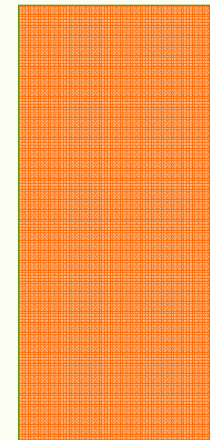


TOXICOLOGÍA CLÍNICA

PAPEL DEL FARMACÉUTICO

AINARA CAMPINO VILLEGAS
ADJUNTA SERVICIO DE FARMACIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES
JUNIO 2013



INDICE

- Conceptos generales
- Toxíndromes
- Tratamiento de una intoxicación aguda. Medidas básicas
- Antídotos
- Controversias y novedades

CONCEPTOS GENERALES

¿ QUÉ ES TOXICOLOGÍA?

“la ciencia que estudia los efectos adversos, (o la toxicidad), de las sustancias y productos químicos sobre los organismos vivos así como los mecanismos de acción, diagnóstico, prevención y tratamiento de las intoxicaciones”

¿ QUÉ ES TOXICOLOGÍA CLÍNICA?

“Rama de la toxicología cuya misión fundamental es contribuir al diagnóstico y al tratamiento de las intoxicaciones agudas y crónica”

¿ QUÉ ES UN TÓXICO?(I)

“Los tóxicos son sustancias capaces de producir en un órgano o sistema de órganos lesiones estructurales o funcionales e incluso provocar la muerte”

“La dosis es la que determina que una cosa sea o no veneno”

Paracelso 1493-1541

¿ QUÉ ES UN TÓXICO?(II)

Dosis letal (DL)

es aquella cuya administración causa la muerte

Dosis Letal 50 (DL 50)

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

¿ QUÉ ES UN TÓXICO?(III)



CLASIFICACIÓN DE LAS INTOXICACIONES

- Las intoxicaciones sobreagudas: la acción del producto tóxico se produce con gran rapidez, ocasionando con frecuencia la muerte en pocos minutos u horas.
- Las intoxicaciones agudas van a dar lugar a síntomas visibles y generalmente graves, pudiendo producir la muerte en pocos días.
- Se denominan subagudas si la intoxicación tiene lugar en el transcurso de varios días o semanas.
- Las crónicas son debidas generalmente a pequeñas cantidades de una sustancia tóxica durante mucho tiempo, con una lenta acumulación en el organismo

¿ QUÉ ES UN PRODUCTO ATÓXICO?

TABLA IV.- Productos cuya ingesta, o contacto con la piel o la boca, es considerada como prácticamente atóxica (salvo ingestas masivas)

Aceite de parafina
Antiácidos
Antibióticos (excepto tuberculostáticos)
Arcilla para modelar
Chicle
Cirio de cera
Colorete
Corticosteroides
Cosmética infantil (jabones, champús, colonias, etc.)
Crema corporal
Crema de manos
Deshumidificadores de sílice
Desmaquilladores
Desodorantes corporales
Desodorantes para neveras y ambientes domésticos
Edulcorantes (sacarina, ciclamato)
Laca para el cabello
Lanolina
Lápices para escribir o dibujar
Lápiz de labios
Maquillaje
Mercurio de un termómetro
Mina de lápices
Papel de periódico
Pasta de dientes
Pelota de golf o de ping-pong
Protectores solares
Punta de bolígrafo
Rimel
Sombra de ojos
Tinta de plumas y bolígrafos
Tónicos para el cuero cabelludo
Vaselina

Ningún agente químico es totalmente seguro

Volumen de un trago en un niño menor de 5 años es de 5mL y el de un adulto de 15 mL



¿QUÉ ES UN ANTÍDOTO?(I)

“ conjunto de medicamentos que, a través de diversos mecanismos, impiden, mejoran o hacen desaparecer algunos signos y síntomas de las intoxicaciones”

¿QUÉ ES UN ANTÍDOTO?(II)

MECANISMOS DE ACCIÓN:

- Unión al tóxico en el espacio vascular o extravascular, por mecanismo químico o inmunológico (anticuerpos antidigoxina)
- Bloqueo de una vía metabólica (etanol)
- Facilitación de una vía metabólica (N-acetilcisteina)
- Reversión de una acción tóxica (azul de metileno)
- Normalización de trastornos metabólicos (glucosa)
- Antagonistas de receptores (naloxona)

¿QUÉ ES UN ANTÍDOTO?(III)



¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO DE ALTO RIESGO?(I)

“Medicamentos de alto riesgo son aquellos que cuando se utilizan incorrectamente presentan una mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes”

¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO DE ALTO RIESGO?(II)

Recomendaciones para el manejo de medicamentos de alto riesgo

- establecer y difundir una relación con los medicamentos de alto riesgo
- estandarizar su prescripción, almacenamiento, preparación y administración
- establecer dosis máximas y alertas automatizadas
- limitar el número de presentaciones y de concentraciones disponibles
- implantar prácticas de doble chequeo en la preparación y administración de estos medicamentos

TOXÍNDROMES

¿QUÉ ES UN TOXÍNDROME?(I)

“Conjunto de signos y síntomas cuya agrupación sugiere la exposición a un producto tóxico, habitualmente un medicamento o droga de abuso”

ningún toxíndrome es patognomónico de una agente específico o de una causa tóxica

¿QUÉ ES UN TOXÍNDROME?(II)

TABLA II. Síntomas y signos que orientan en la identificación del tóxico

Coma	Delirio agitado	Convulsiones
Alcohol	Alcohol (toxicidad-deprivación)	Anfetaminas
Anticonvulsivantes	Alucinógenos	Anticolinérgicos
Antidepresivos cíclicos	Anticolinérgicos	Antidepresivos cíclicos
Anticolinérgicos	Fenciclidina	Bloqueantes canales de Na
Arsénico	Simpaticomimético (cocaína)	Cafeína
Barbitúricos		Cocaína
β -bloqueantes		Deprivación alcohol o de hipnótico-sedantes
Colinérgicos		Hipoglucemiantes orales
CO		Isoniazida
Etanol		Propoxifeno
Fenotiazinas		Propranolol
Hipnótico-sedantes		Teofilina
Hipoglucemiantes orales		<i>Cualquier sustancia que cause hipotensión o hipoglucemia puede causar convulsiones</i>
Neurolepticos		
Opiáceos		
<i>Cualquier sustancia que cause convulsiones o hipotensión puede causar obnubilación o coma</i>		
Temperatura		Pupilas
↑	↓	Miosis
Anticolinérgicos	β -bloqueantes	Colinérgicos
Fenotiazinas	CO	Etanol
Inhibidores	Colinérgicos	Fenotiazinas
MAO	Etanol	Nicotina
Metales	Hipnótico-sedantes	Opioides
Salicilatos	Hipoglucemiantes	Midriasis
Simpaticomimético		Anfetaminas
		Anticolinérgicos
		Cocaína
		Glutetimida
		Meperidina
		Simpatomiméticos



¿QUÉ ES UN TOXÍNDROME?(III)

TABLA III. Síndromes clínicos que orientan en la identificación del tóxico

Tensión arterial		Frecuencia cardiaca	
↑	↓	↑	↓
Anticolinérgico	Antidepresivos cíclicos	Anticolinérgico	Antidepresivos cíclicos
Antihistamínico	β-bloqueantes	Antihistamínico	β-bloqueantes
Anfetaminas	CO	Antidepresivos cíclicos	Bloqueantes canales de Ca
Antidepresivos cíclicos	Diurético	Anfetaminas	Clonidina
β-bloqueantes	Fenotiazinas	Cianuro	Colinérgicos
Bloqueantes canales de Ca	Hierro	Cafeína	Digoxina
Cocaína	Hipnóticosedantes	CO	Nicotina
Fenotiazinas	Nitratos	Cocaína	Opiáceos
Hierro	Opioides	Fenotiazinas	Organofosforado
Hipnóticosedantes	Teofilina	Hierro	Parasimpaticomiméticos
Nicotina		Hipnóticosedantes	
Organofosforado		Nitroglicerina	
Teofilina		Salicilatos	
		Teofilina	
Esfuerzo respiratorio		Compuestos radio-opacos	Ácidos
↓	↑		
Antidepresivos cíclicos	CO	Hidrato de cloral	AAS
Barbitúricos	Drogas que inducen acidosis metabólica, fallo hepático o metahemoglobinemia	Metales pesados	Cetoacidosis alcohólica
Benzodiazepina	Nicotina	Hierro	Cianuro
Etanol		Fenotiazinas	Disolventes
Opioides		Algunos compuestos de liberación lenta	Etilenglicol
		Toxinas con envoltorio	Hierro
		Tóxicos en containers (ej., body packers)	Isoniacida
			Metanol
			Tolueno



SÍNDROME ANTICOLINÉRGICO

Causado por:

- Antihistamínicos bloqueantes H1
- Amantadina
- Antiparkinsonianos
- Atropina y alcaloide de Belladona
- Amanita muscaria
- Antidepresivos tricíclicos
- Bromuro de ipratropio
- Escopolamina
- Midriáticos tópicos
- Relajantes musculares como ciclobenzaprina
- Antipsicóticos

Síntomas:

- Sequedad de piel y mucosas
- Enrojecimiento cutáneo
- Midriasis
- Hipertermia
- Alucinaciones, delirio
- Retención urinaria
- Disminución del peristaltismo intestinal
- Taquicardia
- Convulsiones y coma

FISOSTIGMINA



SÍNDROME COLINÉRGICO

Causado por:

- Insecticidas carbámicos y organofosforados
- Setas (Conocybes e Inocybes)
- Nicotina
- Fisostigmina, piridostigmina
- Pilocarpina

ATROPINA

PRALIDOXIMA - OBIDOXIMA

Síntomas muscarínicos:

- Incontinencia urinaria y fecal
- Miosis
- Broncoespasmo
- Sialorrea
- Lacrimeo
- Convulsiones
- Bradicardia

Síntomas nicotínicos:

- Taquicardia
- Hipertensión
- Fasciculaciones musculares

SÍNDROME SIMPATICOMIMÉTICO

Causado por:

- Anfetaminas y cocaína
- LSD
- Teofilina, cafeína
- Efedrina, pseudoefedrina
- Fenilpropanolamina
- Metilfenidato
- Inhibidores recaptación NA (IMAO,..)

Síntomas:

- Convulsiones, temblores, agitación
- Hipertermia, sudoración
- Hipertensión
- Midriasis
- Psicosis
- Taquicardia, taquipnea y arritmias

Tratamiento sintomático. Benzodiacepinas

SÍNDROME OPIÁCEO O NARCÓTICO

Causado por:

- Opioides como morfina, heroína, fentanilo o propoxifeno
- Alfa 2 agonistas centrales en sobredosis como clonidina e imidazolinas

Síntomas:

- Triada: miosis en punta de alfiler, depresión SNC (como flácido) y depresión respiratoria
- Algunos como dextrometorfano dan midriasis
- Hipotensión
- Bradicardia
- Hipotermia
- Hiporreflexia

NALOXONA

SÍNDROME HIPNÓTICO - SEDANTE

Causado por:

- Barbitúricos
- Benzodiacepinas **FLUMAZENILO**
- Hidrato de cloral
- Zolpidem
- Etanol

Síntomas:

- Hipotensión
- Bradipnea
- Hipotermia
- Depresión neurológica
- Hiporreflexia
- Ataxia
- En algunos ancianos y jóvenes: excitabilidad paradójica
- A veces: lesiones bullosas

SÍNDROME HIPERMETABÓLICO

Causado por:

- Salicilatos
- Algunos fenoles:
dinitrofenol y herbicidas
con pentaclorofenol

Síntomas:

- Convulsiones
- Insomnio
- Fiebre
- Hipertermia
- Taquicardia
- Acidosis metabólica

SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

Causado por:

- Interacciones medicamentosas: IMAO + IRSS, IRSS + L-triptofano, meperidina, dextrometorfano, sumatriptan, anfetaminas

Síntomas:

- Anomalías neuromusculares: mioclonías, hiperreflexia, temblor, incoordinación, nistagmus
- Inestabilidad autonómica: sudoración, diarrea, hipertermia, midriasis
- Alteración del nivel de conciencia con agitación, coma, convulsiones tonico-clónicas.

CIPROHEPTADINA
CLORPROMAZINA

TRATAMIENTO DE UNA INTOXICACIÓN AGUDA: MEDIDAS BÁSICAS

PILARES DEL TRATAMIENTO

- Medidas de soporte general
- Disminución de la absorción del tóxico
 - Descontaminación digestiva, cutánea u ocular
- Aumento de la eliminación
- Antídotos

DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA(I)

- Productos absorbibles por la mucosa digestiva
- Dosis tóxicas
- El proceso de absorción no está aún completo (antes de 2 horas post ingesta).
 - este periodo puede ser mayor en casos de coma, hipotensión arterial , fármacos o tóxicos retard o con recirculación hepática y en ingestas de sustancias potencialmente mortales

DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA(II)

- Provocación del vómito
- Lavado gástrico
- Adsorbentes
- Catártico

DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA(III)



[Fig 5.- Algoritmo para seleccionar el método prioritario de descontaminación digestiva en las intoxicaciones por medicamentos más frecuentes. Más detalles en Amigó M, Nogué S. Descontaminación digestiva en la intoxicación medicamentosa aguda. Jano 2005; 1584: 205-208]

DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA PROVOCACIÓN DEL VÓMITO (I)

JARABE DE IPECACUANA

ingesta reciente de fármacos no adsorbibles por el carbón
activado, como las sales de litio y de hierro

DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA PROVOCACIÓN DEL VÓMITO (II)

Journal of Toxicology
CLINICAL TOXICOLOGY
Vol. 42, No. 2, pp. 133–143, 2004

Position Paper: Ipecac Syrup[#]

American Academy of Clinical Toxicology*
European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists**

DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA PROVOCACIÓN DEL VÓMITO (III)



NO tiene lugar en el manejo de las intoxicaciones en la edad pediátrica, salvo que no se disponga de otras medidas de descontaminación gastrointestinal

DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA

ADSORBENTES (I)

CARBÓN ACTIVADO

Muy eficaz

Pocos efectos secundarios

- Salicilatos
- Opiáceos
- Antidepresivos tricíclicos
- Neurolépticos
- Antihistamínicos
- Antiparkinsonianos

Acetona	Doxepina	Nicotina
Ácido mefenámico	Estricnina	Nortriptilina
Aconitina	Fenciclidina	Opiáceos y derivados
Aflatoxina	Fenilbutazona	Organoclorados
Amanitinas	Fenilpropanolamina	Organofosforados
Anfetaminas	Fenitoína	Paracetamol
Amiodarona	Fenobarbital	Paraquat
Amitriptilina	Flecainida	Pentobarbital
Amlodipino	Fluoxetina	Piroxicam
Anilinas	Furosemida	Porfirinas
Aspirina	Glipizida	Propanteline
Astemizol	Glutetimida	Propoxifeno
Atropina	Hexaclorofeno	Queroseno
Barbital	Hidralazina	Quinidina
Benceno	Ibuprofeno	Salicilamida
Benzodiazepinas	Imipramina	Salicilato sódico
Bilirrubina	Ipecacuana	Secobarbital
Bupropión (*)	Isoniazida	Sulfametoxazol
Carbamazepina	Isopropanol	Sulfonilureas
Cianuro (†)	L-tiroxina	Teofilina
Ciclosporina	Malation	Tetraciclinas
Dapsona	Meprobamato	Tolbutamida
Dietilcarbamazina	Metilsalicilato	Toxina botulínica
Difenhidramina	Metotrexate	Valproato sódico
Digitoxina	Mitomicina	Vancomicina (*)
Digoxina y alcaloides derivados	Moclobemida	Verapamilo (*)
Diltiazem (*)	N-acetilcisteína	Yohimbina
	Nadolol	

(*) Efecto de adsorción controvertido.

(†) Es poco adsorbible por el carbón activado: 1 gramo de carbón activado puede adsorber unos 35 mg de cianuro. Pero dado que dosis tan bajas como 200 mg de cianuro pueden ser letales, se puede indicar junto a otras medidas complementarias: aspirado y lavado gástrico, antídotos, medidas de apoyo, etc.

DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA

ADSORBENTES (II)

Sustancias no adsorbibles por el carbón activado

Ácidos	Cesio	Metales pesados (Ni, Co, Zn, Pb, Hg)
Álcalis	Etanol, metanol y otros alcoholes	Petróleo y algunos derivados (gasolina)
Arsénico	Etilenglicol y otros glicoles	Potasio
Bromo	Hierro	Yodo
Cáusticos	Litio	

El carbón está completamente contraindicado

- tras la ingesta de cáusticos
- en los pacientes con riesgo de hemorragia digestiva alta o perforación gastrointestinal como consecuencia de una cirugía digestiva reciente o de una severa patología gastrointestinal previa

DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA ADSORBENTES (III)

- La dosis más recomendada y única es de 25 gramos en el adulto o de 1 g/kg en el niño (máximo 10 - 25 g en menores de 1 año y máximo 25 -50 g entre 1 -14 años)
- En las ingestas de fármacos de cantidad superior a 25 g de principio activo (poco frecuente), se administrarán 50 g de carbón activo
- En intoxicaciones potencialmente muy graves (antidepresivos tricíclicos, antipalúdicos, antiarrítmicos, digoxina,..) se administrarán también 50 g de carbón
- Si el paciente vomita el carbón, debe darse un antiemético, y repetir la dosis a los 30 minutos

DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA ADSORBENTES (IV)

ADMINISTRACIÓN DE DOSIS REPETIDAS DE CARBÓN ACTIVADO

- Productos muy tóxicos o dosis capaces de generar secuelas o la muerte (arsénico, insecticidas organofosforados)
- Productos muy tóxicos y con activa recirculación enterohepática (Amanita phalloides, antidepresivos cíclicos, carbamazepina, fenotiazinas, tiroxina)
- Ingesta de medicamentos con manifestaciones clínicas de gravedad y en los que se ha demostrado la utilidad de la «diálisis gastrointestinal» (fenobarbital, teofilina, fenitoina, aspirina, quinina, dapsona)
- Ingesta de medicamentos con presentaciones tipo «retard» y a dosis muy tóxicas.

DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA ADSORBENTES (V)

DOSIS REPETIDAS DE CARBÓN ACTIVADO

- 25 gramos de carbón activado cada 3 horas, hasta un máximo de 12 horas (o 24 horas en casos muy graves)
- Pacientes pediátricos 1g/kg/2-4 horas
- Si se ha introducido el carbón por sonda, ésta se deja pinzada durante 2 horas y luego se pasa a declive durante 1 hora
- Mezclar con la primera dosis de carbón activado, 30 gramos de sulfato sódico (dosis única)

DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA CATÁRTICOS

SULFATO SÓDICO Y POLIETILENGLICOL

- Combatir el estreñimiento que provocan las dosis repetidas de carbón activado
- El polietilenglicol de cadena larga puede ser útil en las intoxicaciones por litio y hierro, y en el transporte intracorporal de drogas de abuso (body-packers), para acelerar el tránsito intestinal de estos paquetes de droga

DIURESIS FORZADA – HEMODIALISIS (I)

- Criterios relacionados con las características físico-químicas del tóxico
- Criterios relacionados con la técnica de depuración
- Criterios relacionados con las manifestaciones de la intoxicación

DIURESIS FORZADA – HEMODIALISIS (II)

Tabla 2. Principales indicaciones de la diuresis forzada en las intoxicaciones agudas

Tipo de diuresis	Tipo de tóxico
Alcalina	Aspirina
Forzada alcalina	Aspirina
	Fenobarbital Metotrexato 2,4 dicloro-fenoxi-acético Mecoprop
Forzada neutra	Litio <i>Amanita phalloides</i>

Tabla 3. Principales indicaciones de HD en las intoxicaciones agudas por el tipo de tóxico

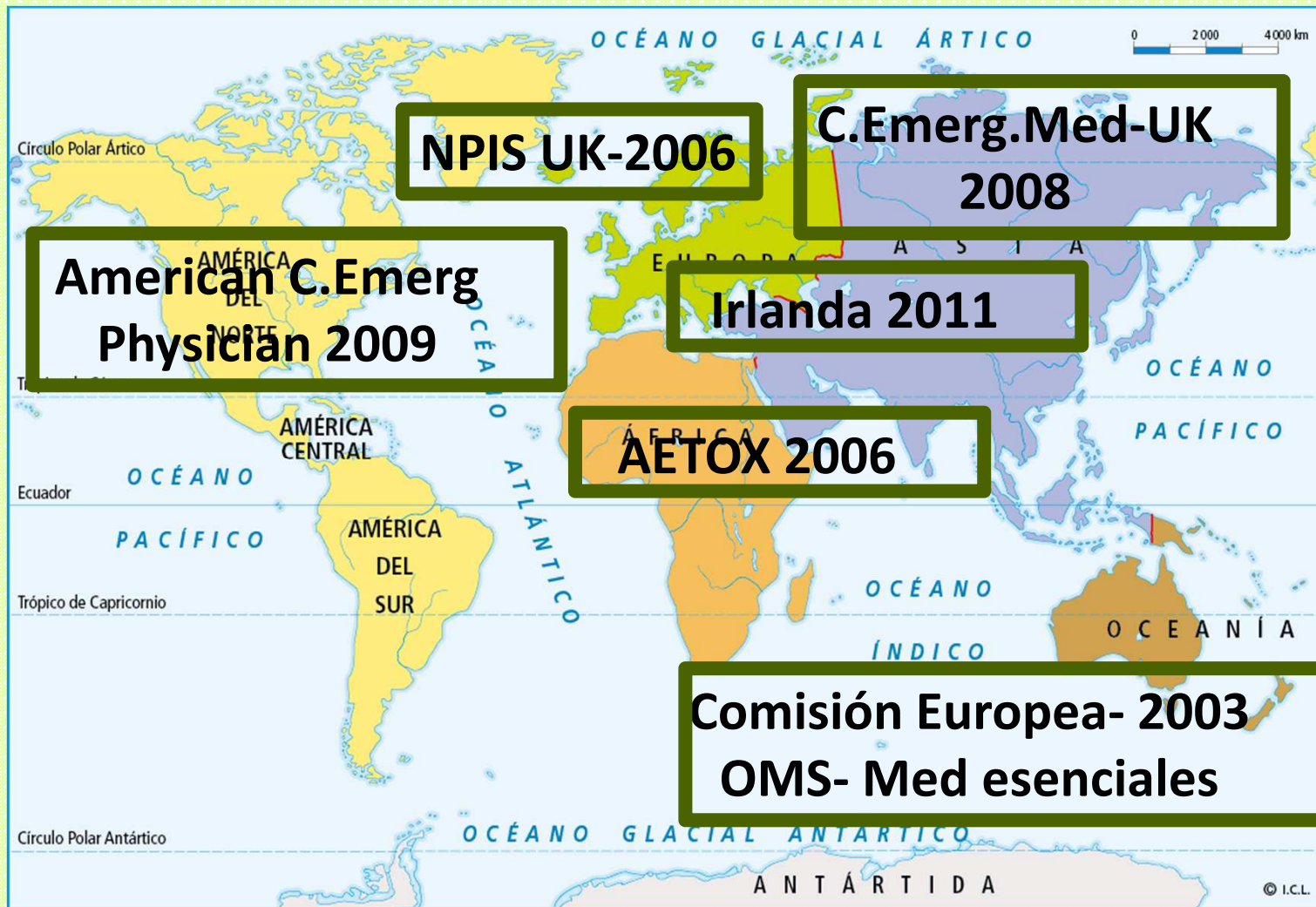
Medicamentos	Aspirina Fenobarbital Litio
Productos de uso doméstico o industrial	Etilenglicol Metanol

ANTÍDOTOS

¿QUÉ DEBE INCLUIRSE EN EL STOCK DE ANTÍDOTOS Y EN QUÉ CANTIDADES? (I)



¿QUÉ DEBE INCLUIRSE EN EL STOCK DE ANTÍDOTOS Y EN QUÉ CANTIDADES?



¿QUÉ DEBE INCLUIRSE EN EL STOCK DE ANTÍDOTOS Y EN QUÉ CANTIDADES? (II)

NATIONAL POISONS INFORMATION SERVICE

RECOMMENDATIONS FOR STOCKING BY ACUTE HOSPITALS OF
ANTIDOTES AND OTHER DRUGS USED IN THE TREATMENT OF
POISONING



Updated - June 2006

Lista A, antídotos y otros fármacos que deben estar inmediatamente.
Recomienda un stock mínimo suficiente para tratar a dos pacientes durante 48 h.

Lista B, fármacos que pueden requerirse ocasionalmente y no se consideran imprescindibles para todos los hospitales. Sin embargo, todos los hospitales tienen que tener acuerdos preestablecidos para su obtención cuando sean necesarios.

Lista C, antídotos y otros medicamentos cuya disponibilidad no se considera esencial. No se considera esencial tener acuerdos preestablecidos para su obtención

Lista D, medicamentos que pueden ser necesarios en ocasiones en el paciente intoxicado como terapia de soporte

¿QUÉ DEBE INCLUIRSE EN EL STOCK DE ANTÍDOTOS Y EN QUÉ CANTIDADES? (III)

- Fármacos inmediatamente disponibles
- Fármacos disponibles en 1 hora
- Fármacos de disponibilidad regional
- Fármacos no esenciales

Se establece un stock recomendado de fármacos de las dos primeras listas para tratar a un individuo de 70 kg en las primeras 24 horas

The College of Emergency Medicine

Churchill House
35 Red Lion Square
London WC1R 4SG

College of Emergency Medicine
Guideline on Antidote Availability for Emergency Departments
July 2008

The following drugs should be immediately available in the Emergency Department or any area where poisoned patients are initially treated. The stock held there should be sufficient to initiate treatment.

Drug	Indication
Acetylcysteine	Paracetamol
Activated charcoal	Many oral poisons
Alpha-blocker e.g. phentolamine OR phenoxybenzamine	Digital ischaemia related to injection of epinephrine Resistant hypertension caused by sympathomimetic drugs of abuse, monoamine-oxidase inhibitors (MAOIs), clonidine
Atropine (also in DoH pods for major incidents involving nerve agents)	Organophosphorus or carbamate insecticides; nerve agents Bradycardia
Calcium chloride	Calcium channel blockers
Calcium gluconate	Calcium channel blockers (NB Calcium chloride preferred as it has a higher ionised calcium content) Hydrofluoric acid
Calcium gluconate gel	Hydrofluoric acid
Dicobalt edetate (also in DoH pods for major incident) OR hydroxocobalamin (Cyanokit®) OR sodium nitrite and sodium thiosulphate	Cyanide The choice of antidote depends on the severity of poisoning, certainty of diagnosis and cause (e.g. cyanide salt ingestion, or exposure to HCN in a fire etc). Oxygen should be administered in all cases. Dicobalt edetate is the antidote of choice in severe cases when there is a high clinical suspicion of cyanide poisoning e.g. after cyanide salt exposure. It is reasonable to consider hydroxocobalamin (Cyanokit®; no other preparation of hydroxocobalamin is suitable) for smoke inhalation victims who have a severe lactic acidosis, are comatose, in cardiac arrest or have clear signs of cardiovascular extremis. Sodium nitrite may be used if dicobalt edetate is not available. Sodium thiosulphate is used generally as an adjuvant with sodium nitrite.
Diazepam OR lorazepam	Convulsions; agitation
Flumazenil	Reversal of iatrogenic over-sedation with benzodiazepines. Use with caution in patients with benzodiazepine poisoning, particularly in mixed drug overdoses. Should not be used as a "diagnostic" agent and is contraindicated in mixed tricyclic antidepressant (TCA)/ benzodiazepine overdoses and in those with a history of epilepsy.
Glucagon	Beta-adrenoceptor blocking drugs. Other indications e.g. calcium channel blocker (CCB)/TCA OD.
Glycerol trinitrate OR isosorbide dinitrate	Hypertension
Methylthioninium chloride (methylene blue)	Methaemoglobinaemia
Naloxone	Opioids
Procyclidine injection	Dystonic reactions
Sodium bicarbonate 8.4%	TCAs & class Ia & Ic antiarrhythmic drugs

The following drugs should be available within 1 hour (i.e. within the hospital)

Drug	Indication
Calcium folinate	Methotrexate (MTX) Methanol, formic acid
Cyproheptadine	Serotonin syndrome
Dantrolene	Neuroleptic malignant syndrome (NMS) Other drug-related hyperpyrexia
Desferrioxamine	Iron
Digoxin-specific antibody fragments	Digoxin and related glycosides
Fomepizole OR Ethanol (IV or oral)	Ethylene glycol, methanol Fomepizole is the antidote of choice when the diagnosis is established in view of the difficulty in maintaining and monitoring ethanol infusions.
Macrogol '3350' (polyethylene glycol) <i>Klean-Prep</i> ®	Whole bowel irrigation for agents not bound by activated charcoal e.g. iron, lithium, also for bodypackers and for slow release preparations
Mesna (<i>in hospitals commonly using cyclophosphamide</i>)	Cyclophosphamide
Octreotide	Sulphonylureas
Phytomenadione (Vitamin K)	Anticoagulants
Pralidoxime chloride (at selected holding centres only or in DoH pods for major incident)	Organophosphorus insecticides, nerve agents
Protamine sulphate	Heparin
Pyridoxine, high dose injection (<i>in areas with high incidence of TB</i>)	Isoniazid
Sodium bicarbonate e.g. 1.26% or 8.4%	Urinary alkalization
Viper venom antiserum, European (<i>in areas where prevalent</i>)	European adder, <i>Vipera berus</i>


¿QUÉ DEBE INCLUIRSE EN EL STOCK DE ANTÍDOTOS Y EN QUÉ CANTIDADES? (VI)

The following drugs are rarely used and can be held supra-regionally. Treatment of heavy metal poisoning should be discussed with a poisons information centre and/or clinical toxicologist	
Antivenoms for non-indigenous venomous animals*	Significant envenomation
Berlin Blue soluble (Prussian Blue)	Thallium
Botulinum antitoxin	Botulism
Dimercaprol (BAL)	Arsenic
Penicillamine	Copper, Wilson's disease (NOT recommended for lead poisoning)
Sodium calcium edetate	Heavy metals (particularly lead)
Succimer (DMSA)	Heavy metals (particularly lead and arsenic)
Unithiol (DMPS)	Heavy metals (particularly mercury)
It is not considered essential to hold the following drugs	
Benzatropine Methionine Physostigmine	

¿QUÉ DEBE INCLUIRSE EN EL STOCK DE ANTÍDOTOS Y EN QUÉ CANTIDADES? (VII)

Expert Consensus Guidelines for Stocking of Antidotes in Hospitals That Provide Emergency Care

Annals of Emergency Medicine Volume 54, NO. 3 : September 2009

- 
- Efectividad
 - Cociente beneficio - riesgo
 - Disponibilidad inmediata o en 60 minutos
 - Previsión de pacientes a atender
 - Cantidad de medicamento para tratar un paciente de 100 kg (entre el percentil 75 y el 85 para hombres y el 95 para mujeres en Estados Unidos)
 - Tratamiento para 8 horas o 24 horas

Antidote	Poisoning Indication(s)	Recommendation			Class of Evidence*
		Should Be Stocked	Available Within 60 Minutes	Immediately Available*	
Acetylcysteine	Acetaminophen	Yes	Yes	No	I (IV) II (oral)
Antivenin (Crotalidae) polyvalent, Wyeth, OR	North American crotaline snake envenomation	Yes	Yes	No	III
Crotalidae Polyvalent Immune Fab, ovine [‡]	North American crotaline snake envenomation	Yes	Yes	No	II
Antivenin (<i>Latrodectus mactans</i>)	Black widow spider envenomation	Yes	No	No	III
Antivenin (<i>Micrurus fulvius</i>)	Eastern and Texas coral snake envenomation	Yes	Yes	No	III
Atropine sulfate	Organophosphorus and N-methyl carbamate insecticides	Yes	Yes	Yes	III
Botulism antitoxin, equine (A, B)	Botulism	No	NA	NA	III
Botulism immune globulin (BabyBIG) [§]	Infant botulism	No	NA	NA	I
Calcium chloride [§]	Fluoride, calcium channel blocking agent	Yes	Yes	Yes	III
Calcium gluconate [§]		Yes	Yes	Yes	III
Calcium disodium EDTA	Lead	Yes	No	No	II
Calcium trisodium pentetate (Calcium DTPA)	Internal contamination with plutonium, americium, or curium	Yes	No	No	III
Cyanide Antidote Kit OR Hydroxocobalamin hydrochloride*	Cyanide poisoning	Yes	Yes	Yes	III
Deferoxamine mesylate	Acute iron poisoning	Yes	Yes	No	II
Digoxin Immune Fab	Cardiac glycosides/steroid toxicity	Yes	Yes	Yes	II
Dimercaprol	Heavy metal toxicity (arsenic, mercury, lead)	Yes	Yes	No	II
Ethanol [§] OR	Methanol, or ethylene glycol poisoning	Yes	Yes	No	III
Fomepizole*	Methanol, or ethylene glycol poisoning	Yes	Yes	No	II
Flumazenil	Benzodiazepine toxicity	Yes	Yes	Yes	III
Glucagon hydrochloride [§]	β-Blocker, calcium channel blocker	Yes	Yes	Yes	III
Methylene blue	Methemoglobinemia	Yes	Yes	Yes	II
Naloxone hydrochloride	Opioid and opiate drugs	Yes	Yes	Yes	I
Octreotide acetate [§]	Sulfonylurea-induced hypoglycemia	Yes	Yes	No	II
Physostigmine salicylate	Anticholinergic syndrome	Yes	Yes	Yes	II
Potassium iodide	Thyroid radioiodine protection	Yes	Yes	No	III
Pralidoxime chloride	Organophosphorus insecticide poisoning	Yes	Yes	NC	II
Pyridoxine hydrochloride	Isoniazid, hydrazine and derivatives	Yes	Yes	Yes	III
Prussian blue	Thallium/radiocesium	NC	NC	NC	II
Sodium bicarbonate [§]	Sodium channel blocking drugs, urine or serum alkalization	Yes	Yes	Yes	II

IV, intravenous; NA, do not apply because panel did not recommend stocking; EDTA, ethylene diamine tetraacetic acid; DTPA, diethylene triamine pentaacetic acid; NC, panel could not reach consensus.

Cyanide antidote kit: conventional kit composed of amyl nitrite, sodium nitrite, and sodium thiosulfate. Class of evidence: Class I: good-quality randomized and blinded clinical trials and good-quality systematic reviews of good-quality randomized trials; class II: prospective, nonrandomized, or nonblinded clinical trials, cohort or well-designed case-control studies, good-quality observational or volunteer studies; class III: retrospective case series, case studies, relevant expert opinions, or animal studies.¹⁴

*In most hospitals, immediately availability means that the antidote should be stocked in the ED.

†Class of evidence was defined as the highest level of evidence observed.

‡Preferred agent.

§Indication listed in package label does not include its antidotal use.

- Atropina
- Cloruro cálcico
- Gluconato cálcico
- Hidroxicobalamina
- Anticuerpos antidigoxina
- Flumazenilo
- Glucagón
- Azul de metileno
- Naloxona
- Fisostigmina
- Piridoxina
- Bicarbonato sódico

Lista A (inmediata)	Lista B (1 hora)	Lista C (convenios)
Acetilcisteína	Colestiramina	Bencilpenicilina
Carbón activado	Ciproheptadina	Dimercaprol
Atropina	Dantroleno	Penicilamina
Gluconato cálcico	Dexferoxamina	Pralidoxima
Diazepam	Ácido folínico	Azul prusia
EDTA dicolbáltico	Mesna	Silibilina
Anticuerpos antidigoxina	Octreotide	EDTA sódico cálcico
Etanol o fomepizol	Fitomenadiona	
Flumazenilo	polietilenglicol	
Glucagón		
Azul de metileno		
Naloxona		
Fentolamina		
Prociclidina		
Piridoxina		
Bicarbonato sódico		
Nitrito sódico		
Tiosulfato sódico		
almidón		



Área Básica de Salud. Centro Penitenciario	Asistencia urgente extrahospitalaria	Hospital de nivel I
Atropina Biperideno Carbón activado Diazepam Flumazenilo Glucosa hipertónica Naloxona Oxígeno normobárico Vitamina K Jarabe de ipecacuana	Ácido ascórbico Ácido fólico Apomorfina Azul de metileno Bicarbonato 1M Etanol absoluto EV Gluconato cálcico Hidroxocobalamina Piridoxina Protamina Sulfato magnésico y todos los del Área Básica de Salud.	Fisostigmina N-acetilcisteína Penicilina Plasma fresco Polietilenglicol de cadena larga Sulfato sódico y todos los de la asistencia urgente extrahospitalaria.

Hospital de nivel II	Hospital de nivel III	Hospital de referencia toxicológica ("Hospitox")* u Hospital con cámara hiperbárica**
Bromocriptina Dantroleno y todos los del Hospital de nivel I.	Ciproheptadina Complejo de protrombina Fentolamina Glucagón Penicilamina Suero antiofídico y todos los de Hospital de nivel II.	Anticuerpos antidigoxina Dimercaprol (BAL) EDTA cálcico disódico Oxígeno hiperbárico** Oximas (pralidoxima u obidoxima) Silibinina Suero antibotulínico Tiosulfato sódico *y todos los del Hospital de nivel III

**Necesidades de
dos pacientes de
70 kg durante 24
horas**

¿SE CUMPLEN LAS RECOMENDACIONES DE STOCKS DE ANTÍDOTOS?

- Med Clin (Barc) 2006;127(20):770-3

«Los ámbitos sanitarios de Cataluña no disponen de todos los antídotos necesarios para tratar cualquier intoxicación. Las principales deficiencias corresponden a fármacos que actualmente están disponibles como fórmulas magistrales o que son medicamentos extranjeros»

- Emergencias 2006;18:219-228

«necesidad de establecer un consenso en cuanto a la dotación mínima de antídotos y el tiempo en que deben estar disponibles, en función del nivel asistencial del hospital»

- *Aust. J. Rural Health* (2010) **18**, 78–84

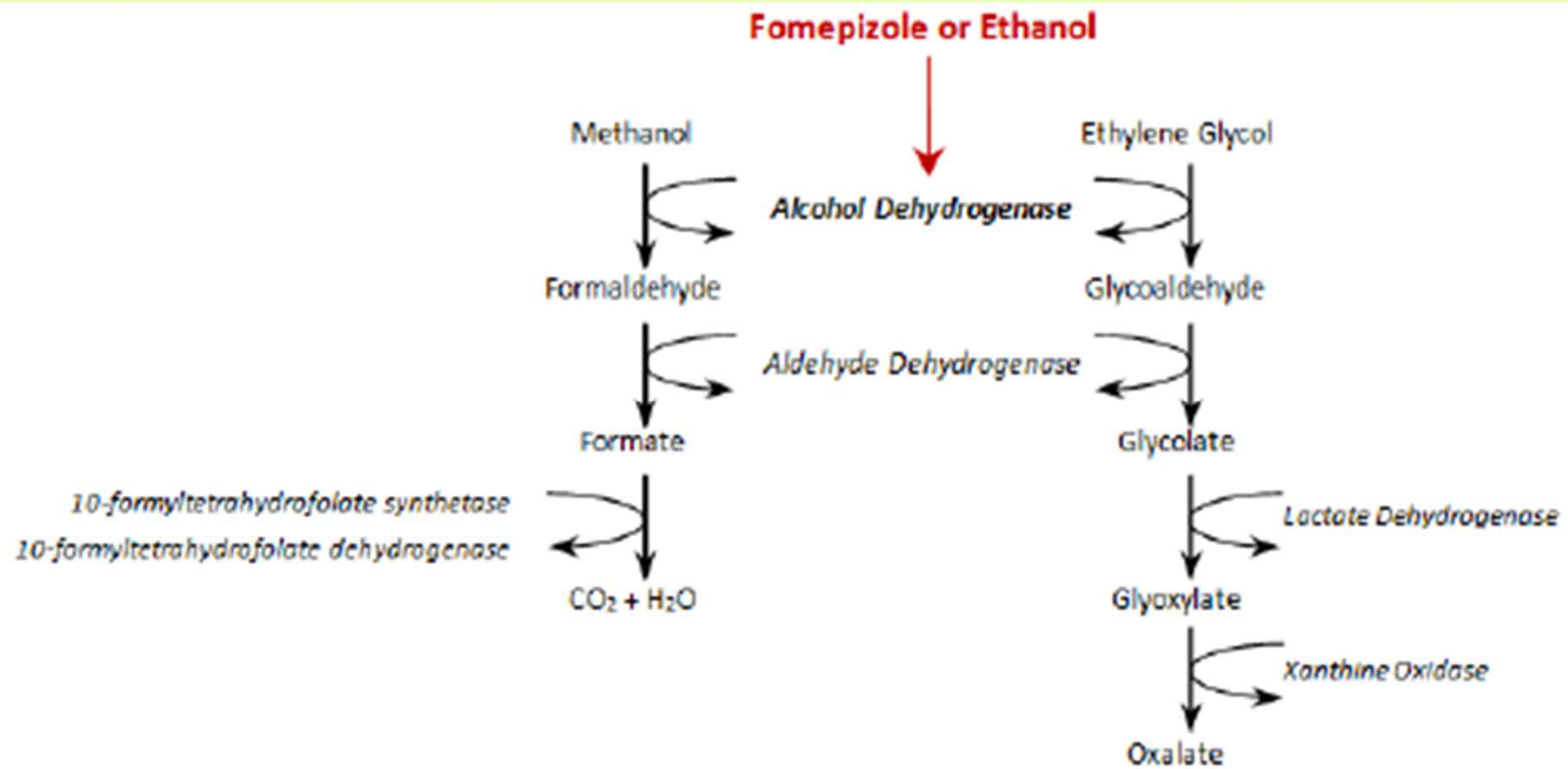
«deficiencias en cuanto a los antídotos disponibles en los hospitales y la cantidad de los mismos»

- *Emerg Med J* 2012

«Solo la mitad de los hospitales de agudos de UK cumplían las recomendaciones de antídotos»

CONTROVERSIAS Y NOVEDADES

ETANOL VERSUS FOMEPIZOL (I)



ETANOL VERSUS FOMEPIZOL (II)

Indicaciones potenciales del fomepizol

- Intoxicación por metanol
- Intoxicación por etilenglicol
- Interacción etanol-antabús o etanol-disulfiram
- Interacciones del etanol con sustancias antabús-like (Coprinus atramentarius, ditiocarbamatos, etc.)

Contraindicaciones del fomepizol

- Alergia al fomepizol o a otros pirazoles y pirazolonas (metamizol, fenilbutazona, etc.)
- Uso simultáneo de etanol (terapéutico) o ingesta simultánea de etanol por el intoxicado (inhiben recíprocamente su metabolismo, alterando su cinética).

Fomepizol

Bolo iv 15 mg/kg + 10mg/kg/12h, 4 dosis + 15 mg/kg/12h hasta concentración de metanol o etilenglicol < 20 mg/dL.
Duración de cada perfusión : 30 min

No requiere monitorización del fármaco

Durante la hemodialisis (HD), (a) administrar 1,25 mg/kg/h en perfusión continua o (b) si hace más de 6 horas de la última administración, dar nueva dosis. Durante la HD cada 4 h. Al acabar la HD, si hace entre 1-3h de la última dosis, dar el 50% de la dosis que tocaría. Si hace más de 3h de la última dosis, dar dosis completa

3131,86 euros (60 kg, 24 h)

Etanol

Bolo inicial de 1 mL/kg de etanol absoluto en 50mL de Dx5% (60min) + perfusión continua a 0,1 mL/kg/h en no alcohólicos y 0,2mL/kg/h en alcohólicos crónicos

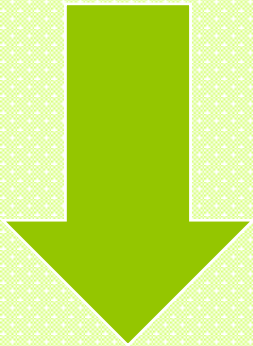
Control de etanolemia cada 6 horas y glicemia capilar y venosa cada 3 horas

Doblar la velocidad de perfusión de etanol (o doblar la concentración) durante el tiempo que dure la hemodialisis

48,75 euros (60 kg, 24 h)

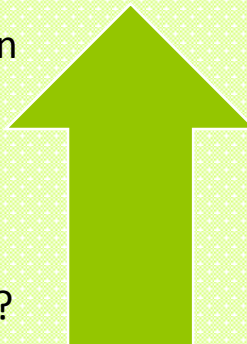
ETANOL VERSUS FOMEPIZOL (IV)

FOMEPIZOL

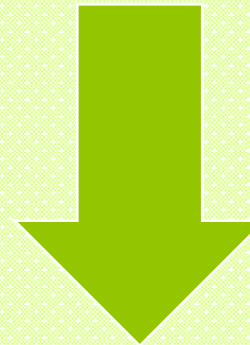


Elevado coste
Menor disponibilidad
Menor experiencia

No requiere monitorización
No induce depresión SNC
Menor carga enfermería
Menos ingreso en UCI¿?
Menor necesidad de HD ¿?
Dosificación más simple



ETANOL

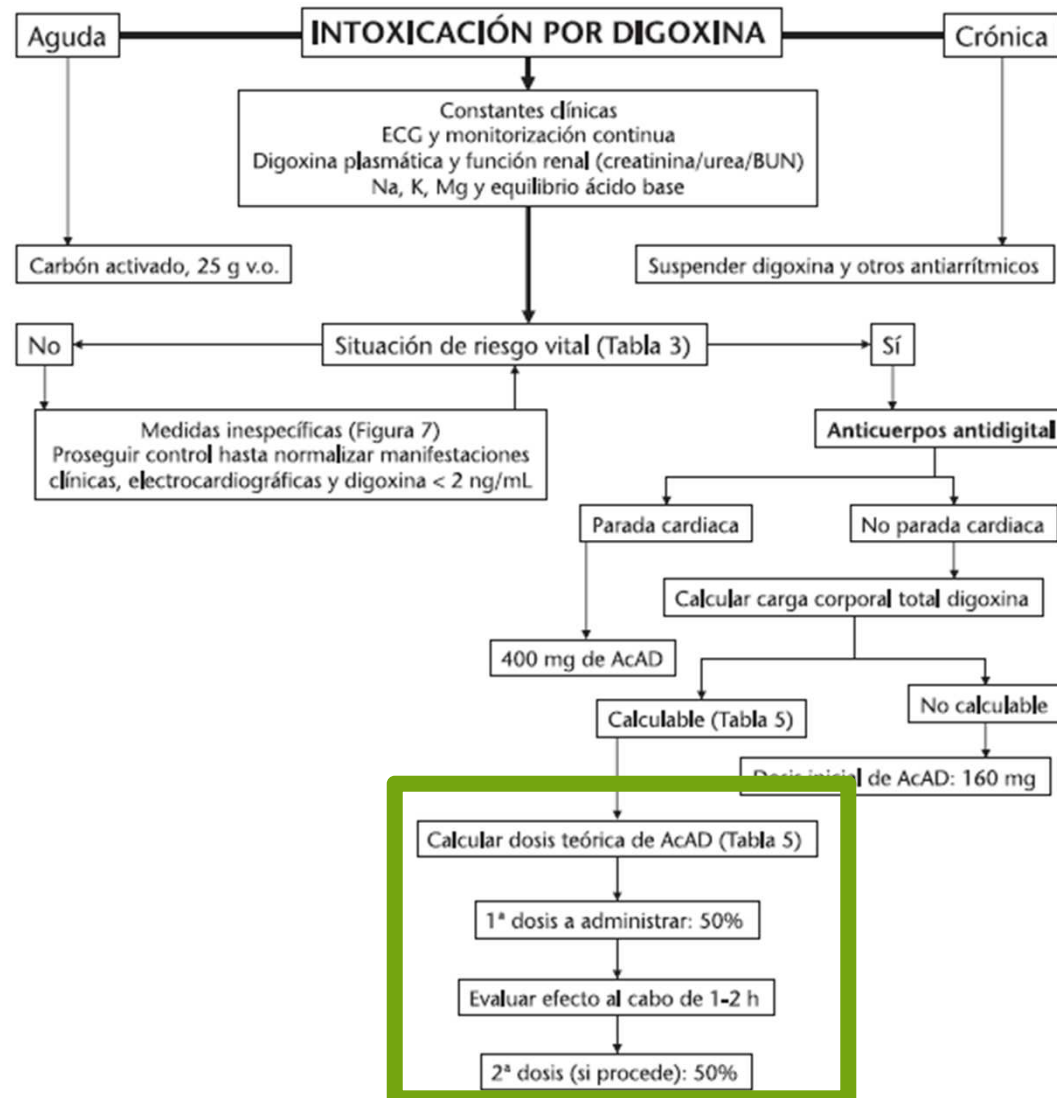


Fórmula magistral
Monitorización niveles
No valido en pacientes en
tratamiento con disulfiram
Depresión SNC
Mayor ingreso UCI

Bajo coste
Experiencia



ANTICUERPOS ANTIDIGITAL(I)



ANTICUERPOS ANTIDIGITAL(II)

Estimación de la carga corporal de digoxina

Concentración plasmática (ng/mL) X volumen de
distribución (L/kg) X peso corporal (kg)

Cada vial de anticuerpos antidigoxina contiene 40 mg de anticuerpos que neutralizan 0,5 mg de digoxina

ANTICUERPOS ANTIDIGITAL(III)

DOSIFICACION ANTICUERPOS ANTIDIGOXINA

DESCONOCIDA	Reconstituir 160 mg (4 viales). Diluir en 100 ml de suero fisiológico. Administrar en 30 minutos. Repetir a los 30 minutos si no hay respuesta
DOSIS INGERIDA CONOCIDA	Nº de viales (40 mg)= (digoxina ingerida (mg) x 0.8) / 0.5 Ej: ha tomado 10 mg (10 X 0.8)/ 0.5 = 16 viales (administrar inicialmente la mitad)
DIGOXINEMIA	Digoxinemia presente (mg) = (Vd (5.6) x peso (kg) x concentración)/1000 Ej: Si tenemos una digoxinemia de 12 ng/ml en un paciente de 70 kg: (5.6 x 70 x 12)/ 1000 = 4,7 mg Un vial (40 mg) neutraliza 0.5 mg de digoxinemia presente → necesitaremos 10 viales (administrar inicialmente la mitad)
PARADA CARDIACA	Administrar 10 viales (400 mg) en bolo sin diluir

EMULSIÓN LIPÍDICA (I)

Revertir la toxicidad cardiovascular de diversos medicamentos, fundamentalmente anestésicos locales y antiarrítmicos

Situación clínica

- Parada cardiaca refractaria
- Shock refractario

Producto tóxico

- Anestésicos locales
- Antagonistas calcio
- Betabloqueantes
- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Antiepilépticos
- Herbicidas



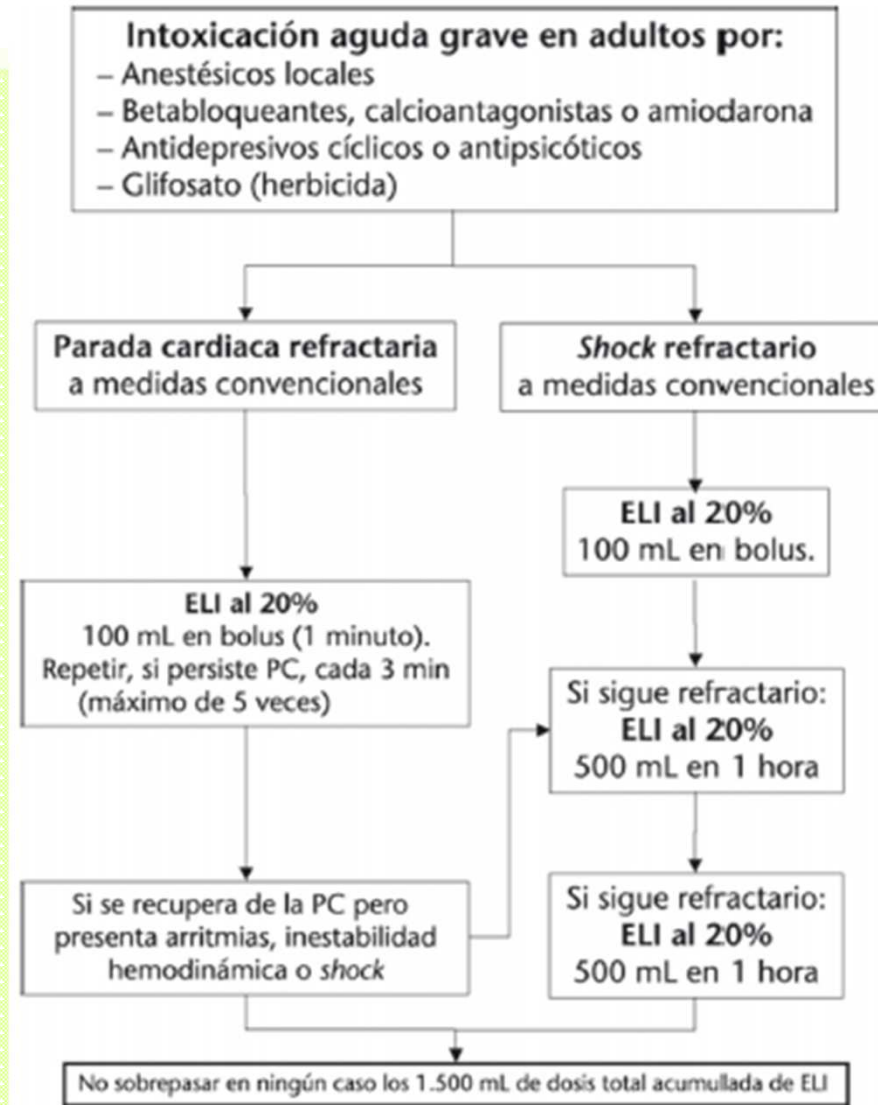
EMULSIÓN LIPÍDICA (II)

Mecanismo de acción:

la hipótesis más atractiva es el efecto esponja, con desplazamiento del tóxico hacia el espacio extracelular con el consiguiente descenso de la concentración en el órgano diana y aumento del mismo a nivel plasmático



EMULSIÓN LIPÍDICA (III)



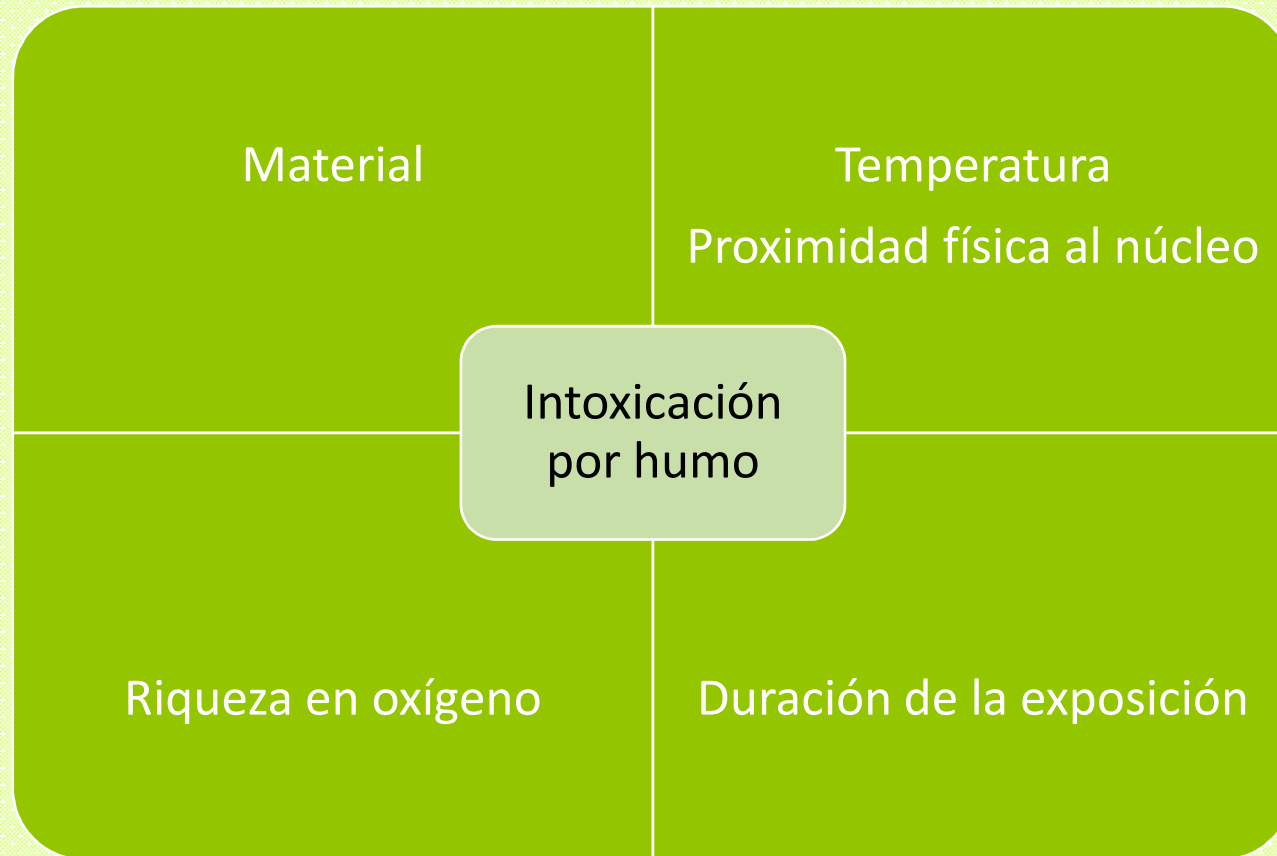
EMULSIÓN LIPÍDICA (IV)

Nivel de evidencia 3-4

«No hay suficiente evidencia para afirmar de forma inequívoca que la emulsión lipídica aporte beneficio o pueda suplir a la reanimación cardiovascular convencional»

*Association of Anaesthetist of Great Britain and Ireland
American Society of Critical Care Anesthesiologists,
Resuscitation Council in the UK*

HIDROXICOBALAMINA (I)



HIDROXICOBALAMINA (II)

La intoxicación por humos es un síndrome consecuencia de la inhalación de gases asfisiantes (monóxido de carbono, cianuro, dióxido de carbono), con privación de oxígeno y temperaturas elevadas

Concepto	Acciones a realizar	Especial atención...
1. Valoración de la escena.	Valorar la seguridad de intervinientes si es necesario intervenir. Coordinación con Bomberos.	Siempre, al menos, con las mismas medidas de seguridad que los Bomberos.
2. Valoración de vía aérea.	Aislar vía aérea siempre ante: - Mucosas hiperémicas o quemadas. - Estridor laríngeo. - Aumento del tamaño de la epiglotis. - Puntuación en la escala de Glasgow < 9. Considerar el aislamiento de la misma en: - Eritema facial. - Hollín en la vía aérea. - Quemadura de vibrisas. - Confinamiento en lugares cerrados.	Utilizar un tamaño de tubo endotraqueal menor del que fuera necesario. Los dispositivos alternativos a la intubación no sirven en esta situación (combitube, mascarilla laríngea). Si no es posible la intubación endotraqueal, es necesario realizar una cricotiroidectomía.
3. Monitorización de signos vitales.	Valorar PA, FC, FR, ECG y pulsioximetría.	La pulsioximetría y la capnometría tienen un valor relativo.
4. Administración de oxigenoterapia a alto flujo.	Si no está intubado, se le administrará mediante mascarilla con reservorio, dada la alta concentración que proporciona.	La oxigenoterapia al 100% reduce la vida media del CO desde 5 horas a 60-8 minutos.
5. Optimizar la ventilación.	Beta-adrenérgicos y bromuro del pratriopio en aerosol, si fuera preciso. Si hay signos de agotamiento: Intubación, utilizando como fármacos ketamina y succinilcolina.	El hollín y los gases irritantes pueden provocar situaciones de broncoespasmo u obstrucción de la vía aérea inferior.
6. Perfusión de líquidos.	Canalizar precozmente 1 ó 2 vías periféricas, dada la posibilidad de colapso vascular precoz.	Estos pacientes pueden estar hemodinámicamente inestables por la intoxicación por CN.
7. Medidas de soporte hemodinámico.	Utilizaremos la fluidoterapia en un primer escalón (suero fisiológico de elección), para continuar si fuera necesario con drogas vasopresoras (dopamina, comenzando a dosis beta).	Tanto la intoxicación por CO como la intoxicación por derivados del cianuro, como la simple privación de oxígeno en el ambiente, pueden originar depresión hemodinámica.
8. Valorar lactato en sangre.	El rango normal se sitúa entre 1 y 2 mmol/l. Niveles de lactato por encima de 7 mmol/l nos deben hacer sospechar una intoxicación por estos derivados.	Los valores de lactato son un buen indicador de intoxicación por derivados del cianuro, debido a que la acidosis láctica está prácticamente siempre presente en esa intoxicación.
9. Administración de hidroxocobalamina.	Administrarla precozmente, para obtener lo antes posible su efecto quelante. Si se dispone de analítica, deberá utilizarse en todos los pacientes con unos niveles de lactato en sangre superiores a 7,5 mmol/l. Si no se dispone de esta posibilidad, se recomienda su utilización en las siguientes situaciones: - Disminución del nivel de conciencia. - Inestabilidad hemodinámica. - Signos de inhalación. - Acidosis metabólica con "anión gap" aumentado. - Parada cardiorrespiratoria. En este caso, se administrará el doble de dosis.	La dosis a administrar es de 70 mg/kg, tanto en adultos como en niños. Un envase de 5 g es la dosis habitual para un individuo de unos 70 kg de peso.

HIDROXICOBALAMINA (IV)

CRITERIOS DE ADMINISTRACIÓN DE HIDROXICOBALAMINA

- Paciente que ha inhalado humo (restos de hollin en boca, faringe, esputo)
- Alteraciones neurológicas (confusión, coma, agitación, convulsiones)
- Presenta alguna de las siguientes circunstancias:
 - Bradipnea (<12 r.p.m) o parada respiratoria o cardiorrespiratoria
 - Shock o hipotensión
 - Lactato \geq 8 mmol/L o acidosis láctica

HIDROXICOBALAMINA (IV)

Administración intravenosa de 5 g a pasar en 15 min en adultos o 70 mg/kg de peso en niños. Puede repetirse la megadosis una vez si persiste sintomatología o existe inestabilidad hemodinámica o el paciente está en parada cardiaca

Previsión mínima de stock:

- Ambulancia: al menos un envase de 5 gramos (idealmente dos envases)
- Hospitales con servicio de urgencias: seis envases de 5g

CONCLUSIONES

¿ cual es el papel de farmacéutico en toxicología?

- Asegurar un stock adecuado tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo
- Asegurar que los antídotos están accesibles ante una urgencia toxicológica
- Establecer mecanismos que eviten errores de medicación
- Uso racional de antídotos