

Tratamiento de las intoxicaciones - 1985

F. Winchester, C. Rotellar, G. E. Schreiner *

Introducción

De los 2.000.000 de muertes al año en los Estados Unidos, el 7 % son debidas a acciones externas. La clasificación de lesiones producidas desde el exterior incluyen 12.000 muertes por intoxicación (1978). En el Reino Unido, las muertes por este motivo fueron 5.000 en el año 1977. El monóxido de carbono es el responsable de la mayor parte de las intoxicaciones en Estados Unidos y en Inglaterra. (Solamente un tercio de las muertes por monóxido de carbono son accidentales.)

En el Reino Unido, ha habido un descenso del número de intoxicaciones debidas a ingestión de barbitúricos y salicilatos y un aumento del número de enfermos que ingieren diazepam y acetaminofen. Este fenómeno no ha sido claramente identificado en Estados Unidos, pero existe la impresión de que también ocurre así. De todas formas, los opiáceos y barbitúricos son los agentes predominantemente ingeridos en los Estados Unidos.

La mayoría de las muertes por envenenamiento ocurren antes de que el enfermo llegue al hospital. La mortalidad global de los enfermos hospitalizados es baja, sobre todo desde la introducción del «método escandinavo», por Clemmensen y Nilsson en los años 60 (1). En enfermos severamente intoxicados, por ejemplo aquellos que llegan en coma estado IV (arrefléxicos, hipotérmicos, hipoventilados e hipotensos), la mortalidad va desde un 5 a un 34 %. En las intoxicaciones por salicilatos existe una mortalidad temprana del 2% o tardía del 25 %, dependiendo de cuánto se tarda en diagnosticar e instituir el tratamiento.

* Georgetown University Medical Center. Washington D. C. (U. S. A.).

La guía para el tratamiento de las intoxicaciones la indicamos en la tabla I.

TABLA I

Tratamiento de las intoxicaciones - 1985

- | | |
|----|--|
| 1. | Identificación, lavado gástrico, administración sorbente oral |
| 2. | Cuidados intensivos |
| 3. | Eliminación activa del producto <ul style="list-style-type: none"> a) diuresis forzada b) hemodiálisis c) hemoperfusión |
| 4. | Plasmaféresis, exanguinotransfusión, inmunofarmacología |

Terapéutica específica de las intoxicaciones

No es el propósito de esta discusión el hablar de forma concreta de todos los pasos a seguir en el tratamiento de las intoxicaciones. Como se puede ver en la tabla I, la mayoría de los enfermos se pueden tratar en las categorías 1 y 2, y solamente unos pocos necesitan ser tratados por métodos de eliminación activa, que se indican en 3 y 4. Lógicamente, es muy importante identificar el agente tóxico, y el obtener una completa historia clínica es de suma importancia. El lavado gástrico es recomendable para la mayoría de los medicamentos, excepto con agentes como el queroseno y bases fuertes, como detergentes usados en las máquinas automáticas o productos utilizados para desobstruir las cañerías. Con el queroseno, la aspiración durante el lavado gástrico puede producir neumonitis querosénica y, con ácidos y bases fuertes, perforación esofágica o gástrica. En pacientes inconscientes no se debe intentar el lavado gástrico, a menos que las vías respiratorias estén prote-

gidas. La terapia con sorbentes orales es extremadamente útil en el tratamiento de las intoxicaciones. En los años 60, la mortalidad y la morbilidad en niños que ingerían aspirina o barbitúricos se redujo considerablemente con la utilización de grandes cantidades de partículas de carbón (4). El carbón activado es capaz de adsorber medicamentos y productos químicos en su superficie y es extremadamente útil con sustancias como los salicilatos, barbitúricos y otros agentes hipnóticos; antidepresivos tricíclicos acetaminofen (aunque el antídoto del acetaminofen, la n-acetilcisteína, es también adsorbido por el carbón, por lo que el lavado gástrico no se recomienda si se usa n-acetilcisteína) y teofilina. Esto es solamente una lista parcial de productos que son adsorbidos por el carbón activado; el lector puede encontrar más información en Corby y cols. (5).

Eliminación activa de medicamentos

Diuresis forzada

La diuresis forzada con alcalinización o acidificación de la orina es útil solamente en un pequeño porcentaje de medicamentos. Los ácidos débiles, como fenobarbital, ácido acetilsalicílico y 2-4-D, son bien eliminados con diuresis alcalina. Las bases débiles, como amfetaminas, fenfluramina, fenciclidina y quinina, son bien eliminadas con diuresis ácida. Las ventajas de la alcalinización urinaria en la intoxicación por salicilatos son sustanciales. El ácido salicílico tiene un pH de 3,0, por lo que con un pH urinario de 3,0 la proporción de salicilato (ionizado) y de ácido salicílico (no ionizado) es 1:1. La proporción de salicilato aumenta a 25.000:1 con un pH urinario de 7,4 o mayor. Es bien sabido que el producto ionizado no es bien reabsorbido a través del epitelio tubular y, por lo tanto, se elimina en la orina. En consecuencia, la eliminación de salicilato se aumenta considerablemente con un pH urinario de 8. Mientras la diuresis forzada se usó inicialmente en el tratamiento de las intoxicaciones por salicilatos, Prescott y cols. (6) han señalado el hecho de que la simple alcalinización de la orina sin producir un aumento de la diuresis (200-300 ml/hr), es seguramente suficiente para conseguir una buena eliminación de salicilatos. Los peligros de la diuresis forzada son el edema pulmonar, alcalosis o acidosis, hipokalemia e hiperkalemia.

Hemodiálisis

Abel, Rowntree and Turner (7) fueron los primeros en usar diálisis en perros para el trata-

miento de las intoxicaciones por salicilatos. Posteriormente, Doolan y cols., en 1952 (8), demostraron que en enfermos intoxicados por salicilatos el riñón rotatorio de Kolf era capaz de remover nueve veces más salicilatos que con el tratamiento convencional, aunque los resultados no fueron los esperados debido a problemas técnicos. Posteriormente, Schreiner y cols., en 1959 (9), demostraron claramente que con 6 horas de hemodiálisis se removían cantidades sustanciales de salicilatos, con mejoría clínica del enfermo. Posteriormente, Schreiner y otros autores (10-12) publicaron las series de discusiones clásicas sobre hemodiálisis en intoxicaciones y establecieron unas pautas para el tratamiento con diálisis de los enfermos severamente intoxicados. En la tabla II se reseñan los productos eliminados por diálisis.

Hemoperfusión

La hemoperfusión consiste en el paso de sangre anticoagulada a través de partículas de solvente contenidas en una columna. La hemoperfusión a través de carbón usa carbón activado acoplado a una membrana polimérica que mejora su biocompatibilidad, mientras que las resinas de hemoperfusión generalmente son de XAD-4 (polistireno divinilbenceno), que es una resina no iónica que atrae particularmente sustancias liposolubles. Los pioneros de la hemoperfusión fueron Yatzidis (13), Chang (14) y Rosenbaum (15). En la tabla III se indican los productos que son especialmente removidos por hemoperfusión.

Plasmaféresis y exanguinotransfusión

Estas técnicas raramente se han empleado en el tratamiento de las intoxicaciones. Sin embargo, pueden ser de cierta utilidad en niños en los cuales los cambios del plasma o de sangre total pueden realizarse con rapidez. Metales como el cromo o el ácido crómico son eliminados con facilidad con estas técnicas (16).

Inmunofarmacología

La inmunofarmacología se refiere al uso de fragmentos de Fab de las inmunoglobulinas contra productos determinados. Los fragmentos Fab mantienen su poder neutralizador de los anticuerpos, pero sin la capacidad de desencadenar la respuesta inmunológica. Se han conseguido buenos resultados con esta técnica en las intoxicaciones con digoxina (17). Sin embargo, se necesita una buena función renal, ya que el complejo antígeno-anticuerpo es eliminado princi-

TABLA II

Eliminación de medicamentos por medio de diversas técnicas de diálisis

ALCOHOLES *	BARBITURICOS *	TOXINAS PLANTAS/ANIMALES, HERBICIDAS E INSECTICIDAS
etanol	amobarbital	alquilfosfato
etilenglicol	aprobarbital	Amanita phalloides
isopropanol	barbital	amanitina
metanol	butabarbital	(atropina)
ANALGESICOS *	butalbital	demeton-S-metilsulfóxido
acetaminofén/paracetamol	ciclobarbital	dimetoato *
acetofenetidina	pentobarbital	dinitrofenol
ácido acetilsalicílico	quinalbital	diquat
ácido salicílico	(secobarbital)	(ergotamina)
metilsalicilato	METALES/INORGANICOS	metilmercurio complejo
propoxifeno	ácido bórico	(organofosfatos)
ANTIDEPRESIVOS *	(ácido crómico)	paraquat
amfetamina	(aluminio) *	serpiente, mordedura
(amitriptilina)	amoníaco	sodio y potasio, clorato
(fenelzina)	arsénico *	SOLVENTES/GASES
(imipramina)	boratos	acetona
isocarboxazida	bromuro	alcanfor
metamfetamina	carbromal	carbón, monóxido
(nortriptilina)	cloruro	(carbón, tetracloruro)
(pargilina)	cobre	(dicloroetano)
tranilcipromina	(cromatos)	(dinitro-o-cresol)
AGENTES ANTIMICROBIANOS/ ANTICANCEROSOS	(estaño)	(eucalipto, aceite)
amikacina	estroncio	tioles
ampicilina	fluoruro *	(tolueno)
azatioprina	fosfato *	(tricloroetileno)
azlocilina	(hierro)	AGENTES CARDIOVASCULARES
bacitracina	litio	N-acetilprocainamida
carbenicilina	(magnesio) *	atenolol
cefaloridina	(mercurio)	(cloroquina)
cefalotina	nitrate	(diazóxido)
cefamandole	plomo	(digitonina)
(ciclofosfamida)	potasio *	(digoxina)
(cicloserina)	sodio *	metildopa
cloramfenicol	talio	ouabaína
cloroquina	yoduro	practolol
colchicina	(zinc)	procainamida
colistina	HIPNOTICOS NO BARBITURICOS, SEDANTES Y TRANQUILIZANTES	propranolol
estreptomina	carbamazepina	(quinidina)
(etambutol)	carbromal	(quinina)
flucitosina	(clordiazepóxido)	sotalol
5-fluorouracilo	(clorpromazina)	DIVERSOS
fosfomicina	(diazepam)	(acetohepamida)
gentamicina	dietilpentenamida	ácido oxálico
(hexaclorofeno)	(difenhidramina)	anilina
(isoniazida)	(difenilhidantoína)	citrato sódico
kanamicina	etclorvinol	cimetidina
(methotrexato)	(etinamato)	(clorpropamida)
naftilina	gallamina, trietiyoduro	manitol *
neomicina	glutetimida	metilmercurio complejo
nitrofurantoína	(heroína)	metilprednisolona
penicilina	hidrato de cloral	nitratos
polimixina	meprobamato	(orfenadrina)
quinina	(metaqualona)	oxalato
sulfonamidas	metiprilona	(teofilina)
tetraciclina	(metosuximida)	tiocianato *
tobramicina	paraldehído	
vancomicina	primidona	

* Estudios *in vivo*.

Los medicamentos que se reseñan entre paréntesis significa que la diálisis es inefectiva o no hay datos suficientes.

(Publicada con permiso del propietario del copyright.)

TABLA III

Eliminación de medicamentos por medio de la hemoperfusión

ALCOHOLES (etanol) (metanol)	HIPNOTICOS NO BARBITURICOS, SEDANTES Y TRANQUILIZANTES (acetamidas) carbromal cloral, hidrato clorpromazina (diacepam) dietilpentenamida difenilhidramina etclorvinol * glutetimida * meprobamato metaqualona * metiprilona * metsuximida N-desmetsuximida pentenamida promazina prometazina
ANALGESICOS (acetaminofén/paracetamol) * ácido acetilsalicílico * fenilbutazona metilsalicilato * propoxifeno	
ANTIDEPRESIVOS amfetamina (amitriptilina) (clomipramina) (desipramina) imipramina (nortriptilina)	
AGENTES ANTIMICROBIANOS/ANTICANCEROSOS ampicilina clindamicina cloramfenicol doxorubicina * eritromicina gentamicina isoniazida (methotrexato)	TOXINAS PLANTAS/ANIMALES, HERBICIDAS/INSECTICIDAS alcanfor Amanita phalloides amanitina clordane clorurados, insecticidas demeton-S-metilsulfóxido * dimetoato * faloidina nitrostigmina paraquat * paratión policlorurados bifenilos
BARBITURICOS * amobarbital barbital butabarbital fenobarbital hexabarbital pentobarbital quinalbital secobarbital tiopental vinalbital	SOLVENTES/GASES carbono, tetracloruro etilenóxido tricloroetanol
AGENTES CARDIOVASCULARES N-acetilprocainamida (digitoxina) (digoxina) * diisopiramida metilproscilarina procainamida quinidina quinina	DIVERSOS ácido oxálico adrenalina alcanfor aminofilina angiotensina dopamina (fenilciclídina) fenoles (fluoracetamida) heparina noradrenalina (podofilina) teofilina
METALES/INORGANICOS (calcio) (fosfato) (talio)	

* Estudios *in vivo*.

Los medicamentos que se reseñan entre paréntesis significa que la hemoperfusión es inefectiva o no hay datos suficientes.

(Publicada con permiso del propietario del copyright.)

palmente por el riñón. Actualmente, esta técnica está en el principio de su desarrollo y seguramente en un futuro cercano será de gran utilidad para el tratamiento de sustancias como el paraquat y los antidepresivos tricíclicos (18).

Evaluación de la eficacia y de cuándo utilizar los diversos métodos de eliminación activa

Diversos factores determinan la eficacia de la diálisis y de la hemoperfusión como buenas técnicas para la eliminación de tóxicos. Como se puede observar en la tabla II, la eliminación de tóxicos por medio de la diálisis peritoneal es relativamente inefectiva, ya que el clearance máximo es de 10 ml/min. Sin embargo, esta técnica es útil en casos de severa hipotermia (el calentamiento del enfermo se puede conseguir de forma muy sencilla con el uso de líquido de diálisis caliente) y cuando no se dispone de otras técnicas (3). Los principales factores que determinan la eliminación de productos con hemodiálisis y hemoperfusión son la liposolubilidad o solubilidad acuosa del producto a eliminar, el porcentaje de producto extraído por cada técnica, el volumen de distribución del producto y la velocidad de paso entre los diversos compartimientos corporales. Los productos liposolubles son más fácilmente eliminados con sorbentes, mientras los solubles en agua, como el litio y los salicilatos, son mejor eliminados con hemodiálisis. Los productos altamente liposolubles, como la glutetimida y el etchlorvinol, son mejor eliminados con la resina XAD-4 (3). Del mismo modo, productos liposolubles como la digoxina son bien eliminados con el carbón o mejor con la resina XAD-4. Gibson y cols. (19) y Hoy y cols. (20) han demostrado en el hombre y en el animal que la velocidad del transporte intercompartimental de la digoxina, de un pool rápidamente equilibrable al plasma, es bastante rápido y por lo tanto la eliminación total de digoxina se aumenta considerablemente con la hemoperfusión.

El criterio para utilizar hemodiálisis o hemoperfusión es principalmente clínico. Por ejemplo, si el enfermo clínicamente se deteriora con rapidez a pesar del tratamiento convencional, debe considerarse el uso de hemodiálisis y hemoperfusión. Del mismo modo, si el enfermo está predisposto a sufrir complicaciones debido a la intoxicación, como por ejemplo una neumonía en presencia de enfermedad obstructiva de las vías aéreas, o en presencia de disminución de la función renal, hepática o cardíaca que disminuiría la velocidad de eliminación natural del producto, entonces la hemodiálisis y la hemoper-

fusión están indicadas. Si no hay antídoto o si el producto tóxico puede producir graves lesiones o alteraciones metabólicas (como los salicilatos, metanol o etilenglicol), entonces debe usarse la hemodiálisis para corregir la acidosis metabólica, al mismo tiempo que se elimina el producto y sus metabolitos. Lógicamente, la hemodiálisis o la hemoperfusión no deben utilizarse si la velocidad de eliminación del producto no va a ser superior a la que normalmente llevan a cabo el hígado y el riñón.

La concentración sérica del producto tóxico debe ser usada como guía para la utilización de hemodiálisis o hemoperfusión. Sin embargo, estos niveles plasmáticos deben relacionarse con el tiempo de ingestión del producto y con otros productos que hayan podido ser ingeridos. En el 30 % o más de los casos de intoxicaciones, se ingieren varios productos (por ejemplo, alcohol e hipnóticos centrales) y en casos como éste los niveles plasmáticos de cada producto pueden ser inferiores a los normalmente reconocidos como peligrosos. La interacción de los diversos agentes tóxicos, incluso a niveles plasmáticos individuales bajos, puede ocasionar un coma profundo o alteraciones metabólicas importantes.

En resumen, la hemodiálisis se usa para eliminar productos solubles en agua, como el litio o bromuros, y es útil también en la corrección de trastornos metabólicos asociados a la intoxicación de salicilatos, metanol y etilenglicol, ya que la corrección de la acidosis se consigue fácilmente con la diálisis con baño de bicarbonato. En el caso del metanol y el etilenglicol, los metabolitos producidos por la alcoholdehidrogenasa —ácido fórmico en el primero y oxalato en el segundo— son altamente tóxicos para el organismo. El etanol es preferentemente metabolizado por la alcoholdehidrogenasa y debe ser administrado en enfermos con intoxicación por etanol y etilenglicol, ya que la formación de los metabolitos tóxicos producidos por estos dos productos pueden prevenirse o al menos retrasarse. Durante la hemodiálisis, la cantidad de etanol a administrar debe aumentarse, ya que es eliminado en grandes cantidades. La hemoperfusión se reserva principalmente para productos liposolubles (hipnóticos centrales, digoxina, teofilina y probablemente antidepresivos tricíclicos), aunque todavía no está claro si la hemoperfusión elimina suficiente cantidad del producto tóxico, como para ser clínicamente útil. Sin embargo, existen estudios anecdóticos sobre la eficacia de la hemoperfusión en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos.

Reconocimiento

Agradecemos a la señora Betty Mendelson su ayuda en la elaboración de este manuscrito.

Bibliografía

1. Clemmensen, C.; Nilsson, E.: Therapeutic trends in the treatment of barbiturate poisoning: The Scandinavian method. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2:220, 1961.
2. Anderson, R. J.; Potts, D. E.; Gabor, P. A.; Rummack, B. B.; Schrier, R. W.: Unrecognized adult salicylate intoxication. *Ann. Intern. Med.*, 85:745, 1976.
3. Winchester, J. F.: Active methods for detoxification: oral sorbents, forced diuresis, hemoperfusion and hemodialysis. In: *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, W. B. Saunders, Philadelphia (eds. Haddad L. M., Winchester J. F.), p. 154, 1983.
4. Holt, L. E., Jr.; Holz, P. H.: The black bottle. *J. Pediatr.*, 63:306, 1963.
5. Corby, D. G.; Fiser, R. H.; Decker, W. J.: Re-evaluation of the use of activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *Pediatr. Clin. North Am.*, 17:3: 545, 1970.
6. Prescott, L. F., et al.: Diuresis of urinary alkalization for salicylate poisoning. *Br. Med. J.*, 285: 1383, 1982.
7. Abel, J. J.; Rowntree, L. G.; Turner, B. B.: On the removal of diffusible substances from the circulating blood by means of dialysis. *Trans. Assoc. Am. Phys.*, 28:51, 1913.
8. Doolan, P. D.; Walsh, W. P.; Kyle, L. H.; Wishinsky, H.: Acetylsalicylic acid intoxication: A proposed method of treatment. *JAMA*, 146:105, 1951.
9. Schreiner, G. E.; Berman, L. B.; Griffin, J.; Feys, J.: Specific therapy for salicylism. *N. Engl. J. Med.*, 253:13, 1955.
10. Maher, J. F.; Schreiner, G. E.: The dialysis of poisons and drugs. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 13:369, 1967.
11. Schreiner, G. E.: Dialysis of poisons and drugs—Annual review. *Trans. Am. Soc. Intern. Organs*, 16:544, 1977.
12. Winchester, J. F.; Gelfand, M. C.; Kneppshield, J. H.; Schreiner, G. E.: Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs—Update. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 23:762, 1977.
13. Yatizidis, H.: A convenient haemoperfusion micro-apparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxications. Its use as artificial kidney. *Proc. Eur. Dial., Transpl. Assoc.*, 1:83, 1964.
14. Andrade, J. D.; Van Wagenen, R. A.; Chang, C.; Ghavamian, M.; Volder, J.; Kirkham, R.; Kolff, W. J.: Coated Adsorbents for direct blood perfusion. II. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 18: 473, 1972.
15. Rosenbaum, J. L.; Kramer, M. S.; Raja, R.: Resin hemoperfusion for acute drug intoxication. *Arch. Intern. Med.*, 136:263, 1976.
16. Seyffart, G.: *Poison index*. Fresenius Foundation, Bad Homburg, West Germany, 1977.
17. Smith, T. W.; Haber, E.; Yeatman, L. et al.: Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin, specific antibodies. *N. Engl. J. Med.*, 294:797, 1976.

18. Colburn, W. A.: Specific antibodies and Fab fragments to alter the pharmacokinetics and reverse the pharmacologic/toxicologic effects of drugs. *Drug Metab. Rev.*, 11:223, 1980.
19. Gibson, T. P.; Lucas, S. V.; Nelson, H. A.; Atkinson, A. J.; Okita, G. T.; Ivanovich, P.: Hemoperfusion removal of digoxin from dogs. *J. Lab. Clin. Med.*, 91:673, 1978.
20. Hoy, W.; Gibson, T. P.; Biddle, T.: Digoxin removal from a patient with renal failure by hemoperfusion with Amberlite XAD-4 resin. *Artif. Organs*, 3:124, 1979.