves hay parestesias locales y generalizadas y parálisis muscular con insuficiencia respiratoria.

Tratamiento

Manejo de sostén vital avanzado y ventilación asistida. No existe suero antiveneno de moluscos.

Anélidos

Los gusanos de fuego y los cactus espinados incrustan sus espinas envenenadas al perforar la piel, y su extracción es difícil; con ello se produce inflamación intensa con dolor ardoroso inicial y eritema (que puede durar dos o tres días, pero ya sin dolor).

Tratamiento

Se aplica vinagre o alcohol isopropílico de manera tópica y se extraen las espinas rotas. Después el manejo es sintomático.

ANIMALES MARINOS VERTEBRADOS**Raya de mar**

La raya tiene espinas venenosas insertas en la cola, la cual se levanta y se proyecta como un látigo hacia delante para incrustarse con fuerza en el organismo de su presa. Las manifestaciones clínicas locales después del inóculo son dolor intenso, edema, necrosis regional y, a veces, hemorragia. El dolor tiene máxima intensidad los 30 a 60 min siguientes y puede durar 48 h más. Se produce una herida por punción o laceración dentada, que llega a la necrosis del tejido adiposo y muscular. A veces una espina se rompe y queda incrustada en la piel. Las manifestaciones sistémicas son taquicardia, síncope, vértigo, náusea, vómito, diarrea, diaforesis y astenia; además, puede haber convulsiones, calambres musculares, fasciculaciones y parestias, hipotensión arterial, arritmias cardíacas y muerte.

Tratamiento

Lavado prolijo de la herida, con desbridación y aplicación de calor, ya que el tóxico es termolábil y pierde potencia. Reposo en cama y uso de sedantes. Se emplean antihistamínicos y esteroides cuando la necrosis es importante. Los antibióticos aumentan la sensibilidad a diversos alérgenos y no son necesarios. Se requiere manejo quirúrgico del área necrosada crónica.

Pez escorpión

El órgano venenoso de esta hermosa escorpina consiste en varias espinas dorsales, pélvicas y anales que tienen glándulas venenosas; las espinas pectorales no son venenosas. Su veneno es semejante al de la cobra y produce parálisis de músculo liso, esquelético y del miocardio; causa dolor con intensidad máxima de 60 a 90 min y que persiste de 6 a 12 h. En la herida se encuentra edema con eritema y datos de isquemia. A las 48 h se aprecian vesículas y rápida esfacelación del tejido. Otros peces venenosos son el bagre, la cornuza, el pez sapo, el pez rata, el pez conejo y otras escorpinas (pez cebrá y pez piedra).

Tratamiento

Es importante aliviar el dolor y prevenir las infecciones micóticas. Se puede infiltrar la región afectada con lidocaína sin adrenalina o hacer bloqueo nervioso regional. Se sumerge la extremidad en agua caliente por 30 a 90 min; luego se hace limpieza y desbridación acuciosa de la herida con cierre primario de la misma. La placa radiográfica de tejidos blandos ayuda a visualizar si hay material retenido, para extraerlo. Se usan antibióticos profilácticos si hay necrosis y ulceración. El antiveneno contra el pez escorpión puede dar reacción moderada a grave. Se debe observar al paciente al menos por 4 h.

Serpiente de mar

Es un reptil venenoso muy abundante. Este elárido habita en las zonas tropicales del océano Pacífico y del Índico. Se agrupa en 52 especies y todas son venenosas, con un comportamiento similar al de la serpiente coralillo; no obstante, el envenenamiento no es grave en 80% de las mordeduras. El veneno neurotóxico se distribuye por vía linfática y hematogena hasta las uniones neuromusculares. Existe fuerte unión de la toxina al receptor colinérgico de la placa motora de las células musculares posinápticas. Con ello se inhibe la unión de la acetilcolina al receptor y esto conlleva parálisis flácida en las primeras dos o tres horas.

Manifestaciones clínicas

Leve dolor regional y edema donde se inoculó el veneno. Desde varios minutos hasta varias horas más tarde aparece malestar general, euforia o ansiedad; luego mialgias, sensación de “lengua gruesa”, disartria y sialorrea. El veneno causa parálisis flácida o espástica ascendente, oftalmoplejía y ptosis palpebral (que es el primer signo de neurotoxicidad). Hay mioglobinuria que favorece la insufi-

ciencia renal aguda. La causa de la muerte es insuficiencia respiratoria por progresiva debilidad de los músculos respiratorios. Si no hay síntomas a las seis u ocho horas de la mordedura, se puede considerar que no hubo envenenamiento.

Tratamiento

Hospitalización, inmovilización de la región del inóculo y apoyo vital avanzado. No se recomienda hacer una incisión para succionar el veneno. Se requiere vigilancia de la función renal, respiratoria y metabólica. Este veneno es dializable por tener bajo peso molecular, de ahí la utilidad de la hemodiálisis. No existe suero antiveneno de serpiente de mar; sin embargo, se puede utilizar antiveneno polivalente (previa prueba de sensibilidad intradérmica) o un suero antiveneno para elápidos. Es más útil si se aplica en las primeras 12 h del inóculo viperino.

REFERENCIAS

1. **Auerbach PS:** Marine envenomations. *N Engl J Med* 1991;325:486-493.
2. **Auerbach PS:** Traumatismos y envenenamientos por fauna marina. En: Tintinalli JE: *Medicina de urgencias*. 5ª ed., México, McGraw-Hill Interamericana, 2002:1429-1435.
3. **Carrada Bravo T:** Alacranes de México. *Rev Med IMSS* 1984;22(1):69-72.
4. **Clark RF:** Mordeduras y picaduras de artrópodos. En: Tintinalli JE: *Medicina de urgencias*. 5ª ed., México, McGraw-Hill Interamericana, 2002:1413-1423.
5. **Dart RC, Seifert SA, Carroll L:** Affinity-purified, mixed monospecific crotalid antivenom ovine Fab for the treatment of crotalid venom poisoning. *Ann Emerg Med* 1997;30:33-39.
6. **Dart RC, Gómez HF, Daly FFS:** Mordeduras de reptiles. En: Tintinalli JE: *Medicina de urgencias*. 5ª ed., México, McGraw-Hill Interamericana, 2002:1426-1429.
7. **Escalante GP, Montoya MA, Terroba LVM:** Loxoscelismo local dermonecrótico en niños mordidos por la araña *Loxosceles reclusa*. *Gac Med Mex* 1999;135:423-426.
8. **Gold I, Winger FT:** Snake venom poisoning in the USA: A review of therapeutic practice. *Southern Med J* 1994;579-589.
9. **Gueron M, Ilia R, Margulis G:** Arthropod poisons and the cardiovascular system. *Am J Emerg Med* 2000;13(6):708-714.
10. **Guisto JA:** Severe toxicity from crotalid envenomation after early resolution of symptoms. *Ann Emerg Med* 1995;26:387-389.
11. **Jassen PW, Perkin RM, Van Stralen D:** Rattlesnake envenomation: Prolonged neurotoxicity and rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1992;21:322-325.
12. **King LE, Rees RS:** Dapsone treatment of a brown reduce bite. *JAMA* 1983;250:648-649.
13. **Kizer KW, McKinney HE, Auerbach PS:** Scorpaenidae envenomation. *JAMA* 1985;253:807-810.
14. **Montoya CMA:** Alacranismo. *Gac Med Mex* 1996;132(6):645-648.
15. **Moye de Alba CE:** Picaduras y mordeduras. En: *Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias*. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". 3ª ed., México, McGraw-Hill Interamericana, 1997:672-686.

Intoxicaciones en pediatría

Patricia Escalante Galindo

INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones y envenenamientos en la infancia constituyen una causa común de solicitud de atención médica de urgencias en la mayoría de los hospitales. Convencionalmente, son considerados tóxicos los miles de agentes químicos externos a los que el niño y el adolescente se exponen diariamente: medicamentos, químicos de uso doméstico, plaguicidas, metales pesados, hidrocarburos, cáusticos, drogas de abuso y muchos más. Los venenos, a su vez, se encuentran en las secreciones de algunos animales y en numerosas plantas y hongos.

Para tener una idea de la magnitud del problema de los agentes químicos que pueden causar una potencial morbimortalidad basta mencionar que, en el momento actual, la población general se expone a cerca de 100 mil sustancias químicas, de las cuales sólo 3.5% han sido estudiadas en lo que se refiere a su toxicidad aguda, toxicidad crónica, teratogénesis y carcinogénesis. Al considerar los grupos de riesgo que con mayor frecuencia se exponen a estos agentes químicos, los grupos pediátricos están involucrados en varios de ellos; cabe mencionar los grandes desastres químicos ocurridos en la bahía de Minamata, en Guayana y en Bhopal.

Los mecanismos de exposición del niño y del adolescente a los tóxicos se han dividido en los seis grupos siguientes:

1. Accidentales.
2. Iatrogenia (resultado de acciones médicas).

3. Administración por los padres.
4. Intento de suicidio o suicidio consumado.
5. Adicciones.
6. Criminal (síndrome de Münchhausen).

Los medicamentos son la causa más común de intoxicaciones, siendo la iatrogenia y los accidentes los mecanismos más frecuentes de producción; sin embargo, los niños, tanto en el propio hogar como en el ambiente en general, están expuestos a diversas sustancias químicas potencialmente tóxicas, entre las que destacan los cáusticos, plaguicidas, metales pesados y otros muchos más. Los adolescentes y los niños marginados son un grupo en el que predominan las adicciones o drogas de abuso y las intoxicaciones con intento suicida. *La frecuencia del tipo de tóxico o veneno varía de acuerdo con las diferentes regiones de México; en algunos sitios predominan los envenenamientos por plantas, en otros, por hongos, y en otros más, por animales ponzoñosos.*

La penetración de los tóxicos en el organismo del niño o adolescente puede ocurrir por diferentes vías:

- a. **Digestiva** (la más frecuente), por donde pueden entrar los medicamentos existentes en el hogar, productos químicos de uso común, metales como el plomo (a través de la elaboración de alimentos en utensilios de barro o de loza vidriada) y el mercurio metálico (por termómetro rotos), plantas comestibles como el té de anís estrella (recuérdese que en este tipo de planta existen dos tipos de té anís estrella, que por su estructura morfológica son idénticos; sin embargo, uno de ellos es potencialmente tóxico, por lo que está contraindicado en niños como remedio para los cólicos), y plantas de ornato o silvestres, hongos, drogas de abuso.
- b. **Por inhalación**, en la cual entran gases como el monóxido de carbono, por el mal funcionamiento de los “pilotos” de la estufa y los calentadores, así como por el escape de los automóviles, vapores de metales como el plomo (en talleres de fundición de baterías) y el mercurio metálico, derivados del petróleo, drogas de abuso.
- c. **Cutánea-mucosa**, al tener contacto con metales como plomo y mercurio metálico (los niños son muy afectos a jugar con las manos con este metal), ciertas plantas silvestres que pueden ser tóxicas, moluscos del mar como el “aguamala”.
- d. **Parenteral**, por medicamentos, drogas de abuso, mordeduras de arañas como la “violinista” y la “capulina” o “viuda negra”, víboras (entre las más comunes en México está la cascabel), y cabe mencionar que hay casos de mordedura de lagartos venenosos como el monstruo de Gila y el temacuil; también por esta misma vía están las picaduras de alacrán, avispa, abeja y hormiga formica.

- e. **La lactancia**, quizá una de las más olvidadas en el campo de las intoxicaciones, ya que ha sido bien estudiada una gran diversidad de medicamentos como Aspirina® (salicilatos), Tempra® (paracetamol o acetaminofén), naproxen y otros más que atraviesan esta barrera y, por ende, pueden causar intoxicación al recién nacido o al lactante.

Una vez absorbidos, su destino es el organismo, en donde se pueden señalar dos grandes fases: la primera, la *toxicocinética*, indica todos los pasos que sigue el tóxico en el organismo y la manera como actúa sobre éste; la segunda fase, la *toxicodinamia*, establece el sitio y los mecanismos de acción mediante los cuales el tóxico causa el daño a órganos, sistemas o células efectoras. El conocimiento de estos conceptos fundamentales explica en gran parte la fisiopatología de las intoxicaciones y da los elementos de juicio para su diagnóstico, pronóstico y terapéutica racional. Es importante destacar que, salvo excepciones, un tóxico actúa siempre sobre el mismo o los mismos sistemas biológicos, de tal manera que los efectos dañinos en el organismo son semejantes y, por ende, también las manifestaciones clínicas (se ha designado este fenómeno como *toxicidad selectiva*).

En todos los casos, los tóxicos son sustancias químicas y sus efectos dañinos dependen de la dosis administrada y el tiempo en que esta administración ocurre (relación dosis-tiempo-respuesta).

La importancia de este concepto es fundamental para diferenciar otros efectos causados por sustancias químicas y que por su patogenia no son intoxicaciones verdaderas, aunque frecuentemente se les confunda o se les designe como tales; por ejemplo, las llamadas “intoxicaciones alimentarias” producidas por toxinas bacterianas y la “intoxicación por penicilinas”, esta última debida a respuestas de hipersensibilidad a estos fármacos sin ninguna relación con la dosis.

DIAGNÓSTICO

“El fracaso de las intoxicaciones es que no se piensa en ellas.” “En todo niño que enferma súbitamente y en quien no se explican satisfactoriamente los síntomas, se debe sospechar la probabilidad de que se trate de una intoxicación aguda, y actuar en consecuencia.”

En el paciente pediátrico, el diagnóstico de las intoxicaciones se fundamenta en los siguientes puntos principales:

- **Pensar en su existencia.** Conocer la historia natural de las más comunes de acuerdo con el sitio o a la región donde se presente este tipo de intoxicaciones: una historia clínica cuidadosa y la exploración física orientan al

diagnóstico de la intoxicación y a su probable etiología. Buscar la exposición a tóxicos: mediante un interrogatorio dirigido, ya sea en forma directa con el paciente o indirecta con los familiares que se dedican al cuidado del niño, se investigará en forma exhaustiva el antecedente de ingestión o exposición a alguna sustancia tóxica. Sin embargo, el médico debe tener la sospecha al enfrentarse a un paciente intoxicado cuando se presenten síntomas o signos únicos o multisistémicos, de *aparición súbita*, sin una fase prodrómica, de evolución variable y cambiante.

- **Estudio de la exposición al tóxico.** En el caso de los niños, la mayor parte de los tóxicos se encuentran en el propio hogar, en sitios accesibles. Es importante investigar los medicamentos que se le hayan administrado o la existencia de éstos en su domicilio o en el hogar de los adultos que los cuiden. Es costumbre almacenar en los mismos sitios de los alimentos los productos químicos potencialmente tóxicos (es frecuente encontrar en una misma alacena alimentos, medicamentos, insecticidas y otros químicos); guardar petróleo y sosa cáustica en botellas de refrescos; usar loza o barro vidriado para alimentos ácidos (ensaladas, limonadas, café, picantes). Hay que averiguar el trabajo de los padres, ya que es posible que en sus ropas lleven sustancias tóxicas al hogar. En fin, mediante un interrogatorio exhaustivo y orientado, tratar de identificar el agente químico o los agentes químicos que probablemente estén causando la intoxicación.
- **Identificar la presencia de signos y síntomas de una intoxicación.** Una exploración física meticulosa puede orientar hacia los posibles tóxicos involucrados en un paciente del que se desconozca el contacto con alguna sustancia. La taquicardia, la hipertensión arterial y la elevación de la temperatura se pueden encontrar en la intoxicación por anticolinérgicos y simpaticomiméticos, mientras que la bradicardia, la depresión respiratoria y la hipotermia se presentan en pacientes intoxicados por organofosforados, opioides, barbitúricos, betabloqueadores, benzodiazepinas, alcohol y clonidina. Una guía para facilitar el diagnóstico con base en los signos y síntomas que presenta un paciente es el agruparlos en síndromes toxicológicos o toxíndromes, entre los que están los siguientes:
 - a. Toxíndrome anticolinérgico:** caracterizado por la presencia de taquicardia, arritmias, hipertensión arterial, rubicundez, midriasis, sequedad de mucosas, retención urinaria, íleo, irritabilidad, alucinaciones, convulsiones y coma. Este síndrome es ocasionado por antihistamínicos, anticolinérgicos, antiparkinsonianos, antipsicóticos, antidepresivos, antiespasmódicos, carbamazepina, plantas que contengan atropina y escopolamina.
 - b. Toxíndrome simpaticomimético:** ocasionado por cocaína, anfetaminas, metaanfetaminas, cafeína, teofilina, descongestivos como efedrina

y pseudoefedrina. En este síndrome existen alucinaciones, paranoia, taquicardia o bradicardia, hipertensión arterial, fiebre, diaforesis, piloerección, midriasis, hiperreflexia, y en casos graves, convulsiones, arritmias cardíacas e hipotensión arterial.

- c. Toxíndrome narcótico-sedante:** se presenta posterior a una sobredosis de alcohol, benzodíacepinas, barbitúricos, clonidina y opioides. La sintomatología que se presenta es miosis, bradicardia, depresión respiratoria, hipotermia, edema pulmonar, somnolencia, coma, hiporreflexia, íleo. Pueden ocurrir convulsiones en algunos casos de intoxicación por narcóticos, principalmente dextropropoxifeno.
- d. Toxíndrome colinérgico:** existe confusión, depresión del sistema nervioso central, epífora, sialorrea, incontinencia urinaria, diarrea, dolor abdominal, broncorrea, broncoespasmo, vómitos, diaforesis, miosis, bradicardia o taquicardia, fasciculaciones musculares, debilidad, edema pulmonar, convulsiones. Este síndrome se presenta en las intoxicaciones por plaguicidas organofosforados y carbamatos, fisostigmina, edrofonio y algunos hongos.
- e. Toxíndrome serotoninérgico:** se presenta en la intoxicación por nuevos antidepresivos que inhiben la reentrada de serotonina, como fluoxetina, sertralina, paroxetina y fluvoxamina. Este síndrome se caracteriza por alteraciones del estado mental, agitación, hiperreflexia, mioclonus, ataxia, incoordinación, diaforesis, fiebre, escalofríos.

Identificación del agente tóxico, sus metabolitos o sus efectos adversos en especímenes biológicos.

Actualmente existen técnicas de laboratorio accesibles al clínico que permiten identificar y cuantificar los agentes químicos involucrados con más frecuencia en la producción de intoxicaciones. En determinadas condiciones es útil identificar sus metabolitos, y cuando técnicamente no sea posible ninguna de las anteriores, se puede identificar el efecto tóxico específico; así, la identificación de anilinas, nitritos, nitratos y otros agentes oxidativos y sus metabolitos es muy compleja y a menudo limitada a laboratorios de investigación; en cambio, el efecto tóxico de todos ellos, la metahemoglobinemia, es fácil de identificar por métodos analíticos disponibles en los laboratorios de patología clínica. Los fluidos biológicos en los que se identifican los tóxicos en la práctica diaria son: la sangre y la orina, pero en determinadas condiciones se pueden realizar en heces, vómito, saliva, pelo, uñas, líquido cefalorraquídeo.

La identificación de un tóxico en la sangre y su correlación con los hallazgos del estudio de la exposición y las manifestaciones clínicas permiten establecer el diagnóstico etiológico, hecho poco común en medicina, así como valorar el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

PREVENCIÓN

¿Cómo actuar en caso de intoxicaciones?

¡Casos en que debe acudir de inmediato a urgencias del hospital! *Hay que llevar siempre el producto químico, el medicamento, la planta o el animal de ponzoña (en este último caso, cuando sea posible) causante de la intoxicación.*

Cuando el tóxico sea del tipo de sosa cáustica, aunque el niño **no** presente lesiones de quemadura en la boca, o bien cuando exista sospecha de ingestión, **¡no provocar el vómito!, ¡no ofrecerle ningún líquido ni alimento!** Esto agrava más las quemaduras y puede ser fatal. En el caso de las sustancias derivadas del petróleo, como gasolina, thinner, aguarrás: **¡no provocar el vómito!**, ya que existe el riesgo de que estas sustancias se vayan hacia los pulmones y causen una neumonitis química.

En caso de que la intoxicación sea por ingestión accidental de medicamentos, **¡no esperar!** a que el niño presente síntomas de intoxicación.

En caso de que el niño o el adolescente presenten síntomas inexplicables de manera repentina, primordialmente mareo acompañado de dificultad para caminar o vómito, o ambos.

REFERENCIAS

1. **Montoya CMA:** Introducción. En: *Intoxicaciones y envenenamientos*. México, Intersistemas, 2002:1-3.
2. **Escalante GP:** Epidemiología de las intoxicaciones pediátricas. *Gac Méd Méx* 1998;134:554-557.
3. **Escalante GP, Montoya CMA:** Intoxicaciones. En: Games EJD: *Urgencias pediátricas*. México, Méndez Editores, 2000:433-485.
4. **Escalante GP, Andrade PMA:** *Intoxicaciones en pediatría*. PAC P-2, libro 6. México, Academia Mexicana de Pediatría-Intersistemas, 2004.
5. **Escalante GP:** Intoxicaciones en pediatría. En: Games EJD: *Introducción a la pediatría*. 7ª ed., México, Méndez Editores, 2006:793-809.

Doping

Amada Wilkins Gámiz

El término *doping* tiene un origen etimológico difícil de analizar. En Gran Bretaña se empleó la palabra “dop” en los hipódromos para indicar un preparado especial que se suministraba a los caballos durante las competencias para que mejoraran su desempeño. En Holanda, la palabra *dopen* se utiliza para designar a una bebida que animaba y mejoraba la fatiga. El término lo introdujeron los anglosajones y significa un líquido viscoso que se emplea como excitante. Este concepto ha evolucionado y ahora hace referencia a cualquier sustancia que permita elevar la capacidad funcional. En Francia, la lucha antidopaje está regulada por la llamada “ley Bambuck”; ésta se articula alrededor del sector antidopaje del Ministerio de Juventud y Deportes, organismo que cada año edita una lista exhaustiva de las sustancias prohibidas.

Estas sustancias supuestamente actúan sobre el rendimiento, son numerosas, cambian frecuentemente, son objeto de moda y, cuando la ineficiencia de un producto es evidente, se cambia por otro. La necesidad del remedio tabú, de las píldoras milagrosas, alcanza también al mundo del deporte, lo que conduce en ocasiones a desenlaces fatales entre los deportistas. Desgraciadamente, el dopaje es guiado por médicos, pues se ha convertido en científico.

Las ocho clases de éstas sustancias se exponen en el cuadro 30-1.

- 1. Estimulantes.** Este grupo se utiliza con el propósito de aumentar el estado de alerta, la concentración, la confianza en el poder de ejecución. Sus efectos colaterales son la depresión, el efecto de caída; se caracteriza por insomnio, nerviosismo, irritabilidad, aumento de la presión arterial.

Cuadro 30-1. Clases de sustancias prohibidas

Clase	Sustancia
I	Estimulantes
II	Analgésicos narcóticos
III	Corticoides
IV	Testosterona
V	Hormonas peptídicas
VI	Diuréticos
VII	Betabloqueadores
VIII	Anestésicos locales

Ejemplos: anfetaminas, cafeína, cocaína, efedrina, metilefedrina, metilfenidato.

2. **Analgésicos narcóticos.** Tienen acción analgésica sobre el dolor ligado al esfuerzo físico y también pueden ocasionar euforia, excitación y adicción. Ejemplos: codeína, dextropropoxifeno, morfina y pentazocina.
3. **Corticoides.** Ocasionan euforia.
Efectos adversos: hipertensión, hiperglucemia, atrofia muscular, psicosis.
4. **Testosterona.** Su finalidad es aumentar la masa muscular de un individuo, lo que permite mejorar la fuerza muscular, pero a largo plazo estas hormonas aumentan la frecuencia de tumores hepáticos, de próstata y renales.
5. **Hormonas peptídicas.** Se utilizan para aumentar la masa muscular.
Efectos secundarios: acromegalia, hipertensión.
Ejemplos: gonadotrofina coriónica, somatotropina.
6. **Diuréticos.** Mediante su empleo se busca la rápida pérdida de peso y el aumento en la velocidad de eliminación urinaria de sustancias prohibidas, por eso se les denomina “borradores”.
Ejemplos: furosemide, ácido etacrínico, amilorida, espironolactona, clortalidona.
Efectos adversos: hipokalemia, hipotensión, hiperlipidemias.
7. **Betabloqueadores.** Se pretende con ellos obtener disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, en especial en aquellos deportes en donde la puntería depende del pulso (competencias de tiro).
Efectos adversos: broncoconstricción, bradicardia, depresión e impotencia sexual.
8. **Anestésicos locales.** La inyección de anestésicos locales está autorizada en los casos que este medicamento justificada; están prohibidos los anestésicos que contengan cocaína y permitidas la procaína y la xilocaína.

CLASIFICACIÓN DE AGENTES DOPANTES

Agentes químicos. Son todas las drogas o fármacos, naturales o sintéticos, que incluyen estimulantes, los analgésicos narcóticos, los betabloqueadores, los diuréticos, los esteroides anabólicos, las hormonas peptídicas.

Agentes físicos. Se incluyen los gases (insuflación de aire en el recto a los nadadores, helio en los neumáticos, en ciclismo), la electricidad (electroestimuladores, en halterofilia), la electrónica (radiotransmisores, alteración de armas, en esgrima), o manipulación física o química, como el cambio de orina por medio de sonda, punción suprapúbica, venoclisis o muestras ocultas, o la aplicación de éter o alcohol a las muestras de orina para falsear resultados.

Agentes biológicos. El empleo de sangre, ya sea por transfusión autóloga o heteróloga, procedimientos como la aplicación de hormona eritropoyetina.

Agentes psicológicos. Procedimientos como la hipnosis.

Otros productos

Café o té. Su ingesta contribuye en una pequeña proporción al estímulo del deportista. La cafeína y aquellas sustancias que la contengan (refrescos de cola) están prohibidas.

Carnitina y taurina. No han demostrado efectividad ni en el adelgazamiento ni en el rendimiento deportivo, pero no están autorizadas, ya que contribuyen a la positividad de las pruebas antidopaje.

Aminoácidos (leucina, ornitina, arginina, glutamato y precursores de hormonas).

“Bebidas energizantes”. Red Bull, Boost, Blue Shot y Dark Dog, entre otras, representan un riesgo para la salud y por ello deberán advertirlo con leyendas en los envases. Así lo establecen las reformas a los reglamentos de la Ley General de Salud y de Control Sanitario de Productos y Servicios, así como el proyecto de Norma Oficial Mexicana 218.

Los fabricantes de esas bebidas deberán advertir que no deben mezclarse con alcohol, que no se deben tomar más de dos latas al día, ni ser consumidas por embarazadas o menores de 12 años de edad.

La moda de combinar con alcohol las bebidas energizantes elaboradas con ingredientes como cafeína, taurina, guaraná y hierba mate, es la principal razón para la nueva regulación de esos productos.

No son útiles y se considera antiético utilizarlas.

LABORATORIO NACIONAL DEL CONTROL ANTIDOPAJE

El control antidopaje puede ser solicitado por el Ministro de Juventud y Deportes, por un director regional o por una federación deportiva sea cual fuere su nivel

(competencia local o internacional, entrenamiento, selección), pero siempre deberá ser secreto.

El médico es el máximo responsable, ayudado por un delegado estatal o federativo. Puede ser requerido para examinar clínicamente a un deportista. Son necesarios 70 mL de orina, los cuales deberán sellarse y distribuirse en dos frascos:

- a. Será analizado.
- b. Servirá de eventual contraanálisis y para la investigación.

Estos frascos son enviados al Laboratorio Nacional de Detección de Dopaje. Si el control es declarado positivo, se advertirá a la federación implicada. Ésta debe iniciar una investigación que conducirá a la decisión de sanción o no por la comisión federal de disciplina. Los derechos del deportista son totalmente respetados en esta etapa y éste podrá solicitar el contraanálisis.

El médico no debe emplear en sus atletas nuevos medicamentos sin estar seguro de que no contengan ningún principio activo que esté incluido en la lista de sustancias prohibidas por el Comité Olímpico Internacional.

El empleo de estos agentes es una violación al denominado “juego limpio”. Se considera como una conducta fraudulenta. Su uso, además de ser un riesgo para la salud, ocasiona muertes, y es decepcionante para la comunidad deportista.

REFERENCIAS

1. *Uso de drogas y deporte. Problemas actuales y consecuencias para la salud pública*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1993.
2. **González GJ**: *Fisiología de la actividad física y el deporte*. McGraw-Hill Interamericana, España, 1992.
3. World Antidoping: www.wada.ama.org.

Bioética y toxicología

Amada Wilkins Gámiz

El ejercicio de la toxicología requiere conductas éticas similares a las que son necesarias en el resto de las ramas de la medicina. Los mismos principios de ética médica general que promulgan las academias y asociaciones médicas del país se aplican en esta área.

Distintos principios se adaptan a la toxicología debido a la condición particular del paciente intoxicado y al mecanismo de intoxicación (suicidio consumado, homicidio, intento suicida, eutanasia, fármacos e industria farmacéutica, teratógenos). Es importante resumir los principios éticos de la atención médica:

1. Tener presentes los cuatro deberes éticos: no maleficencia, autonomía, fidelidad y justicia.
2. Proporcionar un servicio competente con compasión y respeto a la dignidad humana.
3. Trato honesto.
4. Respetar la ley y los derechos de los pacientes, guardar sus confidencias dentro de los límites de la Ley.
5. Recabar adecuadamente una historia clínica y, en los casos de las intoxicaciones, describir los probables mecanismos por los cuales se llevó a cabo la intoxicación.
6. Educación médica continua, pues el médico tiene la obligación consigo mismo de estudiar y renovarse, pero su interés por la ciencia no debe pasar nunca por encima de su interés por el enfermo.

SUICIDIO CONSUMADO Y HOMICIDIO

Autopsia médico-legal toxicológica

El médico debe observar con minuciosidad el estado de las mucosas, su color, su olor y el estudio de las partículas adheridas a la pared gástrica, que en muchas ocasiones son reveladoras. Una vez que realice la autopsia, deberá conservar el material necesario para una posterior investigación médico-toxicológica.

Una vez concluida esta tarea, es posible que al médico se le solicite que dé informes respecto a las circunstancias en que recibió al paciente.

Intento suicida

En estos casos la ayuda es ocasional y no solicitada por el enfermo, pero el médico debe atenderlos como un profesional, lo que le imprime a su conducta un carácter esencialmente ético.

Si no le es posible conseguir el consentimiento informado para procedimientos intensivos (intubación, instalación de ventilación mecánica asistida, procedimientos dialíticos, transfusiones, etc.) porque las condiciones clínicas no se lo permiten, la decisión deberá solicitarse a los familiares en el siguiente orden:

1. Cónyuge.
2. Hijos mayores de edad.
3. Padres o tutores.
4. Hermanos mayores de edad.
5. Abuelos y nietos.

Es obligación ética del médico aplicar todos los recursos a su alcance, su capacidad académica y su interés humano para ayudar a recuperar la salud del paciente cuya vida se le confía. La controversia más importante en estos casos está en relación con el principio de autonomía y el respeto a los deseos de muerte del enfermo. Sin embargo, todas las teorías éticas refieren que sería injustificable permitir que la gente muriese o sufriera graves lesiones a consecuencia de un intento de suicidio cuya autonomía es discutible.

Lo anterior crea en el médico una ineludible obligación ética de ser orientador honesto con cada uno de los pacientes, de informarles con objetividad, con respeto, según su capacidad de comprensión mental, sus condiciones de salud y los procedimientos realizados.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que el suicidio es secundario a estados de depresión, angustia y desesperanza, que cierra todo camino al pa-

ciente y, por lo tanto, queda la duda de si su decisión es verdaderamente autónoma o si se asumió bajo presiones que obnubilaron su capacidad de raciocinio y su libertad de opción.

EUTANASIA

La atención de la salud en las instituciones hospitalarias con su técnica desarrollada ha cambiado la forma de morir. En tiempos pasados, la mayor parte de las personas morían en su casa, con sus seres queridos y con atención religiosa. Estadísticas de hace algunos años indican que más de 80% de las muertes acontecen en clínica.

En su significado etimológico, el término “eutanasia” significa “buena muerte”; más que una definición, en sentido riguroso es una descripción.

Asimismo, para hablar de los diversos tipos, se entiende que es de tipo activo cuando la muerte se provoca por una acción, como podría ser la administración de dosis mortales de un medicamento.

Es de tipo pasivo cuando la muerte es consecuencia de la omisión o de la interrupción de un tratamiento cuyo objetivo es mantener el soporte vital, como podrían ser el alimento y la hidratación. Esta práctica tiende a ser fomentada por el silencio tolerante, cuando no por la aprobación, de las instituciones públicas encargadas de los derechos de los ciudadanos, pues es opuesta a los principios éticos fundamentales.

RELACIÓN ENTRE LOS MÉDICOS Y LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La interacción entre los médicos y la industria farmacéutica está unida inevitablemente y ocurre de varias maneras, algunas de las cuales pueden comprometer el juicio y la ética del médico cuando indica nuevos medicamentos que ocasionen reacciones adversas al enfermo. El médico deberá delimitar el tipo de regalos y apoyos económicos recibidos, para no comprometerse en sus decisiones clínicas y de investigación.

Además, es importante también contar con reglas en los centros médicos y de investigación que normen una conducta científica apropiada.

Teratógenos

Lesión farmacológica y química del feto.

Es ético que antes de utilizar fármacos durante el embarazo, el médico esté seguro de que son inocuos para el feto.

El médico debe interrogar los antecedentes ginecoobstétricos, sobre todo en pacientes en edad fértil, en las pacientes embarazadas y en las que amamantan, antes de utilizar los medicamentos de mayor riesgo:

1. **Fármacos antineoplásicos:** clorambucilo, melfalán, metrotexate, ciclofosfamida, fluoruracilo, anfotericina.
2. **Anticonvulsivantes:** carbamacepina y ácido valproico (incrementan el riesgo de espina bífida).
3. Fármacos nuevos o estudiados en forma incompleta.

ARMAS QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS

En el siglo pasado se empezaron a utilizar armas de tipo químico en forma de gases tóxicos, que provocaban ceguera, quemaduras convulsiones y muerte de los soldados. La humanidad entró así a la destrucción en masa. En junio de 1925, Gran Bretaña, Alemania y EUA firmaron el Protocolo de Ginebra, que prohibía el empleo en la guerra de gases tóxicos o similares. Sin embargo, su fabricación no se detuvo en EUA, Rusia, el Reino Unido ni Iraq.

Son variados y destacan por su toxicidad los gases tabun, sarin y gas mostaza (neurotóxicos). Lo anterior se vio reflejado en 1995 en Japón, donde se utilizó el gas sarin para realizar un ataque terrorista en el tren subterráneo de Tokio.

Por si fuera poco, individuos sin ética han difundido en Internet varias maneras de producir armas químicas a bajo costo. En tal sentido es también responsabilidad de los científicos cuidar y prevenir que no se desarrollen ni produzcan estas armas, pues son una amenaza para la humanidad.

REFERENCIAS

1. **Delgado GC:** *La amenaza biológica*. México, Plaza y Janés, 2002.
2. **Wright RA:** An overview of ethical theory. En: *Human values in health care*. Nueva York. McGraw-Hill, 1987:22-43.
3. **Soriguer EFJC:** Cuando el médico decide por el paciente. En: Couceiro A: *Bioética para clínicos*. Madrid, Triacastela, 1999:127-132.
4. **Sidel VW:** The role of physicians in the prevention of war. *Memorias*. México, Primer Congreso Nacional de Bioética, 1997:515-532.
5. **Fisher McD, Raper R:** Care of dying patient. *Rev Asoc Mex Crit Ter Int* 1997;11:145.

Productos de uso casero

Noé Estrada Padilla

PRODUCTOS DE USO CASERO

Productos	Principio activo	Toxicidad	Uso
Raid Max®	Imiprotrina	Moderada	Insecticida
H24®	Tetramentina	Moderada	Insecticida
Baygon®	Imitropina	Moderada	Insecticida
Caza-Fácil®	Bromadiolona	Moderada	Raticida
Racumin®	Difetialona	Moderada	Raticida
Ariel®	Sulfato de sodio	Leve	Detergente
Bold®	Dodecilbenceno	Leve	Detergente
Viva Fuerza®	Carbonato de sodio	Leve	Detergente
Ace®	Dodecilbenceno	Leve	Detergente
Mr Orange®	Agentes tensioactivos	Leve	Detergente
Breff®	Hipoclorito de sodio	Elevada	Desengrasante
Maestro Limpio®	Alcoholes	Moderada	Desengrasante
Ajax®	Agentes tensioactivos	Leve	Desengrasante
Cloralex®	Hipoclorito de sodio	Elevada	Blanqueador
Lysol®	Agente tensioactivo	Leve	Detergente
Harpic®	Hidróxido de sodio	Elevada	Desengrasante
Harpic Destop®	Hidróxido de sodio y de amonio	Elevada	Destapacaños
Drano®	Hidróxido de sodio y de amonio	Elevada	Destapacaños

PESTICIDAS DIVERSOS

Raticidas	Efectos adversos
Estricnina	Convulsiones
ANTU Alfa naftiltiurea	Hepatotoxicidad
Norbormide	Hipotension
Repelentes	
Dibutil ftalato	Convulsiones hepatotoxicidad
Dibutil succinato	Convulsiones hepatotoxicidad
Dimetil carbato	Convulsiones
Dimetil ftalato	Convulsiones
Herbicidas y fungicidas	
Arsenal	Dermatitis
Atrazine	Hepatotoxicidad
Bentazon	Dermatitis
Butaclor	Convulsiones
Captofol	Dermatitis
Carboxin	Convulsiones
Cicloheximida	Convulsiones
Ciprex	Convulsiones
Chinosol	Dermatitis
Dazomet	Convulsiones
Devrinol	Dermatitis
Difenamida	Convulsiones
Direno	Bronquitis
Endotal	Convulsiones
Folpet	Dermatitis
Fenfuram	Bronquitis
Fluometuron	Convulsiones
Glifosato	Convulsiones
Herbisan	Convulsiones
Molinate	Convulsiones
Monuron	Convulsiones
Prometon	Convulsiones
Prometrina	Convulsiones
Proprachlor	Convulsiones
Proprazina	Convulsiones
Siduron	Bronquitis
Sulfamate	Convulsiones
Terbutrin	Convulsiones
Tolilfluánid	Hepatotoxicidad
Triadimenol	Nefrotoxicidad
Trifluralin	Convulsiones

INSECTICIDAS

Aletrin	Convulsiones
Bancol	Bronquitis
Dalapon	Bronquitis
Piperonil butóxido	Convulsiones
Piretrina	Convulsiones
Rotenona	Convulsiones
Ryania	Convulsiones

COMPUESTOS INDUSTRIALES

Compuestos nitrogenados	
Ácido sulfanílico	Metahemoglobinemia
Ácido pícrico	Hepatotoxicidad
Acetamida	Daño corneal
2-Acetil aminofluorano	Carcinógeno
Acridina	Daño corneal
Acrilamida	Neuropatía
Antraquinona	Carcinógeno
P-Aminofenol	Multisistémico
Anilina	Metahemoglobinemia
Azobenceno	Hepatotoxicidad
Bencidina	Daño corneal
Cloronitrobenzenos	Multisistémico
Clorotoluidinas	Metahemoglobinemia
Diazometano	Neumonitis
Dicloronitrobenzeno	Irritación vesical
Difenilnitrosamina	Daño corneal
Dimetilhidrazinas	Convulsiones
Dinitrotolueno	Anemia
Etilenimina	Neumonitis
Hidrazina	Hemólisis
Hidroxilamina	Teratógeno
Metil isotiocianato	Hepatotoxicidad
N-Metil-N-Nitrosourea	Daño pancreático
Nitrato de N-Propilo	Hipotensión
Nitrometano	Convulsiones
Nitrotoluenos	Anemia
Piridina	Cardiotóxico
Tetranitrometano	Cardiotóxico

HIDROCARBUROS HALOGENADOS

Alilo, bromuro de	Neurotoxicidad y hepatotoxicidad
Bromoacetona	Neurotoxicidad y daño corneal
Bromodichlorometano	Multisistémico
Cloroacético ácido	Neurotoxicidad y daño corneal
Clorobutano	Neurotoxicidad y daño corneal
Diclorobenceno	Multisistémico

SUSTANCIAS AMBIENTALES CARCINÓGENAS

Sustancia	Órgano blanco
Asbestos	Cavidad pleural
Cloruro de vinilo	Cerebro
Hidrocarburos policíclicos	Escroto
Tricloroetileno	Hígado
Cromo, níquel	Mucosa nasal

Centros de información y asesoramiento toxicológico

Amada Wilkins Gámiz

Las directrices de funcionamiento de los centros de información toxicológica fueron desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud, a través de su Programa Internacional de Seguridad de Sustancias Químicas.

Los primeros centros de información toxicológica se desarrollaron en Europa y América del Norte en la década de 1950.

En México, desde el año de 1966 se creó el primer centro de intoxicación, que inició sus actividades en el Servicio de Urgencias del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional. En 1978, a su función de información toxicológica se agregó la asistencia especializada de las intoxicaciones, además de actividades relacionadas con la investigación y la enseñanza de esta patología.

Idealmente, las funciones de los CIT (Centros de Información Toxicológica) son:

- Brindar información toxicológica accesible a la población durante las 24 h, los 365 días del año.
- Ofrecer, en casos específicos, una asesoría especializada para el diagnóstico y el tratamiento de intoxicaciones y envenenamientos.
- Promover medidas preventivas.
- Participar en la educación toxicológica de los profesionales de salud.
- Crear un banco de antídotos basados en la prevalencia de los distintos tipos de intoxicaciones.
- Crear un registro de intoxicaciones.

Centro de información toxicológica. Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI"
Teléfono: 5627-6900 ext. 22320 y 22323.

- Centro de Información Toxicológica (AMIFAC), Asociación Mexicana de la Industria Fitosanitaria (SINTOX). El servicio está disponible las 24 h del día:
Teléfonos: 5598-6659, 5598-6695, 5611-2634.
Lada (01 800) 00-928-00.
Fax (015) 598-66-66.
Centro telefónico Vive sin Drogas: 01-800-911-2000.
Centro Regional de Toxicología SSA, Secretaría de Salud de Nayarit: (3) 213-34-53.
Centro de información toxicológica CITVER, Veracruz: (229) 932-97-53
LOCATEL.

Centros de información toxicológica en México

Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI"	Conmutador 5627-6900 Extensiones 22320 y 22323
Servicio de Toxicología Centro Médico La Raza	5724-5900 5762-1088
Secretaría de Salud	Venustiano Carranza 5766-1269 Xochimilco 5676-2767
Asociación Mexicana de la Industria Fitosanitaria (AMIFAC)	5598-6659 5598-6995 5611-2634 Lada 01-800-00-92-000 Fax (015) 598-6666
Centro de Información Toxicológica en Veracruz (CITIVER)	Hospital General de Veracruz Avenida 20 de noviembre. Veracruz (29) 32-11-71 ext. 242 (29) 32-97-53
Centro Regional de Información Toxicológica Tepic (CRIT)	Dr. Gustavo Baz núm. 33 Col. Fray Junípero, Tepic, Nayarit Email tóxico tepic megared
Centro Telefónico Vive Sin Drogas	01-800-91-20-00
Herbario Medicinal del IMSS	5588-5607 Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Sitios de Internet

Rocío Olvera Santamaría

1. <http://www.salud.gob.mx/retomex/acerca.html> **RETOMEX**. La red toxicológica mexicana fue creada en el año 2000 durante el marco de la Segunda Reunión de Responsables de Centros de Información Toxicológica, con la finalidad de mantener una actualización constante en toxicología en los interesados en esta especialidad.
2. <http://www.cepis.org.pe/scripts/toxicología/directorio.php-6k> Directorio de Centros de Información Toxicológica.
3. http://www.amhi.org.mx/eventos/promo_toxicología.htm Asociación Mexicana de Higiene Industrial (AMHI).
4. http://www.cce.org.mx/cespedes/publicaciones_revista_/amifac.pdf. **SINTOX**. Servicio de Información Toxicológica que proporciona asesoría médica en caso de intoxicaciones por agroquímicos.

TOXNET. Guía de toxicología clínica, bases de datos de tóxicos. Su actualización es mensual y el fichero contiene más de dos millones de referencias.

1. <http://www.nlm.nih.gov> Biblioteca Nacional de Medicina con acceso a topline.
2. <http://www.fda.gov> *Food and Drug Administration*.
3. <http://www.cfsan.fda> Monografías relacionadas con toxicología clínica.
4. <http://www.samhasa.gov> *The Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMHA).
5. <http://www.nsc.org/ehc/lead.htm> *National Lead Information Center*. Contiene artículos relacionados con la intoxicación por plomo.

6. <http://www.toxtown.nlm.nih.gov/city/main.html> Contiene monografías relacionadas con riesgos ambientales.
7. <http://www.pediatrics.med.miami.edu/FPIC/index.html> Florida Poison information Center-Miami. Universidad de Miami. Departamento de Pediatría. Jackson Memorial Medical Center.
8. <http://www.napcc.aspc.org> National Animal Poison Control Center.
9. <http://www.atsdr.cdc.gov/> Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
10. <http://www.clintox.org> American Academy of Clinical Toxicology.
11. <http://www.herbalgram.org> American Botanical Council.
12. <http://www.acmt.net> American College of Medical Toxicology.
13. <http://www.fda.gov/medwatch> Medwatch.
14. <http://www.inhalants.org> National Inhalant Prevention Coalition.
15. <http://www.mhaus.org> Malignant Hyperthermia Association of the United States.
16. <http://www.nofas.org> National Organization on Fetal Alcohol Syndrome.
17. <http://www.who.dk/> Regional Office for Europe.
18. <http://www.who.dk/adt/main.htm> Alcohol and Tobacco Unit.
19. <http://www.who.org.h/> Regional Office for Western Pacific.
20. <http://www.who.org.h/themesfocuses/theme2/special/tobacco.htm> Substance Abuse including Alcohol and Tobacco.
21. <http://www.emcdda.org/> EMCDDA. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
22. <http://www.undc.org/> UNDCP. United Nations International Drug Control Programme.
23. <http://www.areas.it/main.asp?menu=GRUPI&pag=DruALc> Cochrane Drugs and Alcohol Group.
24. <http://www.mentorfoundation.org/> Mentor Foundation on Youth Substance Abuse Prevention.
25. <http://www.qed.org.uk/> Qualitative European Drug Research, EMCDDA/NAC.
26. <http://www.nida.nih.gov/> NIDA. National Institute on Drug Abuse.
27. <http://www.ccsa.ca/> Canadian Centre on Substance Abuse.
28. <http://www.camh.net/> Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canadá.
29. <http://www.sustanceabuse.rwjff.org> Substance Abuse Resource Centre. The Robert Wood Johnson Foundation.

