

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO “RUBEN DARIO”
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



DISEÑO CURRICULAR

TOXICOLOGÍA CLINICA

MANAGUA, NICARAGUA.

CONTENIDO BASICO MODULAR:

Contenido Modular
Toxicología Básica
Toxicología de Plaguicidas
Toxicología de Medicamentos
Toxicología Plantas
Toxicología de Animales venenosos
Toxicología de Metales
Toxicología de Drogas Ilegales
Protocolo
Toxicologia Alcoholes
Toxicologia Hidrocarburos
Toxicologia Gases Toxicos
Evaluación Toxicológica Plaguicidas
Toxicología Alimentos
Desastres Químicos
Monografia
Epidemiologia Clinica
Base de Datos

TOXICOLOGIA BASICA.

Índice

Nivel 1. Introducción

Nivel 2. Desarrollo del Tema

- **1 Preámbulo**
- **2 Definición de Toxicología**
- **3 Mapa de Áreas y Ramas**
- **4 Terminología, Definiciones y Acrónimos**
- **5 Historia y Desarrollo**
- **6 Etapas**
- **7 Campos Actuales**
- **8 Certificación, Acreditación y Registro de Toxicólogos**
- **9 Asociaciones Profesionales**
- **10 Reflexión**

NIVEL 1.-

Introducción

Resumen General

Aunque la Toxicología naciera con una orientación forense, actualmente está incluida entre las Ciencias de la Vida, y tiene un marcado carácter pluridisciplinar, tanto en sus ramas aplicadas, como en los conocimientos de base que se precisan para abordar sus grandes áreas fundamentales. La diferente procedencia académica de los toxicólogos exige un esfuerzo para mantener una homogeneidad de conceptos y términos, que hace recomendable atenerse a los glosarios de entidades reconocidas.

Desde tiempos prehistóricos, el hombre recurrió al uso de venenos; en la Edad Media se inició una aproximación más esotérica y filosófica que científica sobre ellos (alquimistas, Paracelso), lo que no se inicia hasta la Edad Contemporánea, con el comienzo de la experimentación y el descubrimiento de lo habría de ser la toxicocinética y la toxicodinámica (Orfila).

Con la Revolución Industrial del siglo XX se plantean nuevos problemas a causa de la fabricación, comercio y aplicaciones de grandes cantidades de productos químicos, que originan abusos, malos usos, residuos y contaminación, que impulsa el desarrollo de la Toxicología Reguladora. En el último tercio del siglo XX, el conocimiento de la estructura de los genes y la metodología para el estudio de DNA, que ha sido denominada molécula de la vida, ha promovido un nivel bioquímico más profundo en los estudios toxicológicos, y explicado muchas incógnitas sobre las diferencias interindividuales, que se manifiestan en los estudios poblacionales. Todo ello exige una diversificación de la Toxicología, la capacitación de toxicólogos profesionales y la orientación de la investigación hacia los mecanismos moleculares y la toxicogenética.

Como consecuencia, proliferan las asociaciones profesionales y se implantan los sistemas de acreditación y registro de toxicólogos. Para una visión global del desarrollo de la Toxicología puede ayudar la consideración de las etapas que han experimentado las principales ramas de esta ciencia, lo que también pone en evidencia cuales son las lagunas o retos para el Tercer Milenio.

La Toxicología científica actual tiene sus cimientos en las concepciones geniales del suizo-alemán Paracelso (1491-1541), del español Orfila (1787-1853) y del alemán Ehrlich (1854-1915), aunque su desarrollo ha estado tradicionalmente ligado a un papel de auxiliar de la Medicina Legal o de la Justicia. Muchos avances en los conocimientos toxicológicos se realizaron bajo la presión de resolver cuestiones forenses; así mismo, métodos analíticos que hubo que introducir por las mismas causas, pasaron luego al acervo de la Química Analítica. Pero con el Desarrollo Industrial, la Toxicología Forense quedó insuficiente para atender a nuevos requerimientos de la Sociedad. Se empezó a instituir una Toxicología pluridisciplinar, con la contribución de científicos y profesionales de muy distinta formación académica y dedicación, lo que dio origen al nacimiento de unas áreas básicas o fundamentales, de distinta orientación, a partir de las cuales, pero estableciendo relaciones entre varias de ellas, se especializaron ramas aplicadas. La más reciente de éstas, la Toxicología Reguladora, en cierta manera cierra un lazo con la Toxicología Forense inicial, aunque con el matiz diferencial de que si la Forense es una ciencia auxiliar de la Justicia, la Reguladora colabora principalmente con el Legislador.

Por otra parte, la Toxicología ha dejado de ser descriptiva; los estudios monotemáticos sobre compuestos tóxicos, que conformaban diccionarios, tienen limitado su interés a obras de consulta. La Toxicología se ha hecho más bioquímica, más mecanística, porque interesa conocer el cómo y el por qué de las reacciones entre las moléculas xenobióticas y las moléculas orgánicas; de ahí el auge de la Toxicología celular y molecular. Sus avances ofrecen soporte a la Toxicología Clínica, y a la Evaluación del Riesgo Tóxico; esta última rama se ha convertido en apoyo imprescindible de la Toxicología Reguladora, de la Toxicología del Medicamento, de la Toxicología Alimentaria, y de los tres grandes focos de atención actual, la Toxicología Ocupacional, la Toxicología Ambiental y la Ecotoxicología.

La multidisciplinaridad de la Toxicología ha creado el riesgo de la pérdida de homogeneidad conceptual y terminológica, requisitos indispensables de toda ciencia, lo que exige de los profesionales un particular esfuerzo para mantener la ortodoxia que permita una cohesión universal. Por la misma causa, se ha promovido la implantación de los sistemas de acreditación y registro de toxicólogos, que garanticen la capacitación y profesionalidad individual.

NIVEL 2.-

Desarrollo del Tema

1. Preámbulo

En el momento actual está fuera de toda discusión el que la Toxicología sea una ciencia multidisciplinar. Con este calificativo se reconoce que la formación en esta ciencia, así como el ejercicio profesional de sus ramas, no es patrimonio exclusivo de ninguna licenciatura universitaria, como alguien reclamó, sino que cualquier graduado no sólo puede, sino que también debe, tener conocimientos de Toxicología. Pero además, el desarrollo científico y tecnológico actual hace insuficientes a los equipos monodisciplinarios (los integrados exclusivamente por médicos, o por farmacéuticos, o por químicos, o por biólogos o por ingenieros, etc.), sino que exige la actuación de grupos en que colaboren integradamente profesionales debidamente capacitados poseedores de las más distintas titulaciones.

Esta característica es una de las razones del rápido desarrollo de la Toxicología en los últimos años, gracias a las contribuciones de profesores, investigadores y profesionales de muy diferente formación inicial (Repetto,1995).

Pero aunque aportaciones de tipo aluvional, obtenidas en el trabajo diario, pueden conducir a una capacitación suficiente en un aspecto científico o técnico particular, siempre se adolecerá de una incompleta base general y conceptual, cimientos profundos de la disciplina globalmente considerada, lo que creará dificultades a la hora de impartir docencia, efectuar estimaciones, peritaciones o evaluaciones de riesgo y poseer un sólido sentido crítico.

Precisamente por ello, uno de los objetivos del Curso Internacional de Postgrado y del Magister Internacional en Toxicología es proporcionar una perspectiva general, amplia, moderna y con visión de futuro, de la Toxicología como Ciencia, de forma que resulte de interés y utilidad tanto a las personas que se inician en ella como a quienes ya son toxicólogos y ecotoxicólogos profesionales.

2. Definición de Toxicología

Etimológicamente, el término toxicología significa **ciencia de los venenos**, pues procede de las raíces griegas *toxikon* (veneno) y *logos* (tratado o ciencia).

Existen muchas definiciones de la misma; para nosotros la más completa es la siguiente:

Toxicología es la ciencia que estudia las sustancias químicas y los agentes físicos en cuanto son capaces de producir alteraciones patológicas en los seres vivos, a la par que estudia los mecanismos de producción de dichas alteraciones y los medios para contrarrestarlas, así como los procedimientos para detectar, identificar y cuantificar tales agentes y evaluar su grado de toxicidad (Repetto, 1981, 2009). (véase [la división actual de la Toxicología](#)).

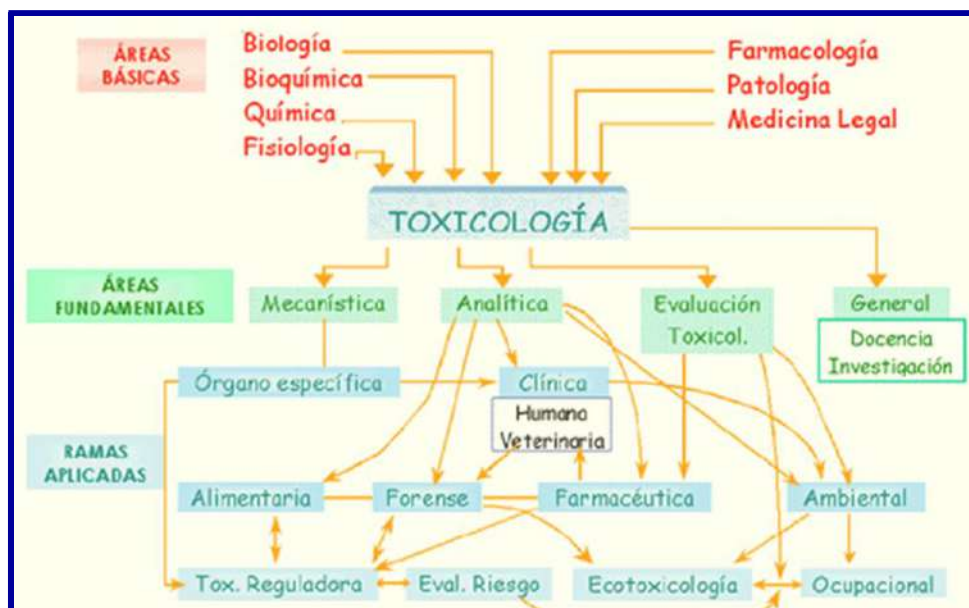
Se podrá discutir si los agentes físicos son incluibles o no; evidentemente, los agentes contundentes o los cortantes, que originan traumatismos o heridas, no entran en la definición, pero las radiaciones, los cambios de presión y de temperatura etc., que influyen y modifican los mecanismos y equilibrios bioquímicos de los seres vivos, y el efecto de las sustancias químicas sobre éstos, deben ser considerados (véase definición de intoxicación y factores que influyen en la toxicidad); recuérdese como el ruido aumenta la ototoxicidad, los ultrasonidos afectan el sistema inmunitario, la luz produce fotoalegia y fototoxicidad etc., la temperatura modifica el efecto de las disoluciones tóxicas sobre los peces, etc., etc.

Zaninelli y Fumero (1990) han definido a la Toxicología como **un punto de encuentro**, porque coordina e integra las contribuciones de especialistas en varios campos científicos, con el fin de evaluar el riesgo que para el hombre y el ambiente se deriva de la exposición a agentes físicos y químicos. Esta concepción es un reflejo de la

multidisciplinaridad de la Toxicología, carácter distintivo de nuestra ciencia, y causa de su extraordinario desarrollo (véase **Módulo 2**).

En la Nomenclatura Internacional de la UNESCO para los campos de ciencia y tecnología, la Toxicología figura con el código específico 3214, dentro del grupo 32, que corresponde a las Ciencias Médicas. En la clasificación de la UE, las ciencias médicas se engloban entre las Ciencias Experimentales de la Salud, pero la tendencia actual es incluir la Toxicología entre las Ciencias de la Vida.

3. Mapa de Areas y Ramas



4. Terminología, Definiciones, Acrónimos

Los conceptos son los cimientos básicos de cualquier ciencia; sin ellos es imposible la claridad de ideas y no es posible el intercambio de información; el único inconveniente de la multidisciplinaridad de la Toxicología está en que toxicólogos de distintos orígenes académicos utilicen diferentes términos para expresar los mismos conceptos, los usen en forma errónea o incluso se los inventen. Este problema puede presentarse, incluso, en los textos del presente curso, por lo que se recomienda vivamente que se utilice la terminología contenida en el **Glosario**.

Hay matices semánticos que son importantes; antiguamente se utilizaba más el término veneno y actualmente el de tóxico; el primero tiene ahora un uso más popular, y el segundo más culto y técnico, pero no son exactamente sinónimos. Por tóxico entendemos cualquier agente capaz de producir un daño por alteración bioquímica (alteración de los equilibrios bioquímicos que suponen la vida) en un ser vivo, como consecuencia de una acción involuntaria, accidental; al decir **veneno** presuponemos una voluntad de alguien en causar el daño, es decir, originar lesiones o muerte por envenenamiento (homicidio o suicidio).

Una expresión demasiado frecuente, que carece de toda base científica y que induce a errores de concepto, es la de metales pesados, en la que se pretende incluir no sólo a elementos metálicos como plomo, mercurio, etc., de alto peso atómico, sino a otros más ligeros como aluminio, cobre, etc., e incluso a elementos no-metales o metaloides como arsénico, antimonio, etc. La única característica común de sus sales y compuestos, pero no su forma metálica o elemental, que es la toxicidad, no justifica agruparlos bajo un título que alude a su densidad, cuando ni siquiera están próximos en el Sistema Periódico.

Las traducciones literales del inglés conducen a errores terminológicos, más relevantes cuando en español disponemos de varios vocablos con diferentes matices; así, por ejemplo, denominamos **toxina** al producto químico dañino segregado por un ser vivo (bacteria, planta, insecto, reptil, etc.), y es sinónimo de **biotoxina** pero no de tóxico. Igual ocurre cuando nos referimos al aumento o a la disminución de la toxicidad o capacidad tóxica de una

sustancia; el aumento se designa **toxicación o toxificación**, pero la disminución no se debe denominar destoxicación, palabra que lleva en sí una contradicción, pues si bien el prefijo des significa disminución, el afijo fi supone aumento, por lo que debe decirse **destoxicación**. Esto en lo que respecta a las moléculas, ya que en relación con los seres vivos, decimos **intoxicación y desintoxicación**.

La traducción literal del inglés puede conducir a errores mayúsculos al no coincidir con el sentido con el que los angloparlantes dan a frases como las siguientes:

"*drug -associated death*", donde el sentido de "*associated*" es el de "acompañada", por lo que la frase significaría que aunque en muestras biológicas de un cadáver se encontraran restos de drogas, éstas realmente no contribuyeron a la muerte.

A su vez, en "*drug-related death*", la equivalencia de "*related*" es "debida , causada", por lo que el significado es que la muerte se produjo a causa de intoxicación por drogas.

Consecuentemente, es preciso ser muy prudente en las traducciones.

Una expresión absurda, que se ha extendido extraordinariamente en los últimos años, es la de "dosis interna", para referirse a la concentración de un xenobiótico en el medio interno (sangre, vísceras, etc.), lo que no es congruente en Farmacología ni en Toxicología; en ambas ciencias, **dosis** es la cantidad de sustancia administrada o absorbida, en proporción al peso o al volumen del sujeto, y se suele expresar en mg/kg.

Otro problema se presenta con los acrónimos (palabras construidas con las letras iniciales de una expresión); dado que la mayor parte de la literatura científica se publica en inglés, nos encontramos con una cantidad cada vez mayor de acrónimos, que se duplica al manejarlos en este idioma y en español, con dificultades en la traducción y posibilidad de errores, por lo que proliferan los diccionarios de acrónimos; la solución puede estar en utilizar la expresión en español, pero mantener el acrónimo en inglés, y decir, por ejemplo: ácido desoxirribonucleico, DNA, cromatografía líquida de alta resolución, HPLC, buenas prácticas de laboratorio (GLP), etc.

Hay dos conceptos básicos que, desde un principio, han de tenerse claros, son: Toxicocinética y Toxicodinámica y que como ya se explicará en el módulo correspondiente, en pocas y sencillas palabras pueden definirse así:

TOXICOCINÉTICA es "lo que el cuerpo hace con el tóxico", mientras que TOXICODINÁMICA es "lo que el tóxico hace al cuerpo"

Las Areas y Ramas pueden definirse como sigue:

TOXICOLOGIA ALIMENTARIA

Incluye el análisis toxicológico de los alimentos y la evaluación toxicológica de sus constituyentes, incluidos los aditivos, los contaminantes y los productos derivados, **así como la evaluación del riesgo que su ingestión puede representar para los consumidores.**

TOXICOLOGIA AMBIENTAL

Ambiente es lo que rodea o incluye; según ISO (1975), es el conjunto de todas las condiciones e influencias externas a la que está sometido, en un determinado momento, el sistema sujeto a estudio. La Directiva 85/337/CE, de la Unión Europea, sobre impacto ambiental, incluye en este término al hombre, fauna, flora, suelo, aire, agua, clima, paisaje, bienes materiales y patrimonio natural.

En consecuencia, la Toxicología Ambiental **estudia y trata de prevenir el efecto de los agentes tóxicos sobre cada uno de dichos elementos, en tanto que el objetivo de la Ecotoxicología es la globalidad del ecosistema.**

Por tanto, toxicología ambiental y ecotoxicología no son expresiones sinónimas, sino dos ramas distintas de la Toxicología que, posiblemente, son las de mayor desarrollo en la actualidad.

TOXICOLOGIA ANALITICA

El término análisis, de origen griego, significa etimológicamente "separación de las partes de un todo para conocer su contenido"; consecuentemente, en Toxicología puede hablarse de análisis químico, análisis biológico, análisis bioquímico, análisis histológico, etc.

El análisis químico-toxicológico comprende el conjunto de procesos encaminados a poner de manifiesto en una muestra la presencia de sustancias consideradas tóxicas, es decir, de las que a bajas dosis son capaces de producir efectos tóxicos (Repetto, 1997 Y 2009). Se diferencia de un análisis químico ordinario en que no pretende conocer la composición absoluta de una muestra, sino sólo las sustancias de interés toxicológico que aquella contenga. Otra característica es que, frecuentemente, la muestra problema es de naturaleza biológica (sangre, orina, saliva, vísceras, leche, cabellos, etc.); pero a diferencia de los análisis clínicos, la identificación y la determinación (análisis cualitativo y el cuantitativo) suelen requerir la separación o extracción previa del tóxico de la matriz biológica.

Presentan matices diferenciales el análisis clínico-toxicológico, el análisis toxicológico forense, el análisis toxicológico de los alimentos, el análisis toxicológico de muestras ambientales, etc.

TOXICOLOGIA CLINICA

Se ocupa de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en el hombre y en los animales (toxicología clínica humana y toxicología clínica veterinaria) (Repetto, 1997).

Una especialidad dentro de ella es la **Toxicología Aeroespacial**, que se preocupa de influencia que las condiciones del espacio exterior (ingravidez, aceleraciones y desaceleraciones, radiaciones cósmicas, etc.) pueden ejercer sobre la toxicidad de las sustancias.

Como un híbrido entre la Toxicología Ambiental y la Clínica puede considerarse la **Toxicología Laboral u Ocupacional**

Estudia con especial atención los efectos, así como su tratamiento, de un conjunto de tóxicos de especial peligrosidad, etiquetados en inglés como *hazardous materials o haz-mat*, que resultan especialmente nocivos en accidentes, terrorismo o guerra química, manejo por razones laborales, etc. (puede obtenerse información en: <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/hazmap.html>, que es un programa de formación sobre esta materia)

TOXICOLOGIA FARMACEUTICA O DEL MEDICAMENTO

Abarca la evaluación toxicológica de los constituyentes de los productos farmacéuticos y del riesgo que su administración, sea esporádica, por corto tiempo o crónica, puede suponer para las personas o los animales.

TOXICOLOGIA FORENSE

Conjunto de conocimientos aplicables a la resolución de los problemas toxicológicos que plantea el Derecho (Gisbert Calabuig, 1958).

Aplicación de la Toxicología a los propósitos de la Ley (Cravey y Baselt, 1981).

Rama de la Toxicología que interactúa directamente con la comunidad jurídica (civil y criminal). Es un híbrido entre la Química Analítica y la Toxicología, combinando principios de Farmacología con aspectos medicolegales de los efectos dañinos de los xenobióticos sobre los seres vivos. Los ensayos e informes deben ser realizados de tal forma que sean defendibles ante un tribunal.

La Toxicología forense es una mezcla de ciencia y arte, intuición y suerte (Sutheimer, 1996).

TOXICOLOGIA REGULADORA

Aplicación de los conocimientos toxicológicos con fines legislativos (Van der Vennen y Berlin, 1990); es decir, es la rama de la Toxicología que proporciona a los legisladores base científica para la elaboración de normas, recomendaciones y leyes, así como a los juristas para la interpretación de las mismas.

Aunque es una rama de reciente reconocimiento, hay viejas referencias; en el texto legislativo más antiguo que se conoce, el Código de Hammurabi, implantado por el rey de este nombre en la antigua Babilonia (actual Irak) hacia el año 1700 antes de Cristo, se encuentran leyes reguladoras del consumo de bebidas alcohólicas. En la Ley Cornelia, del imperio romano, año 82 a. de C., se establecen medidas contra los envenenadores, etc.

En la actualidad, los campos de principal incidencia son:

- evaluación de la toxicidad, autorización de comercialización de los productos químicos.
- control de las drogas de abuso.
- toxicología en el medio laboral.
- toxicología ambiental y ecotoxicología.

Para cumplir con estos objetivos, en el ámbito de la Unión Europea se dispone desde el día 1 de enero de 2007 de la llamada Regulación REACH (reglamentación única para el registro, evaluación, autorización y restricción de las sustancias químicas), y para su cumplimiento se ha creado la Agencia Europea de Sustancias Químicas (ECHA) con sede en Helsinki (Finlandia); <http://ec.europa/enterprise/reach>; y <http://ec.europa.eu/echa/home>.

Ha publicado un glosario de términos aplicables a la Regulación REACH, que puede consultarse en :
GLOSARIO REACH , www.reachinnova.com/glosario.php

ECOTOXICOLOGIA

Rama de la Toxicología, de intenso desarrollo actual y previsible futuro, dedicada a prever, evitar, evaluar y contribuir a la recuperación de los trastornos producidos en las interrelaciones de los elementos que constituyen un ecosistema, por efecto de agentes tóxicos; para ella, el objeto de sus estudios no son los individuos (objetivo de la toxicología ambiental), sino el ecosistema globalmente considerado.

EVALUACION TOXICOLOGICA

Área fundamental de la Toxicología conocida anteriormente como Toxicología Experimental, que comprende los estudios experimentales dirigidos a determinar la toxicidad, identificando y cuantificando efectos y estableciendo parámetros (como dosis y concentraciones tóxicas, letales, etc.) de las sustancias, utilizando modelos in vivo, in vitro u otros.

Con la información que proporciona, más otros tipos de datos, se realiza la **Evaluación** y la **Estimación del Riesgo**, o determinación de la probabilidad y naturaleza de los efectos que puedan derivarse de la exposición a los xenobióticos.

TOXICOGENETICA

Es la nueva rama de la Toxicología que estudia la variabilidad individual en la acción de los tóxicos a causa de las bases hereditarias. Es decir, se preocupa de las diferencias cualitativas y cuantitativas en la acción tóxica según las características genéticas de cada individuo, expresadas como diferencias enzimáticas, estructura de los receptores, etc.

TOXICOGENÓMICA

Especialidad que se ocupa de las modificaciones en la expresión de los genes causadas por la acción de los tóxicos.

HISTORIA DE LA TOXICOLOGIA

5. Historia y Desarrollo

Se ha dicho que cada época histórica tuvo su veneno (partes o extractos vegetales, arsénico, plomo, drogas de abuso, contaminantes etc.) pues el hombre siempre utilizó productos químicos naturales, transformados y sintéticos para la caza o la pesca, la guerra, el placer o la mística, la enfermedad o el homicidio, y en el siglo XX se ha convertido en víctima de la producción y el consumo desmedido, de su despreocupación y de su ignorancia. Se resiste a aprender de la realidad, demostrada por sonados episodios de intoxicaciones masivas que se han producido tanto en países ricos como en pobres, y de las intoxicaciones agudas y crónicas que se descubren cada día.

Aún en la actualidad utiliza con fines comerciales falacias como las de decir que todo lo natural es sano y lo sintetizado maligno, o de que el problema de la contaminación no será tanto cuando los seres vivos se adapten a los contaminantes.

Edad Antigua

Por los restos que han quedado, se sabe que desde el principio de los tiempos (época prehistórica) el hombre utilizó tóxicos, pero el período histórico no comienza hasta el siglo XV a de C., en que se data el papiro egipcio encontrado por el alemán Georg Ebers; en este documento, y en los papiros de Saggarah y del Louvre, se relacionan los productos empleados en las épocas respectivas. Posteriormente, hacia el 1.500 a de C., el Ayurveda o libro de la Ciencia de la Vida de los Veda (la literatura religiosa y médica más antigua de la India) cita venenos y recomienda remedios y antídotos. También en la Biblia se nombran venenos y se proponen medidas higiénicas que eviten las intoxicaciones. Hay numerosas referencias e incluso libros sobre el uso de los tóxicos durante los Imperios Griego y Romano; en éste se promulgó la Ley Cornelia para limitar el abuso.

Edad Media. Renacimiento. Edad Moderna

A la caída del Imperio Romano (siglo V d.C.) comienza la Edad Media, de escasa preocupación por actividades intelectuales, pero que, como reacción, da paso al Renacimiento, así llamado porque busca inspiración en la Antigüedad Clásica griega y romana; iniciado en Italia se desarrolla en los distintos países entre los siglos XV y XVI y fue un movimiento de intensas inquietudes culturales, artísticas y hedonísticas. En este período destaca el saber recogido por los árabes de la India y de Grecia y sus propias aportaciones a la química y a la medicina; se desarrolla la alquimia (véase Módulo 2), y es frecuente el empleo de tóxicos con fines criminales y de placer. Al terminar esta época nace un personaje capital para la Toxicología: el suizo-alemán Teofrasto von Hohenheim, conocido como Paracelso (1491-1541) (véase **Módulo 2**), alquimista y médico cuyos preceptos, especialmente la idea de que "sólo la dosis es lo que hace que una sustancia sea medicamento o veneno", sigue siendo clave para nuestra ciencia.

Comienza entonces la llamada Edad Moderna (1500-1798), hasta la Revolución Francesa, con una sucesión de obras sobre tóxicos aún impregnadas del espíritu de los alquimistas (Repetto, 1997). Pero destaca el italiano Bernardino Ramazzini (1633-1714), considerado el padre de la medicina del trabajo y de la toxicología laboral, por su interés por los efectos de la contaminación ambiental, especialmente sobre los trabajadores; esta preocupación es extendida posteriormente (1790) por el sevillano Ximénez de Lorite a la salud de los ciudadanos.

Véase **Para saber más:**

Primeros estudios científicos sobre tóxicos y venenos. La toxicología en el Barroco.
Albert Vingut y Rut Pladevall

Edad Contemporánea

Al iniciarse la Edad Contemporánea, con el siglo XIX, aparece otro personaje clave, reconocido como fundador de la Toxicología científica, el español Mateo José Buenaventura Orfila (1787-1853) (**Módulo 2**), quien licenciado en Medicina en España, fue a Francia a estudiar química con Vauquelin, discípulo de Lavoisier, llegando a ser Catedrático de Química, de Medicina Legal y de Toxicología en la Sorbona (París), y Presidente de la Academia Francesa de Medicina. No sólo reestructuró los conocimientos que existían sobre tóxicos e intoxicaciones, sino que experimentó con un número, asombroso para la época, de animales a los que administraba sustancias químicas, estudiaba los efectos y analizaba sus vísceras, descubriendo que cada sustancia posee especial tropismo y hace efecto y se acumula preferentemente en distintos tejidos.

Sobre esta idea insistió el alemán Paul Ehrlich (1854-1915), en lo que llamó "afinidad selectiva de los tejidos ", demostrada por las tinciones diferenciales y el empleo de compuestos arsenicales para tratar la sífilis. Previó que las sustancias poseen unas estructuras internas a las que deben su color, y las llamó "grupos cromóforos", y extendió la idea a considerar que las sustancias tóxicas poseen unas cadenas laterales o "espinas", a las que denominó grupos " toxóforos", a través de los cuales actúan sobre los organismos.

Actualidad

A mediados del siglo XX, y en consonancia con el desarrollo industrial, la evolución de la Toxicología cambia drásticamente tanto en sentido cualitativo como en el cuantitativo. El primer objetivo de la toxicología fue colaborar con la Justicia frente a los envenenamientos, formando parte de la Medicina Legal, como Toxicología Forense; pero en estos tiempos la situación ha cambiado.

Aunque persistan usos ilegales de las sustancias, los nuevos productos, fabricados en ingentes cantidades por la industria (química, farmacéutica, alimentaria, agrícola, etc.etc.), y distribuidos masivamente por redes mundiales de comercio, alcanzando a todas las escalas de los seres vivos, y originando contaminaciones durante su fabricación, transporte, uso y, finalmente, por sus residuos y los productos de su eliminación, plantean unos problemas toxicológicos que, desde el punto de vista de su frecuencia y trascendencia global, resultan cuantitativamente más importantes que los forenses.

Ya no es suficiente con conocer si un producto es nocivo, lesiona o mata; hay que saber cómo y porqué ocurre esto (mecanismos moleculares y fisiopatología tóxica), para poder evaluar correctamente el riesgo que conlleve su uso, para soportar una toxicología clínica y una ocupacional con base científica, y para poder informar al legislador sobre las limitaciones que deben imponerse a determinadas sustancias etc. El desarrollo de la tecnología para el estudio de la síntesis proteica a través de la expresión genética y los estudios del DNA permiten explicar muchas de las diferencias que se habían observado en cuanto a los efectos de los xenobióticos en los distintos individuos.

Así, apoyándose y nutriéndose de unas ciencias madres, la Toxicología se ha convertido en una moderna Ciencia de la Vida, y ha originado varias Áreas Fundamentales de las que derivan unas Ramas Aplicadas (**véase Mapa**), que son especialidades con carácter propio, tanto desde el punto de vista teórico como desde el práctico.

Y ahora más que nunca, la Toxicología es una ciencia multidisciplinar, porque tanto su estudio como sus aplicaciones prácticas requieren las contribuciones de profesionales sólidamente capacitados y de muy diversa procedencia académica (**véase Módulo 2**), exigencias que serán cada vez más imperiosas en los próximos años.

Previsiones de Futuro

"un muelle no es sino un puente frustrado, dijo el poeta. Está conectado sólo a una orilla y no tiene otra orilla a la que asirse. Se podría decir que los siglos anteriores al XX fueron, en cierto sentido, muelles. Pero el siglo XX es como un inmenso puente; durante el mismo, la historia flotó desde sus orillas más sobrecogedoras hasta las más prometedoras " (Simón Peres, ex Primer Ministro de Israel, 2000).

Pero se ha dicho que, en la década de 1990 parecía importar más la especulación sobre el futuro que la creación sobre el presente; a falta de grandes ideas se tendió al mestizaje como vía de creatividad. Los avances científicos y tecnológicos exigían una reflexión filosófica que tardaba en producirse.

Como afirma Maddox (2000), es muy probable que ni siquiera barruntemos por donde irán los descubrimientos principales en los próximos cincuenta años; a lo sumo, podemos hacer un catálogo de todo lo que ignoramos-que no es poco- y proyectar hacia el futuro las actuales tendencias de investigación. Con la misma humildad, Manuel Elkin Patarroyo dice que es difícil hacer futurismo, porque la ciencia no siempre crece linealmente, pero se ve que la biomedicina se orienta cada vez más hacia las ciencias básicas: física, química y matemáticas.

Para nosotros, basándonos en la tendencia de la Toxicología en los últimos 20 años, la línea más potente del desarrollo de la Toxicología hacia el Tercer Milenio es el mejor conocimiento de las interacciones entre los xenobióticos y las biomoléculas y, aún más, entre las moléculas exógenas y los mediadores intracelulares (Toxicología bioquímica o molecular), incluyendo la participación del ADN, lo que introduce el factor de las características individuales en la respuesta a los tóxicos, campo de la toxicogenética, y su demostración por los estudios poblacionales de los polimorfismos genéticos (Repetto, 1995, 2009). Posiblemente, la toxicología bioquímica, la toxicología genética (que no es igual a genotoxicología, limitada al estudio del daño al material genético), la evaluación del riesgo tóxico, la toxicología ambiental y la ecotoxicología (que tampoco son idénticas) serán las ramas que mayor desarrollo tengan en el nuevo milenio, y las que ya exigen una preferente atención académica; por ello, los responsables universitarios que aún persisten en mantener a la toxicología constreñida como apéndice de otras disciplinas, o que se resisten a introducirla en algunos planes de estudio, no hacen más que empecinarse en su ceguera o sus torpes intereses, en perjuicio de la formación de los futuros profesionales.

6. Etapas

Si desean una visión curiosa y fotográfica de las diferentes etapas de la Toxicología le recomendamos una tabla histórica, History of Toxicology Milestones & Discoveries, incluida en la dirección

Fases en el Desarrollo de las Distintas Ramas de la Toxicología

Al objeto de poder disponer de una visión general de las distintas etapas de la evolución de la Toxicología en sus principales ramas, sin una pretensión exhaustiva, a efectos orientativos, pueden señalarse las siguientes fases, con indicación de las décadas aproximadas de su introducción:

A. Toxicología Analítica

A.1. ases en los Métodos Extractivos (para la separación del tóxico de la matriz biológica)

Universidad Nacional Autónoma de Managua. Facultad de Ciencias Médicas de Mangua.
Especialidad en Toxicología Clínica.

- Destilación
- Microdifusión
- Mineralización
 - con calor
 - en horno de microondas
- Extracción sólido-líquido
- Extracción líquido-líquido
- "Espacio en cabeza" (años 1980)
- Métodos cromatográficos:
 - a.** líquido-líquido (años 1960), sobre :
 - papel
 - capa gruesa, etc.
 - columnas de:
 - Celulosas
 - t. diatomeas
 - resinas, etc

b. líquido-sólido (años 1990)

1. "extracción en fase sólida, SPE :

- columnas y discos de polisiloxanos
- columnas inmunorreactivas

2. "microextracción en fase sólida" fibras
cubiertas de polisiloxanos para:

- inmersión
- "espacio en cabeza"

Métodos instrumentales:

- a.** Métodos electrolíticos.
- b.** Cromatografía HPLC preparativa ('70).
- c.** Cromatografía de fluidos supercríticos (años 1990).

A.2. Técnicas de Identificación y de Cuantificación

1. Reacciones coloreadas y de precipitación (cualitativa, obsoleta).
2. Reacciones colorimétricas y gravimétricas (cuantitativas, algunas poco específicas).
3. Cromatografía en papel y capa fina o delgada (años 1950).
4. Espectrofotometría ultravioleta (EUUV), fluorescencia, infrarroja (EIR), (años 1950).
5. Activación neutrónica, (años 1950, poco extendida).
6. Cromatografía gas-líquido (GL) y líquido-líquido (LL, CLAR o HPLC), (años 1960).
7. Espectrofotometría de absorción atómica (EAA).
8. Cromatografía líquido-líquido iónica.
9. Inmunoensayos (años 1970).
10. Espectrometría láser (LAMMA) (años 1980).
11. Espectrometría de plasma (ICP), (años 1980).
12. Resonancia magnética nuclear (NMR) (1980).
13. Electroforesis capilar (años 1990).
14. Espectrometría de fluorescencia atómica.

Técnicas acopladas:

- Cromatografía gas-líquido-espectrometría de masas (GLC-MS) (finales 1970).
- Cromatografía líquido-líquido-espectrometría de masas (HPLC-MS) (años 1990).
- Cromatografía gas-líquido-doble espectrometría de masas (GLC-MS-MS)(años 1990).
- Electroforesis capilar-espectrometría de masas (CE-MS) (finales de 1990).

A.3. Introducción de los Sistemas de Calidad (1970)

- Códigos de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL o GLP)
- Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT o SOPs)
- Normas de la Asociación Internacional de Toxicólogos Forenses (**TIAFT**), (1994).

B. Toxicología Experimental. Evaluación de la toxicidad

- 1ª. Ensayos in vivo con animales y plantas.
- 2ª. Idem bajo normas GLP (USA,1976; OCDE,1982; Europa,1987).
- 3ª. Ensayos in vitro con fracciones celulares y subcelulares.
- 4ª. Ensayos con cultivos de órganos y órganos aislados.
- 5ª. Ensayos con cultivos celulares.
- 6ª. Estudios con ácidos nucleicos (ADN y ARN); aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y retro-PCR (RTPCR)

C. Estudios de la Patología Tóxica

- 1ª. Efectos sobre el individuo.
- 2ª. Efectos sobre órganos (organoespecificidad).
- 3ª. Efectos sobre orgánulos subcelulares.
- 4ª. Efectos sobre poblaciones.
- 5ª. Efectos sobre moléculas (toxicología molecular).
- 6ª. Efectos sobre ADN y ARN (toxicología genética).

D. Toxicología Clínica. Introducción de actuaciones terapéuticas

Antídotos mágicos, absurdos (Edad Media).
Evacuantes:

- Agua, tisanas diuréticas.
- Vómitos, laxantes.
- Sangría

Carbón vegetal activado (años 1940, reintroducido 1960)
Primeros Servicios de Tratamiento de intoxicaciones, 1949, Copenhagen (Dinamarca), Utrech (Holanda)
Primer Servicio de Información Toxicológica, 1953, Chicago, EEUU.
Jarabe de ipecacuana (Robertson, 1962)
Quelante de metales: BAL (años 1940)
Quelantes: EDTA, penicilamina (año 1959)
Antagonista de opiáceos, nalorfina (años 1950)
Oximas, contra organofosforados (finales 1950)
Desferroxamina (años 1960)
Método escandinavo en intoxicación barbitúrica (1960)
Acetilcisteína, contra paracetamol (finales años 1970)
Antagonista de benzodiazepínicos, flumazenil (años 1980)
Antagonistas de opiáceos:
 Naloxona (años 1980)
 Nalfemene (años 1990)
Anticuerpos Fab antidigoxina (1985)
Anticuerpo catalítico anticocaína (Landry et al, 1993)

Métodos depurativos:

- Lavado gástrico (Faucher, 1879, Mathew, 1966)
- Diuresis forzada (años 1950)
- Hemodiálisis (Schreiner, 1955)
- Exanguinotransfusión
- Hemoperfusión (Yatzidis, 1964)
- Hemofiltración
- Plasmaféresis
- Lavado intestinal (Tenenbein et al, 1987)

Actualmente, todos estos métodos agresivos están fuertemente criticados y su aplicación muy restringida.

7. Campos de Ejercicio Profesional en Toxicología

Ramas Aplicadas de la Toxicología

T. Alimentaria
T. Ambiental
T. Analítica
T. Clínica (humana y veterinaria)
Docencia
Dopaje
Drogadicción
Ecotoxicología
Evaluación de la toxicidad
Evaluación del riesgo
T. Farmacéutica
T. Forense
Investigación
T. Ocupacional
T. Reguladora

8. Certificación, Acreditación y Registro de Toxicólogos

La diversidad, importancia y trascendencia que, cada vez en mayor grado, están teniendo las funciones de los toxicólogos, exige que paralelamente sea más necesaria una mayor capacitación de los mismos, así como un creciente sometimiento a las nuevas normativas que imponen los criterios de calidad sobre los que sustente la fiabilidad de sus actos (**véase Módulo 2**).

Por estas razones, asociaciones profesionales y organismos de todo el mundo se están preocupando en asegurar y garantizar esa capacitación, mediante fórmulas que distingan el verdadero profesional del que se ha denominado "toxicólogo autotitulado"; actualmente estas fórmulas son certificación, registro y acreditación (Garfield, 1991).

Hay tres conceptos que no debemos confundir:

- Registro: se refiere a personas, Toxicólogos en nuestro caso
- Certificación: se refiere a centros
- Acreditación: se refiere a determinadas técnicas en un centro concreto

Según Eurotox, por certificación se entiende la documentación que legalmente permite el ejercicio profesional; cuando se superan ciertos requisitos de estudios, currículo y/o realización de exámenes o pruebas específicas, se puede acceder a figurar en un registro de toxicólogos, normalmente por determinados períodos de tiempo, revalidables; las entidades organizadoras deben publicar periódicamente las listas de toxicólogos registrados; en los reglamentos de algunos registros, como en el de Finlandia, se especifica que el título de **toxicólogo registrado** es necesario para el ejercicio profesional, al no existir una educación básica universitaria en toxicología. La acreditación implica un reconocimiento de que se actúa de conformidad con todas las normas y disposiciones legales que puedan afectar; también es renovable periódicamente.

Juran et al. (1983) definen al **certificado** de aptitud como el documento que un profesional obtiene tras someterse a un curso de capacitación y pasar un examen de calificación; con él se puede ingresar en un **registro** y conseguir licencia gubernativa para el ejercicio profesional.

En los EEUU de América, organizaciones independientes como los *American Board of Toxicology (Raleigh, NC)*, *American Board of Medical Toxicology*, actualmente, *American College of Medical Toxicology (Harrisburg, PA)*, *American Board of Forensic Toxicology (Colorado Springs)*, *American Board of Veterinary Toxicology* y la *Academy*

of Toxicological Sciences organizan exámenes para demostrar los conocimientos en las respectivas ramas, y otorgan diplomas. La primera de las citadas, que lo hace desde 1979, también realiza exámenes en otros países; pero actualmente numerosas asociaciones nacionales han establecido sus propios registros.

En Europa, los primeros registros se crearon en Alemania, Gran Bretaña, Holanda, y Finlandia. Por su parte, la federación de asociaciones europeas de toxicología (EUROTOX) posee un registro en el que integra a los de los distintos países.

En España, la responsabilidad ha sido asumida por la Asociación Española de Toxicología (AETOX), a cuyo registro pueden acceder españoles o extranjeros, aunque no se hallen afiliados a la AETOX, según los méritos del currículo o por examen (puede obtenerse información por Internet en: <http://www.aetox.com/>). La Lista de Toxicólogos Registrados es también asumida por EUROTOX.

La **acreditación** no afecta a las personas, sino a los centros; a la norma EN 4.5001 Valcárcel y Ríos (1992) la definen como el reconocimiento formal escrito de que un centro es competente para llevar a cabo determinados estudios o análisis específicos. Se solicita voluntariamente, y la otorga una organización especializada con autorización del gobierno correspondiente; generalmente posee validez internacional. La acreditación no es global ni permanente, ya que sólo se obtiene para actuaciones concretas, y por períodos determinados de tiempo.

Las normativas que regulan estas actuaciones son las Normas ISO 9000 y las europeas EN 45001, que han sido recopiladas por la ISO/IEC 17025; así mismo, el Comité ILAC está elaborando unas normas para los laboratorios de ciencias forenses

En el sitio web ILAC se puede obtener la guía para laboratorios de Ciencias Forenses que tengan intenciones de acreditarse bajo normas ISO 17025
(FORENSIC SCIENCE ILAC G 19_ 2002 http://www.ilac.org/documents/g19_2002.pdf)

ILAC, IAF e IAAC tienen como objetivo: promover la firma de Acuerdos de Reconocimiento Mutuo para lograr la aceptación con carácter internacional de informes de ensayos y de certificados de calibración acreditados, certificados de conformidad e informes de inspección, y de ambos.

Los organismos que en cada país acreditan laboratorios bajo normas ISO 17025 (laboratorios de ensayo y calibración) y bajo normas ISO 15189 (para laboratorios de análisis clínicos) y que acreditan a los organismos de certificación deben, a su vez, estar reconocidos internacionalmente.

Los laboratorios que acrediten bajo la norma ISO 17025 deberán funcionar también con un sistema de gestión de la calidad bajo normas ISO 9001.

9. Asociaciones Profesionales

Numerosas asociaciones nacionales e internacionales reúnen a los toxicólogos, con la misión de favorecer la relación entre ellos y promocionar el desarrollo y perfeccionamiento científico y técnico, a través de reuniones, congresos y publicaciones (circulares, boletines y revistas). Generalmente, las asociaciones o sociedades nacionales confluyen en otras de carácter continental o mundial; esta cualidad es indispensable para poder ser interlocutores de la Organización Mundial de la Salud. La mayoría de las asociaciones internacionales admiten profesionales como miembros individuales, pero otras sólo integran a asociaciones o centros. En Europa, hay una federación de asociaciones de toxicología, denominada **EUROTOX**, con representaciones de 50 países y unos 6.500 miembros; por haberse iniciado con el apoyo de la potente industria farmacéutica suiza, tiene particular orientación hacia la toxicología experimental.

La mayor parte de las asociaciones son multidisciplinarias, en concordancia con la estructura de la ciencia toxicológica, pero también las hay específicas para los practicantes de ramas concretas, como por ejemplo, de toxicología clínica, toxicología forense, etc. También hay asociaciones de otras profesiones, como la International Union of Pure and Applied Chemistry (**IUPAC**), que poseen secciones de toxicología.

A título de ejemplo, se citan a continuación algunas asociaciones:

- **Academy of Toxicology Science (USA).**
- **American Academy of Clinical Toxicology.**
- **American Academy of Veterinary and Comparative Toxicology.**
- **American College of Medical Toxicology (anterior Am. Board of Med. Tox.).**
- **American College of Toxicology.**
- **Asociación Costarricense de Toxicología.**
- **Asociación Española de Toxicología (AETOX)**
- **Asociación Nicaragüense de Toxicología**
- **Asociación Guatemalteca de Toxicología.**
- **Asociación Toxicológica Argentina.**
- **Sociedad Argentina de Toxicología.**
- **Sociedade Brasileira de Toxicología.**
- **Sociedad Colombiana de Toxicología.**
- **Sociedad Cubana de Toxicología.**
- **Sociedad Mexicana de Toxicología.**
- **Sociedad Uruguaya de Toxicología.**
- **Society of Toxicology (USA).**
- **Society of Forensic Toxicologists (USA).**
- **Society of Toxicologic Pathologists (USA).**
- **British Society of Toxicology.**
- **British Industrial Biological Research Association: BIBRA.**
- **Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie. Sektion Toxikologie. (Alemania).**
- **Asociación Latinoamericana de Toxicología : ALATOX.**
- **International Union of Toxicology: IUTOX.**
- **International Association of Forensic Toxicologists : TIAFT.**
- **Federación de sociedades europeas de toxicología : EUROTOX.**
- **Federación de sociedades asiáticas de toxicología : ASIATOX.**
- **Clearinghouse for Poison Control Centres (USA).**
- **American Association of Poison Control Centres (USA).**
- **European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists.**
(las asociaciones de servicios de información toxicológica y de Toxicología Clínica, que tienen extensión continental, se reúnen en una federación mundial actualmente inactiva):
 - **World Federation of Associations of Clinical Toxicology Centers and Poison Control Centers.**

La Asociación Española de Toxicología (AETOX), fundada en 1981, reúne a unos 400 miembros, algunos de los cuales trabajan en el extranjero y otros son suramericanos; organiza cada dos años el Congreso Español de Toxicología, y también ha organizado varios Congresos Iberoamericanos de la materia. Publica la Revista de Toxicología, de periodicidad cuatrimestral y mantiene una página web.

Pueden encontrarse otras asociaciones y sus direcciones en Wexler (2009).

10. Reflexión Final

A un observador con perspectiva puede resultar extraño y sorprendente la historia de la Toxicología en algunos países. Siendo una ciencia minoritaria, en el sentido de un escaso número de practicantes y, al propio tiempo, una

Universidad Nacional Autónoma de Managua. Facultad de Ciencias Médicas de Mangua.
Especialidad en Toxicología Clínica.

Profesión de mediana remuneración económica en relación con otras, a pesar de la gran repercusión sanitaria y social de sus actuaciones, no se encuentra explicación a los enfrentamientos personales que han enturbiado y perturbado el desarrollo de la disciplina. Posiblemente, meros afanes de notoriedad de los cabezas de grupo, generalmente excelentes profesionales, degeneraron en malas relaciones que se prolongaron a los discípulos quienes, a su vez, se distanciaron al desaparecer el jefe, sin dar ocasión a que la labor de un maestro se perpetuase en una escuela.

Sería deseable que, en los tiempos venideros, en que se vislumbra un gran desarrollo de la Toxicología, las nuevas generaciones de toxicólogos sepan superar aquellas tendencias y comportamientos.

Autor: Manuel Repetto

Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias. Universidad de Sevilla. España.
Ex-Director del Instituto Nacional de Toxicología, Sevilla. España
Profesor de Toxicología, jubilado. Universidad de Sevilla

1. Bibliografía

Bass R., Vamvacas S. The toxicology expert: what is required ?. Toxicology Letters 2000, 112-113, 383-389.

Calvert JC. Glossary of atmospheric chemistry terms. IUPAC Recommendations 1990.

Garfield FM. Principios de Garantía de Calidad para Laboratorios Analíticos. Ed. en español. Arlington. AOAC International, 1991.

Gonzalez Machín D. Directorio de Centros de Toxicología e Instituciones Relacionadas, en América Latina y el Caribe. Organización Panamericana de la Salud. Metepec. 1994.

Juran JM., Gryna FM., Bingham RS. Manual de Control de Calidad. Barcelona, ed. Reverté SA. 1983.

Kroes R. Pan-European research challenges in toxicology and epidemiology: twinning for the better. Toxicology Letters 2000, 112-113, 573-575.

Maddox J. La ciencia del nuevo milenio. Investigación y Ciencia. enero, 2000.

Peres S., El siglo XXI: un atisbo del Edén. Diario ABC de Sevilla, 5, enero, 2000.

Repetto M. Perspectivas y tendencias de la Toxicología hacia el siglo XXI. Revista de Toxicología, 1995, 12.(2/3) 48-55.

Repetto M., Sanz P. Glosario de Términos Toxicológicos IUPAC. Versión española ampliada. Asociación Española de Toxicología. 1995.

Repetto M. y Repetto G. Toxicología Fundamental. 4ª ed. Madrid. Díaz de Santos. 2009.

Valcárcel M., Ríos A. La calidad en los laboratorios analíticos. Barcelona. Reverté S.A., 1992.

Velasco A. Los venenos en la literatura policiaca. Valladolid. Secretariado de Publicaciones. Universidad de Valladolid. 1998.

Wexler Ph. Information resources in toxicology. 4ª ed. San Diego, Academic Press. 2009.

2. Primeros estudios científicos sobre tóxicos y venenos

La Toxicología en el Barroco

Durante los años oscuros de la edad media en Europa (desde alrededor del siglo V hasta mediados del siglo XV) los estudios científicos no existieron. La visión de los antiguos filósofos e investigadores, principalmente Aristóteles, y Galeno en medicina, fue copiada de mano en mano con un fervor que aumentaba con el paso del tiempo, pero que incrementaba también los errores. La autoridad, representada por la iglesia cristiana, creía que no había nada más que aprender sobre la naturaleza y como todo este conocimiento se encontraba en los libros, cualquier problema podía resolverse utilizando la deducción y la argumentación, rechazando completamente la experimentación.

Durante el Renacimiento se realizó un tremendo esfuerzo para cuestionar los aspectos más inadecuados de la Ciencia medieval, aunque las fuerzas se agotaron durante la disputa surgida ante las nuevas observaciones del sol y las estrellas y la visión cósmica tradicional (la nueva visión heliocentrista frente al geocentrismo imperante y apoyado por la Iglesia) y no fue posible desarrollar unas bases metodológicas serias para la construcción de la ciencia moderna. Solo se sugirió el experimentalismo, aceptándose las aportaciones experimentales siempre que estas supusieran solo modificaciones parciales de las teorías heredadas.

En el siglo XVII, durante el Barroco, el despertar de la curiosidad sobre el mundo anuncia un renacimiento del saber, saliendo finalmente de la situación de oscurantismo e inmovilismo aristotélico y tradicional y asentándose definitivamente las bases de la Ciencia moderna y surgiendo, con toda su virulencia, el primer gran conflicto entre Ciencia y Creencia.

Con respecto los conocimientos en toxicología, el modo de acción de los venenos fue desconocido durante muchos siglos. Los venenos inicialmente estuvieron relacionados con la brujería y los hechiceros, y el estudio científico de los mismos no comenzó hasta el siglo XVII, con unas primeras e incipientes teorías, argumentadas mediante rudimentarios experimentos.

Hasta ese momento, además de sustancias con un potencial tóxico indudable, eran tenidos como temibles otros venenos inexistentes, como el que transmite el basilisco que en opinión de los clásicos *"nacía del huevo de un gallo viejo, y que no solo mordiendo era pestilente y mortífero, sino también mirando"* lo cual sin duda transmite la idea del pavor que se sentía por las mordeduras de serpientes, además, hasta mediados del siglo XVII se consideraba que las víboras ni muertas ni vivas tenían veneno y que solo se volvían venenosas cuando se enojaban, además, *"el basilisco era vencido por las comadreja, metidas por los hombres en las guaridas donde se esconden, y cuando las ve el basilisco huye, pero la comadreja lo persigue y mata, pero previamente debe haber sido alimentada con planta ruda"* que le confería protección a modo de antídoto frente a su veneno y su mirada.

Por otro lado, antídotos absolutamente inoperantes como el bezoar o incluso inexistentes como el cuerno del unicornio eran muy buscados y se pagaban sumas considerables por disponer de ellos, tal era el temor que provocaba la amenaza de un envenenamiento en aquellas épocas.

Del cuerno del unicornio, decía Laguna, que la prueba de su perfección y excelencia, consistía en dar dos o tres granos de él a un gallo, y después atosigar al gallo con solimán (cloruro de mercurio), y *"siendo el cuerno del unicornio perfecto no hará impresión en el animal la ponzoña"* o con las limaduras del cuerno de unicornio, *"hacer un círculo sobre una mesa y poner en medio de él una víbora o una araña bien enconada, las cuales se estarán sin moverse y como pasmadas en el centro, sin allegarse a la circunferencia, si el unicornio es exquisito"*, y no más efectivo era el bezoar (concreción de las vías digestivas y urinarias de algunos mamíferos, especialmente cabras o antílopes) y que antiguamente se creía que era *"el hueso hallado en el interior del corazón de un ciervo"* (de hecho en la cultura árabe, los tres sabios de oriente como ofrendas para el Mesías Jesús llevaron oro, bezoar y mirra).

Como anécdota se cuenta que, en el siglo XVI, bajo el gobierno de Carlos IX le fue dado al famoso médico francés Ambrosio Paré comprobar la inocuidad de la piedra bezoar. Cuando un cocinero del palacio fue condenado a muerte a causa del robo de la vajilla de mesa del rey, le fue conmutada la condena de morir en la horca por la de envenenamiento. Se la administraría el bezoar, a título de prueba. De ser cierta la acción benéfica del mismo, salvaría la vida. De más está decir que el vasallo murió. Paré entregó la piedra al rey, y éste la tiró a la basura.

Respecto a las teorías mediante las cuales se trataba de interpretar la acción de los venenos, hemos de tener en cuenta que la farmacoterapia hasta los inicios del siglo XVII estaba dominada por las doctrinas griegas de la patología de los humores. La enfermedad se creía que era resultado de un exceso de uno o más de los 4 humores (sangre, flema, bilis amarilla, bilis negra) y la finalidad de la terapéutica era eliminar este exceso a fin de restaurar el equilibrio saludable. Las 4 cualidades (caliente, seco, frío, húmedo) determinaban la elección de las medicinas que se necesitaban, por poseer cualidades opuestas a las del humor que se quería expulsar.

De la misma forma, mediante la teoría humoral de Galeno se podía interpretar la acción de los distintos venenos: los venenos calientes y corrosivos mataban abrasando y royendo los miembros interiores por donde pasaban; los fríos, congelando la sangre y entumeciendo todos los instrumentos de los sentidos; los húmedos, relajando los miembros y sus facultades; y por último, los secos, desecando la sustancia del corazón y consumiendo sus espíritus vitales.

Según el *"Liber Contra Venena Et Animalia Venenosa"* de Juan Gil de Zamora, de finales del siglo XIII:

Ejemplos de venenos fríos: los de serpiente, de escorpión, de adormidera;

Venenos fríos y húmedos: heleborus niger;

Venenos fríos y secos: veratrum album;

y por último venenos cálidos como el litargirium y arsénico.

Se creía que para que los venenos actuaran debían penetrar y *"llegar al corazón antes de que quiten la vida, para lo cual sirve infinito su propia sutileza y la anchura de los vasos y poros por donde tienen que derramarse, de modo que despacharán más presto aquellos que tengan más delgadas las partes y hallen más abierto y desembarazado el camino"*.

A partir del siglo XVII, las teorías yatro-mecanicistas y yatro-químicas dieron un nuevo impulso al desarrollo de las explicaciones sobre la acción de las drogas y venenos y, estas teorías mecánico-químicas, fueron desplazando lentamente la teoría humoral de Galeno.

¿Cuál fue el origen de la investigación científica de los tóxicos y venenos?.

Realmente fue como consecuencia de la necesidad de investigar las acciones de drogas y fármacos.

En el siglo XVII, 200 años antes del desarrollo de la farmacología experimental moderna, los médicos empezaron a criticar la excesiva relación de remedios de uso común que había en aquel entonces.

La crítica a la Materia Médica se incrementó y condujo finalmente a una simplificación de los formularios mediante la supresión de remedios procedentes de la tradición y la superstición. Por ejemplo, junto con sus simples útiles, la farmacopea Londinensis de 1618 incluía el polvo de momia, el excremento humano y de paloma. En la Materia Medica del holandés Herman Boerhaave incluía la sangre del dragón, el aceite de escorpiones, los troches (una forma píldora o tableta medicinal) de víboras, o de ojos del cangrejo."

Este proceso, racionalizó las sustancias terapéuticas pero avanzó muy poco en cuanto al tratamiento de cada una de las enfermedades. Para hacer esto, era necesario realizar un estudio objetivo de la acción y *"modus operanti"* de las sustancias empleadas como remedios.

Esto hizo que la investigación fuera reconocida en el siglo XVII. Sin embargo se presentaban unos retos que difícilmente, con los conocimientos de la época, podían llegar a buen puerto.

El uso de los experimentos en animales vivos ha sido, y sigue siendo en la actualidad, el método más objetivo para observar la acción de las drogas y los venenos, pero durante los siglos XVII y XVIII, como el interés se centraba principalmente en la terapia, este método fue por muchos ignorado. ¿Cómo podía uno aplicar los resultados obtenidos en animales sanos para curar una enfermedad humana? O lo que es lo mismo, ¿De que manera podían reproducir en animales las enfermedades humanas para posteriormente experimentar las diferentes drogas y observar sus efectos beneficiosos?

Robert Boyle (1627-1691) observó que el método era más adecuado para la investigación de antídotos y remedios de heridas y, de hecho, la mayoría de los experimentos se realizaron para determinar la acción de los venenos o para probar la eficacia de los antídotos, ya que era más fácil provocar un envenenamiento con una determinada sustancia y describir sus síntomas y buscar posibles sustancias que contrarrestaran sus efectos.

Entre los primeros estudios de sustancias tóxicas descritos encontramos que en 1661 algunos miembros de la Royal Society, (Sociedad científica creada en 1660) hicieron experimentos rudimentarios para determinar las dosis de nuez vómica (estricnina) y de sublimado corrosivo (cloruro de mercurio) que se necesitaban para matar varias especies de pájaros.

En 1665, por requerimiento real, observaron la acción del veneno florentino (aceite de tabaco) en pollos, perros y gatos.

(Sr Robert Morray, se presentó en la Royal Society con un vial de veneno florentino, enviado por su majestad desde Florencia, con el fin de realizar aquellos experimentos relacionados con su eficacia. Se ordenó que se agradeciera a su Majestad a través de su presidente y de Sir Robert Morray en nombre de la sociedad por su honor y favor y se iniciaron los experimentos con dicho veneno. Un hilo se sumergió en él y con una aguja se llevó a través de la piel del cuello de una gallina que quedó estupefacta al cabo de 2 o 3 minutos, se caía, y permanecía en esa condición media hora, pero luego empezaba a agitarse de nuevo recuperándose totalmente ante la mirada de todos. También se probó de la misma manera en un perro, sufriendo vómitos pero recuperándose finalmente con el tiempo. Luego también se probó en un gato pinchado en su paladar con una aguja sumergida en el veneno, que no tuvo más efecto que el animal estuviera perezoso y flojo. Finalmente también se probó en otra gallina, introduciendo la aguja con el veneno en el gran músculo del muslo evitando el gran tendón, pero esto no tuvo ningún efecto. Se ordenó que en el siguiente encuentro se continuaran estos experimentos y que se diera una cantidad superior en la boca al perro y que se hiciera una herida más grande en algún animal de manera que recibiera mayor cantidad de veneno).

El lema "*Nullius in Verba*" presente en el escudo de la Royal Society significa "*En las palabras de nadie*". Este lema venía dado por la dedicación de la sociedad a establecer la verdad mediante la evidencia de los hechos científicos contrastados a partir de experimentos en lugar de a través de una voz de autoridad. Aunque parece obvio hoy en día, se diferencia de otras bases filosóficas como el escolasticismo.

El veneno florentino fue también estudiado por Nicolas Lemery, según queda reflejado en su obra. Introdujo una pequeña cantidad de dicha sustancia en la herida producida en la pierna de un perro. Quedo purgado por arriba y por abajo, pero no le produjo la muerte. Explicó la acción de dicho tóxico mediante teorías yatomecánicas, diciendo que el vómito y la purga que se producían eran causados por "partículas sulfurosas" que eran transportadas hasta el estómago y perforaban las fibras constituyentes.

Entre estos dos estudios, el gran investigador Francesco Redi , miembro de la Academia del Cimento, (sociedad científica Florentina, creada en 1657 por los Medici, tres años antes que la Royal Society, y cuyo lema era "Provando e riprovando" dando a entender que el objetivo de la sociedad era experimentar e insistir en los experimentos hasta obtener respuestas convincentes) , en 1664 demostró de manera inequívoca que el veneno de la víbora estaba contenida en el humor amarillo que fluía de los colmillos.

Hasta ese momento se creía que la víbora ni muerta ni viva llevaba veneno. Se hacía venenosa cuando irritada y enardecida "*de enojo contra quien la molesta, a cuya venganza se encamina con todas fuerzas... y esta idea de furor, rabia o enojo...y alteración de tantas partes espirituosas de que consta este animal, hace que aquel licor amarillo se impregne de una aura sutilísima...*"

Redi también negó que la saliva de una persona en ayunas matara a las víboras, lo que tuvo que estudiar y experimentar ya que lo afirmaba Aristóteles y Galeno decía y a menudo había comprobado.

Redi presentó una serie de conclusiones a su estudio:

- Todos los animales son afectados por el veneno, pero los animales más pequeños se mueren más rápidamente que los más grandes.

- Las muertes ocurren antes o después dependiendo del lugar del mordisco, de sí el mordisco afecta únicamente el tejido o también venas y arterias;
- Los animales mordidos por una víbora que no mueren, sufrirán los efectos del veneno y se recuperarán sin tratamiento;
- El veneno no es tóxico si se administra oralmente, es decir, si se toma con un vaso de vino. Y

el principal fue:

- El veneno es el líquido amarillo proveniente de los colmillos de la víbora.

"Pues, en mi carta de las Observaciones acerca de las víboras discurriendo del veneno de esos serpentillos, de su naturaleza y de donde se localiza, yo afirmaba (y sigo afirmándolo) que el veneno viperino no es otra cosa sino cierto licor amarillo que se estanca en las vainas que encubren los colmillos de la víbora; y que este licor no es venenoso tan sólo inyectado en el momento de la mordedura sino también cuando se lo recolecta de una víbora muerta, y aun a unos días de muerta a condición de que se haga penetrar el veneno en la herida y de que se lo deje en ella. Además añadía, que ese mismo líquido, ingerido, no es letal no dañino. Tal era mi opinión, confirmada por numerosas pruebas llevadas a cabo con la máxima exactitud dentro de los límites de mi habilidad".

Cabe destacar en este periodo, el trabajo del médico Suizo Johan Jacob Wepfer (1620-1695) , debido al gran cuidado que se tuvo en el método y en la observación, el cual, al rededor de 1675, empezó a estudiar la cicuta acuática, una planta venenosa que, debido a la similitud con las raíces de otras muchas plantas, había causado varias muertes de niños en el campo. La cicuta acuática *Cicuta virosa* es una planta muy parecida a la cicuta *Conium maculatum*, no tiene alcaloides, pero si cicutoxina (un alcohol superior altamente insaturado, un violento convulsionante que actúa directamente sobre el sistema nervioso central). El trabajo se extendió y abarcó otras sustancias amargas, incluyendo las almendras amargas, nuez vómica, antimonio, arsénico y los mercuriales. Wepfer informó cuidadosamente de cada experimento con una descripción de la sustancia, tiempo de administración y dosis. Los síntomas que seguían a la administración eran también cuidadosamente anotados; en algunos casos, los animales eran viviseccionados y el movimiento y apariencia de los órganos internos observado. En todos los ejemplos se realizaron estudios post-mortem.

TOXICOCINETICA

En su primer experimento con nuez vómica de 16 de julio de 1676, Wepfer administró 30 granos a un perro joven y observó las típicas convulsiones tetánicas y los efectos de este veneno sobre el diafragma. En el estudio post-mortem observó que no había cambios apreciables ni en estomago ni en la sangre, las partes que en ese momento generalmente se consideraban que quedaban afectadas en todos los casos de envenenamiento. Otros estudios post-mortem revelaron que el arsénico y el sublimado corrosivo eran violentos corrosivos.

Realmente no podemos decir que Wepfer fuera toxicólogo, nadie lo era en aquella época pues la disciplina aún no existía, se dedicó fundamentalmente a la disección de cadáveres en la morgue de la universidad de Padua y su principal aportación a la medicina fue el descubrimiento de la causa real de las apoplejías y por ello a pasado a la historia.

En 1702, un físico inglés, Richard Mead, publicó un delgado volumen titulado *"A Mechanical Account of Poisons in Several Essays"*. Este volumen incluía los primeros ensayos in vitro del veneno de la víbora, que fueron probablemente los primeros estudios in vitro de una sustancia venenosa y, en el apéndice por Dr. Areskine, la primera descripción del conducto natural de los colmillos.

Mead examinó la textura del veneno *"observando al microscopio el veneno de la víbora, en un muy corto espacio de tiempo aparecieron unos cristales muy agudos y tenues de manera que la textura entera parecía una tela de araña diminuta y extremadamente fina"*. Y todavía se mantenían rígidas estas agujas varios meses después.

Interpretaba, desde un punto de vista yatomecánico, que estos cristales agudos y punzantes que eran los que causaban su toxicidad. Mead afirma en el prefacio *"Mi diseño en el estudio de estas materias era intentar cuan lejos podía llevar consideraciones mecánicas en la responsabilidad de aquellos cambios sorprendentes que ejercen los venenos en un cuerpo anima"*l.

La hemólisis y coagulación de la sangre fueron explicadas por Mead de la siguiente manera: *"nosotros podemos quizás en esta materia compleja conjeturar que probablemente nuestra sangre consta principalmente de dos partes, una linfa simple y un número infinito de glóbulos pequeños que contienen un fluido muy sutil y elástico, estas sales puntiagudas mezcladas, aprietan estos glóbulos o vesículas y así liberan su sustancia activa prisionera"*

que se expande, debiendo ser el instrumento de esta rápida alteración y cambio”.

Esta teoría que interpretaba el mecanismo de toxicidad del veneno de la víbora le sirvió además para explicar la diferencia de acción entre el mercurio metálico inocuo y su sal altamente tóxica, el sublimado corrosivo: decía que las partículas salinas transformaban al metal confiriéndoles también unas terminaciones afiladas que eran las que le conferían su toxicidad.

Mead en 1702 también informó que *“este zumo es ácido porque convierte la tintura azul de heliotropium en roja”*. Aunque en una comunicación posterior rectificó indicando que el veneno no era ácido ni básico, la idea que el veneno era ácido ganó un fuerte soporte por la aparente similitud en los efectos clínicos del envenenamiento por víbora y la introducción de ácido en una apertura hecha en la vena. En ambos casos se produjo coagulación de la sangre seguida de convulsiones y muerte. En este caso, pues simultáneamente había también una teoría yatroquímica del mecanismo de acción del veneno de la víbora. Ello sugirió rápidamente que el álcali volátil (amoníaco líquido) o L'Eau de Luce (amoníaco mezclado con un poco de aceite de ámbar) podía ser un remedio específico frente el veneno ácido de la mordedura de serpiente.

El uso de procedimientos cuantitativos en toxicología fue iniciado por el médico Browne Langrish, médico rural de la localidad de Hampshire, en el sur de Inglaterra y miembro de la Royal Society, que empezó hacia 1734 una investigación sobre el agua de laurel cerezo, preparación aromática que contenía ácido cianhídrico libre.

Thomas Maddern en 1731 ya había observado el color brillante de la sangre (oxigenada venosa) en perros envenenados con esta preparación y Langrish intentó hacer una investigación cuantitativa del efecto de pequeñas dosis administradas durante un largo periodo. En su obra *Physical experiments upon brutes* (Londres, 1746), informó sobre cómo administraba la preparación en un perro, tomando muestras regularmente y pesando el suero que separaba. Había un incremento gradual del peso del suero y concluyó que el veneno adelgazaba la sangre. En un experimento posterior, usando un caballo, trató de hacer un ensayo cuantitativo de coágulo sanguíneo. Tomó un tubo de vidrio y puso su extremo cerrado en el coágulo. Se introdujo mercurio en el tubo y la altura de mercurio requerida para forzar el tubo a romper la superficie del coágulo fue utilizada como medida de su resistencia. El peso de mercurio que se requería se reducía en gran manera al cabo de un mes de administración diaria de dosis de laurel-cerezo y esto confirmaba la idea de Langrish de que el laurel-cerezo adelgazaba la sangre.

Sin embargo, él consideraba los experimentos animales sólo como preliminares, o como una manera de descubrir qué sustancias podrían utilizarse con ventaja y seguridad en los seres humanos. Como último fin, quería continuar la investigación científica de las drogas en humanos, usando materiales cuya eficiencia y seguridad, ellos (los médicos), habían demostrado sobre los animales. A fin de ser objetivo propuso la puesta en marcha de una comisión propuesta por la Real Sociedad del Colegio de Médicos, los cuales serían responsables de los experimentos farmacológicos y toxicológicos en humanos. La comisión, a la que Langrish denominaba sorprendentemente “humana, caritativa y de buena naturaleza” utilizaba reos convictos para sus experimentos.

A mediados del siglo XVIII, se trajeron a Europa muestras del veneno de las flechas de Sudamérica y sus efectos violentos se demostraron mediante experimentos en animales. Científicos franceses obtuvieron algunas muestras de su viaje al Perú en 1742 y demostraron sus efectos.

Estas mismas muestras fueron usadas por el anatomista francés François-David Hérisant (1714-1773) que, entre el 6 de junio y el 18 de agosto de 1748, realizó más de cien experimentos con el veneno, usando mamíferos, pájaros, peces, reptiles y insectos. Mediante la aplicación de una solución a heridas o insertándola en la carne mediante una lanceta envenenada, fue capaz de demostrar que causaba una rápida parálisis. En un experimento en un oso observó que moría en menos de cinco minutos, *“con la garganta comprimida como si hubiera sido estrangulado”*.

También Richard Brocklesby (1722-1797), hizo experimentos con curare en Inglaterra, y accidentalmente administró una eficaz “dosis curarinizante” al verter la solución sobre una herida superficial en un gato y observó que sus miembros se ponían flácidos y el animal “expiraba”, pero al abrir el tórax observó con sorpresa que su corazón todavía latía. Repitió el experimento con un perro, que después de un periodo de muerte aparente, hizo una recuperación completa.

Al observar retrospectivamente todos estos estudios, una característica de la mayoría de ellos es que se efectuaban con un número muy pequeño de ensayos y, como consecuencia, las reacciones observadas en los escasos animales de experimentación utilizados eran muy variables. Estas limitaciones, sin embargo, no siempre desanimaban a los autores a sacar conclusiones y establecer teorías.

El científico italiano Felice Fontana (1730-1805), supo ver las posibilidades de error inherentes a los experimentos sobre animales vivos.

Fontana hizo una gran cantidad de estudios sobre diferentes tóxicos. Se inició con el estudio del veneno de víbora en Lucca en 1764 y retomó su estudio otra vez en 1777 cuando se encontraba en París. En los tres años siguientes, llevó a cabo un gran número de experimentos sobre varias clases de animales con veneno, el veneno de flechas "curare", el opio y el laurel cerezo.

Su trabajo se distinguía porque reconocía la posibilidad de error tan considerable en experimentos que incluyan el estudio de las reacciones de animales vivos.

Para evitarlos planificaba cualquier experiencia de la forma siguiente:
Utilizar animales control contra los que comparar resultados y adoptando el principio de eliminar errores en la observación a base de repetirlos un gran número de veces.

Su estudio del veneno de víbora consistía en no menos de 6000 experimentos, incluyendo 3000 víboras y 4000 animales de varias especies.

En un experimento para determinar los efectos de una solución de opio cuando se aplicaba directamente a un nervio, él propuso un procedimiento que incluía la disección cuidadosa de una rana; y el hecho de que se usaran 300 especímenes indica la escala sobre la que basaba el experimento.

Otro aspecto de la obra de Fontana era la variación considerable que introducía en su investigación. Intentaba observar los efectos de la droga o veneno mediante: la aplicación de diferentes maneras, en diferentes partes de organismo y a diferentes especies animales. Además, en el caso de sustancias tóxicas intentaba observar la relación entre dosis y efecto.

Las teorías de Fontana tienen poco interés hoy en día, pero a la vista del posterior desarrollo de la farmacología experimental es interesante resaltar la planificación de sus experimentos y las técnicas desarrolladas por él. Pero más importante que todo ello, fue su reconocimiento sobre los peligros reales del error experimental y de los errores de observación en este tipo de estudios. Observó que no podía sacar una conclusión correcta a partir de resultados sobre un número pequeño de experimentos.

Después de una serie de experimentos impresionantes e ingeniosos, Fontana resumió la acción de la mordedura de la víbora a una alteración en la irritabilidad de las fibras (propiedad de algunos tejidos a responder a ciertos estímulos), que sostuvo que era mediado por la sangre: es decir el veneno de la víbora altera directamente la sangre, coagulándola, y ésta alternadamente altera todas las partes del organismo, especialmente las fibras del nervio que la sangre alimentaría normalmente. Actualmente se reconoce la acción miotóxica del veneno de la víbora.

A finales del siglo XVIII, en la época en que se publicó el Tratado de Fontana, los experimentos en animales se realizaban en los principales centros de enseñanza. En los trabajos publicados, considerados en su totalidad, se pueden distinguir

- 1.) la introducción de nuevas técnicas basándose en los desarrollos contemporáneos en anatomía y fisiología, 2.), el desarrollo del principio de estandarización de sustancias bajo el test y de la dosis regulada (dentro de los límites impuestos por la naturaleza de los materiales)
- 3.) el reconocimiento de la variabilidad de los resultados y la posibilidad de errores en experimentos con animales vivos.

Esta metodología, junto con el gran desarrollo de la química, que permitió el aislamiento de las sustancias tóxicas y su posterior dosificación, debería considerarse como el inicio del futuro progreso de la toxicología y la farmacología, con figuras de la talla de M. Orfila y F. Magendie.

TOXICOCINETICA:

Nivel 1. Resumen General

Nivel 2. Desarrollo del

Tema

- **1. Introducción**
- **2. Cinética de la absorción**
- **3. Distribución y Transporte**
- **4. Cinética de Eliminación**
- **5. Aclaramiento, Depuración**
- **6. Factores que afectan a la Toxicocinética**
- **7. Redistribución postmorte**
- **8. Cinética del Efecto**
- **9. Casos practicos**

Nivel 3. Para Saber Más

Nivel 4. Autoevaluación

Colaboran: AETOX, RITSQ, FEIQUE, REMA, CETox, DiagnosTM , CIT, Farmatoxi, Toxicol, 3ERRES, Busca-tox.com, Buscaalternativas.com

Resumen General:

El uso de conceptos matemáticos en aplicaciones de Toxicocinética para determinar cómo un xenobiótico se comporta dentro de un organismo es hoy en día algo ampliamente aceptado como predicción del riesgo por sustancias químicas, ya sea en el hombre o en el medio ambiente.

Pero hubo de transcurrir un largo período en el desarrollo de la Toxicología para llegar al estado actual del arte. Históricamente es importante señalar tres trabajos en el área de la toxicocinética, por citar los más importantes. El primero de ellos realizado por H. Gold y A.C. DeGraff (1) quienes usando el monitoreo farmacodinámico en pacientes con "fibrilación auricular", dedujeron correctamente que el proceso de eliminación de la digital era de primer orden, logro que merece el reconocimiento de todos los toxicólogos, si se considera que el estudio fue realizado usando tabletas de hojas secas de digital estandarizadas por el método de Hatcher y Brody en gatos. La segunda contribución que debe citarse es la de T. Teorell (2) con relación a la cinética de distribución de sustancias químicas administradas por diferentes técnicas de tipo extravascular que permitió comprobar la importancia de la vía de administración en la acción de los xenobióticos. La tercera es de A. Godberg y col. (3), quienes trabajando en la acción anestésica de la procainamida, determinaron la importancia de su biotransformación, de la traslocación a los diferentes compartimientos y de la eliminación de sus metabolitos.

Estas tres y muchas otras publicaciones, se realizaron antes que F H Dost (4) introdujera el término farmacocinética en los 50 del siglo XX y que R.T. Williams publicara su libro con relación a los mecanismos de detoxificación (5). En esa década (50-60) el conocimiento aumentó de forma notable, principalmente por los trabajos de Bernard B. Brodie, J. Axelrod, Bert LaDu, J Gillette y colaboradores del Laboratorio de Farmacología Clínica del National Institute of Health (NIH); su investigación permitió aclarar los principios básicos de los procesos que modulan la absorción, distribución, acumulación y eliminación de sustancias químicas (S.Q.) y, cómo estas variables influyen en el efecto farmacológico y toxicológico (6,7).

Desde los años 60 hasta ahora, los avances más significativos de la toxicocinética fueron reconocer:

- A.4.** Que la distribución de S.Q. estaba estrechamente ligada a las condiciones medioambientales y genéticas;
- A.5.** Que a través de la aplicación de algunas ecuaciones relativamente simples se podía seguir la distribución de una S.Q. en el tiempo y describir el efecto de ésta en los diferentes compartimientos y,
- A.6.** Que por intermedio del modelamiento matemático de los procesos fisiológicos se puede simular cómo una S.Q. se absorbe, distribuye, localiza, acumula y elimina en los diferentes compartimientos en función de sus propiedades físico – químicas. (8, 9,10,11).

En el primer curso internacional de postgrado a distancia "Evolución, Estado Actual, Retos y Tendencias de la Toxicología al Comenzar el Milenio" se mostró cómo la investigación en Toxicología ha tenido un cambio fundamental en estas últimas décadas para pasar de una Toxicología Descriptiva a una Toxicología Mecanicista; un cambio desde el **qué** producen las S.Q. en los seres vivos, al **cómo** y el **porqué** se producen estos efectos; esto es, de la observación de los efectos de las S.Q. a los mecanismos moleculares de acción e interacción químico – biológicos en el proceso evolutivo de la injuria química (12).

El presente módulo está dividido en secciones que describen los principales parámetros toxicocinéticos y sus aplicaciones prácticas; se representan y justifican las principales ecuaciones que expresan las relaciones con los aspectos fisiopatológicos y se definen los conceptos toxicocinéticos que deben considerarse.

Muchos se sienten alejados de este campo de la Toxicología por la aparente complejidad de las ecuaciones que describen el comportamiento toxicocinético de las sustancias químicas. De ahí la explicación que acompaña a cada una de las ecuaciones.

En consecuencia, este módulo se ha escrito para estimular a los toxicólogos a que apliquen la Toxicocinética tanto en la experimentación de laboratorio como en la práctica clínica diaria en el tratamiento de las intoxicaciones.

Objetivos del módulo

Al finalizar la unidad N° 14 (Toxicocinética), el alumno debe ser capaz de:

- A.7.** Representar los conceptos fisiológicos dados en formulas matemáticas y, en forma inversa, indicar el significado fisiológico de las ecuaciones matemáticas que se estudiarán.
- A.8.** Analizar el significado de compartimiento fisiológico.
- A.9.** Enumerar las aplicaciones de la Toxicocinética.
- A.10.** Explicar las diferencias entre Farmacocinética y Toxicocinética.
- A.11.** Describir el concepto de compartimiento.
- A.12.** Indicar cuando la intensidad de un efecto biológico está determinado por la concentración de la S.Q. activa y cuando por la dosis.
- A.13.** Definir los términos señalados más abajo y sus parámetros correspondientes (por ejemplo, de manera gráfica).
 - Absorción (K_a)
 - Biodisponibilidad
 - Biotransformación.
 - Excreción
 - Eliminación (K_{el})
 - Volumen aparente de distribución (V_d)
 - Vida media de eliminación.
 - ABC (Área bajo la curva)
 - Constantes de velocidad para la transferencia entre compartimientos
 - Constantes híbridas α y β .
 - Principio de meseta
 - T_{max}
 - Aclaramiento (clearance)
- A.14.** Comparar un proceso de absorción de orden cero y un proceso de orden 1 con los modelos hidráulicos de Garret.
- A.15.** Describir los procesos de absorción y aclaramiento en un modelo independiente y aplicar las fórmulas correspondientes.
- A.16.** Comparar las curvas hemáticas de un xenobiótico según la vía de administración.
- A.17.** Dar una descripción matemática del modelo de un compartimiento, después de una administración oral e intravenosa (i.v.)
- A.18.** Dar la descripción matemática de un modelo de dos compartimientos después de una administración i.v.
- A.19.** Señalar dos maneras de calcular el aclaramiento en un modelo monocompartimental.
- A.20.** Describir los casos particulares de cinéticas de absorción (percutánea, gases)
- A.21.** Señalar la importancia de las cinéticas de absorción anteriores en el control de la exposición
- A.22.** Analizar los factores que afectan la Toxicocinética.
- A.23.** Describir el concepto de cinética de efecto
- A.24.** Usar la ecuación matemática del concepto de cinética de efecto.

Bibliografía:

- c.** Teorell T. Kinetics of distribution of substances administered to body, extravascular modes of administration. Arch.Int. Pharmacodyn, 1937; **57**: 205 -225.
- d.** Gold H, DeGraff AC. Studies on digitalis in ambulatory cardiac patients. II. The elimination of digitalis in man. J. Clin Invest.1929; **6**: 613 – 626.
- e.** Goldberg A,Koster H, Wartshaw R. Fate of procaine in the human body after subarachnoid injection. Arch. Surg. 1943; **46**: 49 – 58
- f.** Dost FH Der Blutpiegel – Kinetic der Konzentrationsablaufe in der Kreislauffussingkeit. G.Theime, Leipzig, 1953; 244.
- g.** Williams R.Tecwyn, Detoxication Mechanisms, J.Wiley & Sons Inc. New York, NY USA,1959.
- h.** BrodieBB, Axelrod J., Reichenenthal J. Metabolism of theophiline (1,3-dimetilxanthine) in man

J.Biol.Chem. 1952;**194**: 215 – 222.

i. du Souich P & Lanka D., Pharmacokinetics : Development of an Exquisitely Practical Science, 2, Esteve Foundation, Barcelona, España, 1999.

j. Neuberger A & Smith R.I Drug Metabolism Reviews, 1983; **14**:559 -607

k. Costa E. Karczmar A.G. & Vessell E.S. Ann.Rev. Pharmacol. Toxicol., 1989; **29**: 1 - 21

l. Gibaldi M & Perrier D. Farmacocinética Ed. Reverté S.A., Barcelona, España, 1982.

m. WHO No. 57: Principles of Toxicokinetic Studies 1986.

n. Repetto M. Toxicología Fundamental, (Tránsito de los Xenobióticos en el Organismo, Toxicocinética), Ed. Diaz de Santos S.A. Madrid, España, 1997.

Desarrollo del Tema

15. Introducción

La Toxicocinética contempla el estudio cuantitativo de los procesos que experimenta, en función del tiempo, un xenobiótico en un organismo vivo. Esta sustancia extraña al organismo (Xenobiótico), sufre los procesos de absorción, distribución, localización, biotransformación y excreción, que son susceptibles de un tratamiento cinético o evaluación matemática con relación al tiempo. No se considera, pues, el efecto de ese tóxico en el individuo, materia propia de la Toxicodinámica. En síntesis, los procesos toxicocinéticos se resumen en el anagrama LADME propuesto por Ristchell para los procesos fármacocinéticos (Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) integrando lo conocido como disposición o biodisponibilidad, que en el idioma español debería cambiarse el término metabolismo por el concepto de biotransformación para referirnos al LADBE. (Liberación, Absorción, Distribución, Biotransformación y Excreción). Puede consultarse el Glosario de Términos usados en Toxicocinética (IUPAC Recommendations, 2003; www.iupac.org/publications/pac/2004/7605/7605x1033.html).

En definitiva, la Toxicocinética pretende calcular la **velocidad** o la **intensidad** a que se desarrollan dichos procesos. Existen diferencias importantes entre farmacocinética y toxicocinética, especialmente en lo que se refiere a biotransformación, distribución, acumulación o almacenamiento, saturación de mecanismos por las altas concentraciones, etc., como se irá viendo. Los trabajos de Dost, (1953) revalorizaron los estudios efectuados por Teorell en 1937 con los primeros tratamientos matemáticos de los procesos que siguen los fármacos en el organismo, y que en la actualidad han cobrado una importancia extraordinaria, no sólo en lo que suponen de avance científico en el conocimiento de los procesos tóxicos en general, sino porque el consejo de la Unión Europea recomendó que la documentación para el registro de nuevas especialidades farmacéuticas y de otras S.Q. incluyera el estudio farmacocinético de las mismas. Estos estudios parten del establecimiento de unos **modelos toxicocinéticos**, lo más sencillos posible, y susceptibles de interpretarse matemáticamente. En estos modelos se considera al organismo dividido en *compartimientos*.

Modelos Compartimentales

Cuando un producto dado no presenta afinidad especial ni es retenido por ningún tejido, sino que difunde instantáneamente a toda la masa corporal, podemos estimar que el organismo funciona como un único compartimiento (**modelo monocompartimental**). Por el contrario, cuando el producto se distribuye lentamente y lo hace en forma no homogénea, concentrándose en unos tejidos más que en otros, se deben considerar dos o más compartimientos; de ellos, el central canaliza los procesos cinéticos, mientras que el o los compartimientos periféricos retienen el tóxico a distintas concentraciones (modelos **bi o multicompartimentales**) (fig. 1 y 2).

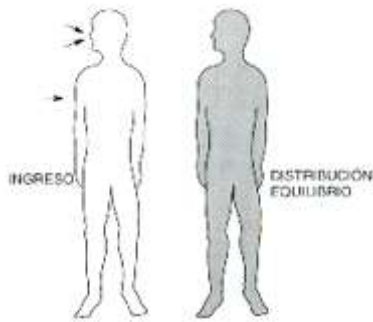


Fig. 1.- Modelo monocompartimental

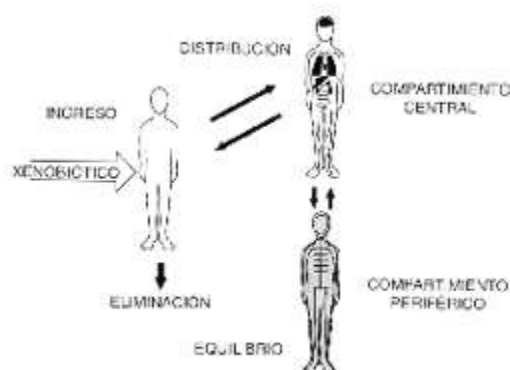


Fig. 2.- Modelo Bicompartimental (Repetto, M.)

Habitualmente se trata de reducir el problema a modelos mono o bicompartimentales. Cuando se pretende calcular exactamente las velocidades y volúmenes de distribución es preciso utilizar el modelo correcto, pero cuando lo que interesa es determinar la biodisponibilidad, y el compartimiento periférico no es significativamente mayor que el central, puede usarse un modelo monocompartimental.

Si se producen grandes retrasos en establecer el equilibrio de concentraciones o cuando hay especiales retenciones en algunos tejidos, hay que utilizar el modelo bicompartimental.

El número de compartimientos que pueden considerarse es muy grande, distinguiéndolos según dos criterios fundamentales:

- Riego sanguíneo: Como los xenobióticos son transportados por la sangre, los órganos más vascularizados recibirán o eliminarán los productos con mayor velocidad y cantidad. Téngase en cuenta que hay tejidos más irrigados que reciben 2 mL de sangre / g de tejido / minuto mientras a otros sólo llega +/- 0.05 mL.
- Características fisicoquímicas de los diferentes tejidos que presentarán distinta afinidad a los xenobióticos, dependiendo de los coeficientes de reparto y la capacidad del producto para unirse con proteínas o lípidos tisulares. De esta forma elemental se pueden tener en cuenta los siguientes compartimientos que hacen de depósito de xenobióticos.

- E.** Proteínas plasmáticas circulantes
- F.** Proteínas tisulares o intracelulares
- G.** Ácidos nucleicos
- H.** Lípidos celulares.

Los tres primeros compartimientos retienen xenobióticos por absorción mediante enlaces relativamente estables (enlaces iónicos, de hidrógeno, ión-dipolo, dipolo-dipolo, fuerzas de Van der Waals etc.), pero reversibles. En lípidos celulares los xenobióticos se disuelven conforme a su coeficiente de reparto y se retienen por enlaces no iónicos y fuerzas de Van der Waals.

Se acepta que los modelos verdaderamente fisiológicos describen al cuerpo como constituido por compartimientos realmente anatómicos, es decir, órganos, que ofrecen una unidad de volumen, flujo sanguíneo y características de solubilidad de cada xenobiótico. Según esto, podrían estimarse los siguientes compartimientos:

- 11.** Plasma, hematíes.

MODULO 4. Toxicocinética

12. Órganos bien irrigados: riñón, corazón, hígado, pulmón y aquellos cuya característica es la proporción de lípidos: cerebro y medula espinal.

13. Tejidos poco irrigados: piel, músculos, tejido adiposo.

14. Tejidos con irrigación mínima: huesos, dientes, pelos, uñas, cartílagos.

Aunque en teoría deberían considerarse tantos compartimientos como tipos de tejidos, en la práctica toxicológica se reducen a cuatro:

- 1.- sangre;
- 2.- vísceras muy irrigadas;
- 3.- tejido adiposo, y
- - huesos, pelos y uñas.

Sin embargo, los tejidos con irrigación mínima no pueden despreciarse desde el punto de vista toxicológico, porque actúan como depósito importante de tóxicos como arsénico (uñas, pelo), plomo (huesos), paraquat (cartílago), tejido adiposos (organoclorados), drogas de abuso y medicamentos (pelos), etc.

El modelo bicompartimental supone un compartimiento central y uno periférico. El primero está constituido por el plasma y fluidos intersticiales; en él se producen los principales procesos de biotransformación. En conjunto funciona como un modelo monocompartimental, en cuyo seno la distribución del xenobiótico es instantánea. El compartimiento periférico actúa como depósito, ya que normalmente se estima que no se relaciona directamente con el exterior (normalmente no absorbe ni excreta ni biotransforma), si bien esto no es totalmente cierto porque, como acabamos de ver, uñas, pelos, leche etc. , actúan también como vías de excreción.

Aunque no puede establecerse delimitación exacta, se considera que el compartimiento central está integrado por los sistemas digestivo, pulmonar y renal, cerebro, corazón y glándulas de secreción interna; mientras que el tejido adiposo, el muscular y el cutáneo forman el compartimiento periférico. (**fig. 2**).

Algunos autores (Gerlowski 1983, Andersen 1991), consideran lo que se llaman compartimientos fisiológicos, referidos a un órgano a tejido, en concreto, con una clara significación anatómica y que, para ellos, supera el error de la farmacocinética clásica de admitir que un compartimiento formado por varios órganos o tejidos es capaz de alcanzar rápidamente el equilibrio de concentraciones. Los **compartimientos fisiológicos** están formados por tres subcompartimientos:

- Sección vascular (arterial, venosa y linfática), que permite la irrigación sanguínea y la excreción.
- Contenido intracelular, de las células propias del órgano.
- Espacio intersticial, ocupado por líquido acuoso.

Digamos por último, que un compartimiento debería considerarse no como algo homogéneo, sino como un "promedio"; por su parte, un modelo es una abstracción del sistema, en el que se destacan los aspectos más importantes para el investigador, y de forma que se puedan expresar en términos matemáticos. Así, el modelo sería una ecuación o serie de ecuaciones capaces de describir el sistema propuesto. Los diagramas no son modelos, sino su representación gráfica.

Evidentemente, si se quisiera ser muy riguroso habría que subdividir aún más (en el compartimiento sangre debería distinguirse su células, glóbulos rojos, blancos y plaquetas, fracciones proteicas y lipoproteicas, electrolitos y agua, atendiendo al diferente comportamiento físico-químico de cada uno) lo cual haría imposible cualquier tratamiento matemático.

Desde el punto de vista práctico podemos considerar que:

El **compartimiento central** es aproximadamente el 10% del peso corporal; está constituido por el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente accesible.

MODULO 4. Toxicocinética

El **compartimiento periférico**, integrado por el agua intracelular difícilmente accesible y depósitos tisulares, es aproximadamente el 70% del peso. Puede subdividirse en uno *superficial* (de fácil intercambio) y otro *profundo* (menos permeable al xenobiótico).

Para los cálculos toxicocinéticos se manejan, además del tiempo, unos parámetros fisiológicos y otros físicoquímicos, entre los que destacan los siguientes:

Parámetros fisiológicos: peso y volumen corporal, volumen del compartimiento, volumen y flujo sanguíneo, ritmo respiratorio.

Parámetros físicoquímicos: coeficiente de partición del xenobiótico considerado en tejido/sangre y aire/sangre, constantes de absorción, distribución y eliminación y constantes de biotransformación.

Aplicaciones de la Toxicocinética

Podemos destacar las siguientes:

3. Estimación de las velocidades de absorción, biotransformación y eliminación de los xenobióticos, y del grado de unión de éstos a las proteínas transportadoras, así como elaboración de modelos que permitan interpretar tales datos frente a distintas condiciones fisiológicas, patológicas o ambientales.
4. Conocimientos que permitan disminuir la biodisponibilidad de los tóxicos absorbido, para su aplicación en el tratamiento de las intoxicaciones.
5. Favorecer la interpretación química de las determinaciones de los xenobióticos en muestras corporales, y bases más científicas para la recogida de estos
6. Cálculo de la capacidad límite de biotransformación o excreción de un tóxico.
7. Estudio de la interacción de xenobióticos entre sí, los contaminantes y los alimentos.
8. Detección y explicación de algunas reacciones indeseables de las sustancias químicas usadas como medicamentos.
9. Predicción de la acumulación y transferencias de sustancias químicas entre los seres vivos y el medio ambiente (ecotoxicología).

Diferencias entre farmacocinética y toxicocinética

Como se deducirá a lo largo de este capítulo, existen diferencias importantes entre ambas, que derivan, fundamentalmente, de que las dosis tóxicas son más altas que las terapéuticas, lo que frecuentemente da lugar a:

- Saturación de distintos procesos cinéticos;
- Producción de lesiones por los tóxicos en los órganos de absorción, biotransformación o excreción, lo que altera estas funciones;
- Fijación o almacenamiento de muchos tóxicos en ciertos tejidos, como huesos y faneras, (uñas o pelos), sin interés para la Farmacología pero importantes para la Toxicología, y
- Mientras la Farmacología usa en sus estudios farmacocinéticos plasma y orina, los toxicocinéticos emplean también la sangre total (porque muchos tóxicos son liposolubles o van unidos a los hematíes), el aire espirado y las vísceras, además de las faneras citadas.

En relación con las altas dosis propias de los fenómenos y ensayos de toxicidad de carácter agudo, debemos tener en cuenta:

- Grandes cantidades de productos pueden presentar problemas de solubilidad, tanto en la preparación como en la administración de las disoluciones, que a veces requieren elevados volúmenes, difíciles de administrar o de

absorber; igualmente dan lugar a precipitación o inestabilidad de la sustancia en la disolución o en el medio biológico.

- Las elevadas concentraciones del tóxico suelen lesionar y producir necrosis en los lugares de administración y alterar el proceso de absorción.
- Las altas dosis saturan las proteínas plasmáticas y afectan la distribución del xenobiótico.
- Igualmente, la concentración del sustrato puede saturar los mecanismos de biotransformación presistémicos y sistémicos y dar lugar a parámetros de biodisponibilidad muy diferentes de los que se obtienen con concentraciones terapéuticas.
- Asimismo, se satura el aclaramiento, tanto presistémico como el renal (especialmente los de secreción activa) y en los otros órganos. Por ejemplo, cuando la dosis intravenosa de Dioxano en rata se eleva de 3 mg a 1000 mg/kg, el área bajo la curva aumenta 5000 veces.

Pero las principales diferencias se producen en el método y los objetivos de los estudios fármacocinéticos y los toxicocinéticos (Wellling, PG, 1995), Mientras que los estudios fármacocinéticos se realizan conforme a protocolos y "puntos finales" o indicadores bien establecidos, los toxicólogos no pueden disponer de ellos, porque los efectos tóxicos de las sustancias químicas son frecuentemente impredecibles. Por otra parte, los ensayos fármacocinéticos se inician en animales y se terminan en humanos, pero los toxicocinéticos se efectúan casi siempre sólo en animales.

En cuanto a los objetivos, la farmacocinética persigue contribuir a la óptima definición de actividad de una sustancia química que va a ser usada como fármaco, mientras que la Toxicocinética busca los efectos de la "exposición", y predecir la toxicidad y la tolerancia.

2. Cinética de la absorción

Autores: Carlos Barrios 1, Manuel Repetto 2, 3 y 4

1. Profesor de Toxicología. Facultad de Química y Farmacia. Universidad de Concepción. Chile

2. Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias. Universidad de Sevilla. España

3. Profesor Titular de Toxicología. Universidad de Sevilla. España

3. Ex-Director del Instituto Nacional de Toxicología, Sevilla. España

Se define absorción de un xenobiótico como su entrada al torrente circulatorio, lo que es diferente de la acepción vulgar de la palabra, que la hace sinónima de ingestión o inhalación. En el modelo monocompartimental se estima que es total e instantánea, como ocurre en la inyección endovenosa. Otras veces el xenobiótico debe atravesar varias barreras antes de pasar a la sangre (casos de administración oral, intramuscular, etc.). La absorción por vía inhalatoria es de tipo intermedio.

Recordemos que las membranas celulares, al estar constituidas por una elevada proporción de lípidos, significan una gran barrera para el agua y los productos hidrosolubles. Por el contrario, las sustancias liposolubles se difunden a través de la membrana con mayor facilidad cuanto mayor es su coeficiente de partición lípido - agua.

Las sustancias que se ionizan se hacen más hidrosolubles, por lo que cambios de pH del medio que favorezcan la ionización dificultan la absorción. De ahí la diferente facilidad de absorción de una sustancia en diferentes partes del tracto gastrointestinal.

La velocidad con que se produce la absorción, o sea, la cantidad de producto que pasa a la sangre por unidad de tiempo, puede corresponder a dos órdenes cinéticos diferentes:

a. La velocidad es constante e independiente de la cantidad de producto que queda por absorber:
Cinética de orden cero.

b. La velocidad es decreciente, pues es función del xenobiótico presente o restante por absorber:
Cinética de primer orden o exponencial. Es ésta la cinética que cumplen la mayoría de los xenobióticos. Las fármacocinéticas más frecuentes, tanto de absorción oral como en la percutánea, pertenecen al orden I o exponencial, mientras que la inhalación de gases ambientales o en anestesia, la perfusión gota a gota, la absorción de medicamentos de liberación retardada y las intoxicaciones por dosis altas siguen cinética lineal de orden 0.

MODULO 4. Toxicocinética

Si la Q_0 es la cantidad de moléculas iniciales, Q el remanente por absorber en cualquier momento y K_a es una constante que incluye las características anatómicas del tejido (irrigación, tipo de pared, etc.) y las físicoquímicas del producto (solubilidad, etc.), la cantidad de moléculas absorbidas por unidad de tiempo se puede calcular por:

$$dQ / dt = K Q_0^n \quad (I)$$

donde Q_0 es la cantidad inicial de sustancia y Q el remanente, K es la constante del proceso (constante de absorción K_a) y n es el orden del proceso, de forma que, cuando es de orden cero,

$$dQ / dt = K_a \quad (II)$$

y para un proceso de primer orden:

$$dQ / dt = - K_a Q_0$$

Como Q va disminuyendo, el proceso tiene signo negativo:

$$dQ / dt = - K_a Q_0 \quad (III)$$

de donde, al tiempo t , la cantidad de Q_t en ese momento, será:

$$Q_t = Q_0 \times e^{-K_a \cdot t} \quad (IV)$$

$\ln Q_t = \ln Q_0 - K_a \cdot t$ (V), que en logaritmo decimal (factor = 2,303) corresponde a:

$$\log Q_t = \log Q_0 - K_a / 2.303 \cdot t \quad (VI)$$

Estas mismas expresiones permiten calcular las concentraciones, sin más que cambiar Q_t y Q_0 por C_t y C_0

El proceso de absorción puede representarse gráficamente poniendo en ordenadas las cantidades absorbidas, o las concentraciones hemáticas alcanzadas, frente al tiempo en el eje de abscisas. Se obtienen curvas muy diferentes según que el proceso se verifique conforme a una cinética de orden cero o a una de primer orden (**Fig. 3**).

En el primer caso (**Fig. 3-A**) se obtiene una línea recta, en el segundo caso (el más frecuente, porque la absorción es función del producto restante) la curva es exponencial, que puede transformarse en recta si la representación se realiza en papel semilogarítmico. (**Fig. 3-B**)

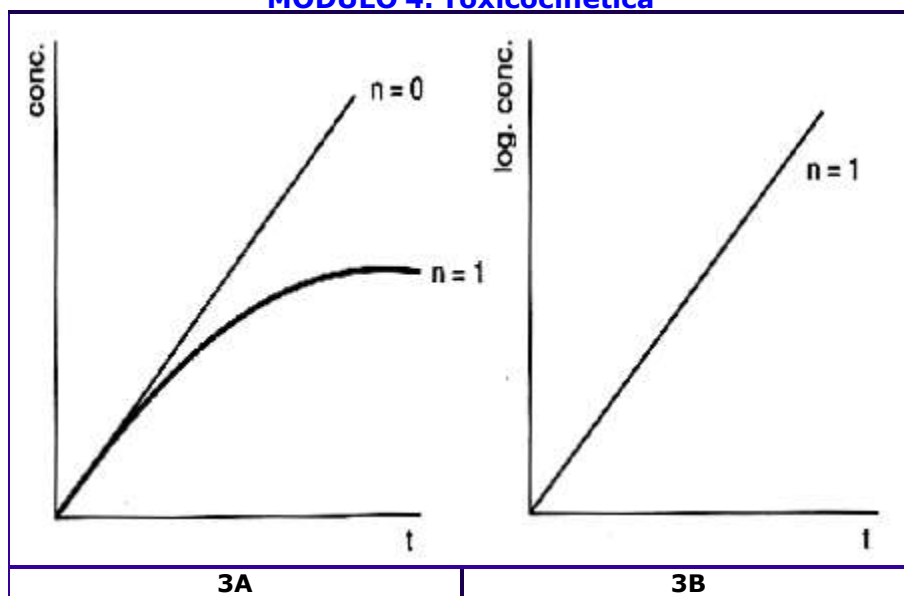


Fig. 3

- **A.- Representación gráfica de un proceso de absorción de orden 0 ($n = 0$), y de orden 1 ($n = 1$).**
- **B.- Representación gráfica de proceso de orden 1 en escala semilogarítmica**

La diferencia fundamental entre ambos tipos de procesos se comprende muy bien con los modelos hidráulicos de Garret (**Fig. 4**)

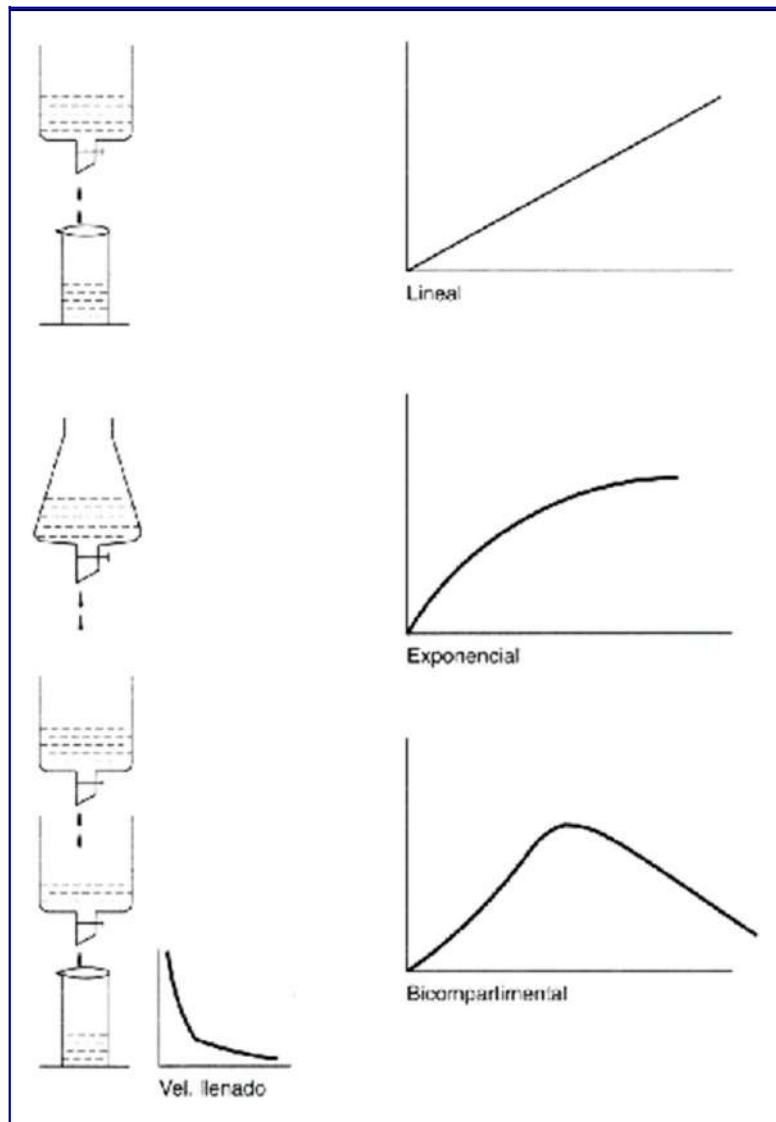


Fig. 4.- Modelos hidráulicos de Garret: disminución de la altura del líquido

Con frecuencia, las representaciones gráficas reciben el nombre de curvas plasmáticas, lo cual sólo es verdad cuando las determinaciones se realizaron en plasma. Pero para este menester, en ocasiones, no es útil ni el plasma ni el suero, sino la sangre total, porque el xenobiótico va unido a los hematíes (caso del plomo y aniones) (véase Difusión).

Al representar en forma semilogarítmica frente al tiempo estas ecuaciones, se obtienen curvas cuya pendiente es $-K_a / 2.303$, correspondiendo a Q_0 el punto de intersección de la recta con el eje de ordenadas. Lógicamente en estas condiciones no se ha tenido en cuenta el retorno de parte del producto al lugar de absorción desde la sangre.

La constante de absorción, K_a , nos informa sobre la velocidad con que se absorbe el xenobiótico (o lo que es igual, la probabilidad que tienen una molécula de absorberse en la unidad de tiempo). Así, si sabemos que dos sustancias químicas tienen su K_a respectivamente iguales a $0.05 / h$ y $0.5 / h$, entendemos que de la primera se absorbe en una hora el 5 % de las moléculas disponibles y de la segunda el 50 %; en este caso de $K_a = 172$ por hora, al ser el antilogaritmo de $2 = 0.693$, el cociente $0.693 / K_a = t_{1/2}$ recibe el nombre de **vida media o semivida de absorción**, tiempo que tarda en reducirse a la mitad el número de moléculas disponibles para ser absorbidas.

Cuando se considera una gráfica toxicocinética debe observarse primeramente si la absorción se produjo por vía intravascular (i.v.) o extravascular (oral, percutánea, etc.). En el primer caso, al ser la absorción instantánea, la curva se inicia en valores positivos sobre el eje de las ordenadas; en el segundo caso, la curva nace del cero de coordenadas y va subiendo hasta alcanzar un máximo. Cuando se admite un modelo monocompartimental donde la absorción y distribución son muy rápidas, este tramo de curva es casi vertical, mientras que en los modelos multicompartimentales

está más inclinada. No es fácil calcular la cantidad que fue absorbida. Cuando el producto se elimina por vía renal totalmente inalterado, se puede calcular estimando la cantidad excretada a lo largo de 5 vidas medias. En otros casos se expresa mediante el área bajo la curva de niveles hemáticos o de excreción urinaria.

Sistema cerrado de dos compartimientos

Si están comunicados dos compartimientos, A y B, y por gradientes de concentraciones pasa, por difusión, un producto del A al B, la evolución de las respectivas concentraciones en el tiempo será (**Fig. 5**).

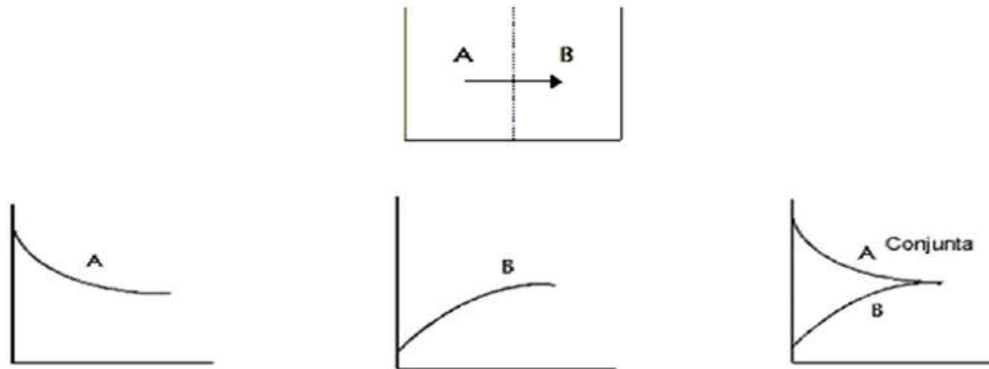


Fig. 5.- Evolución de concentraciones entre dos compartimientos cerrados, hasta alcanzar el equilibrio.

Sistema abierto de dos compartimientos

Sea ahora el modelo de dos compartimientos (**Fig. 6**), pero en sistema abierto, es decir, a pérdidas por eliminación, por lo que no llega a alcanzarse el equilibrio entre A y B.

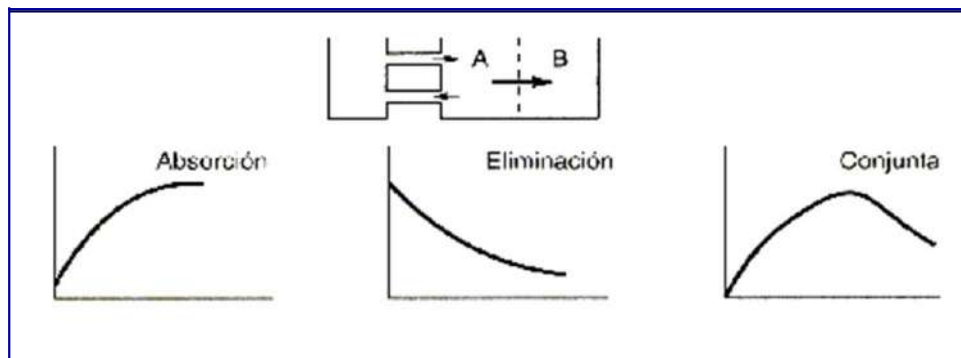


Fig. 6. Evolución de las concentraciones en un sistema abierto, con eliminación.

3. Distribución y Transporte

Una vez que el xenobiótico está en la sangre, ésta lo transporta y distribuye por todos los tejidos corporales, de acuerdo con la irrigación de éstos y en función del coeficiente de reparto de la sustancia química.

En el modelo monocompartimental abierto, el más sencillo, se acepta que la distribución del xenobiótico se produce instantáneamente a todos los fluidos y tejidos del organismo y, aunque no se presupone que la concentración sea

homogénea en todos ellos, se considera que los cambios en la sangre se reflejan cuantitativamente en los otros fluidos y tejidos.

La difusión del xenobiótico viene afectada por el "*volumen de distribución*"

En los procesos reversibles de primer orden, la transferencia de un fármaco obedece a la primera ley de Fick, según la cual el flujo, es decir, la cantidad de sustancia que se difunde por unidad de tiempo a través de una unidad de área colocada perpendicularmente a la dirección de la difusión, es directamente proporcional al gradiente de concentraciones.

La ley de Fick se expresa matemáticamente como:

$$dQ / dt = - D \times A \times dC/dx \quad (\text{VII})$$

donde dQ es la cantidad de xenobiótico difundido (o que sale del compartimiento) por unidad de tiempo.

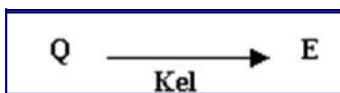
D = es el coeficiente de difusión,

A = el Área en que se produce la difusión,

dC/ dx = el gradiente de concentración en función de la distancia, dx.

Cinética general en modelo monocompartimental

Consideraremos un tóxico en la sangre en una cantidad Q, que se está eliminando o desapareciendo de ella a una velocidad constante Kel:



Se acepta que las transferencias de xenobióticos entre los diferentes compartimientos se realizan según una cinética de primer orden (Swintosky, 1956). Según esto, la cantidad que sale de un compartimiento o se elimina (sale del organismo) por unidad de tiempo es función (o proporcional) de la cantidad de Q que quede, de forma que:

$$dQ / dt = - Kel \times Q \quad (\text{VIII})$$

Con signo negativo para significar que se trata de un proceso de eliminación. De (VIII)

$$dQ / d Q_0 = - Kel \times dt$$

cuya integración matemática da como resultado:

$$Q = Q_0 \times e^{-Kel \cdot t} \quad (\text{IX})$$

Donde Q_0 es la cantidad inicial y e es la base logarítmica.

MODULO 4. Toxicocinética

Por otra parte, si determinamos un xenobiótico en la sangre, su concentración C es proporcional a la cantidad del mismo en todo el organismo, y podríamos aceptar que su disminución con el tiempo será:

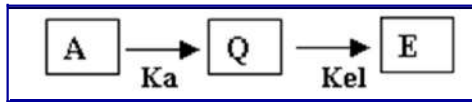
$$dC / dt = -K_{el} \times C_0$$

y

$$C = C_0 \times e^{-K_{el} \times t} \quad (X)$$

En la administración i.v., C_0 es la concentración teórica a $t = 0$ o momento de la inyección, y se obtiene por extrapolación en la representación semilogarítmica; pero en las administraciones extravasales es un valor hipotético.

Estudiando las administraciones extravasales (inhalatoria, oral, percutánea, rectal, etc.) en modelos monocompartimentales, tendríamos:



Donde A , Q y E representan las cantidades o concentraciones que se absorben, están en el compartimiento o se eliminan en un mismo momento.

La cantidad absorbida por unidad de tiempo será dA / dt , siendo A_0 la dosis o cantidad administrada:

$$\log A = \frac{-K_a \times t}{2.303} + \log A_0$$

donde A puede ser la cantidad que en cada momento hay en el lugar en que se produce la absorción (zona de inyección, estómago, duodeno, etc.) y que en animales puede, a veces, medirse directamente.

Pero la Q que hay en el organismo en un momento dependerá de la A que queda por absorber y de la Q que se elimina:

$$dQ / dt = K_a \times A - K_{el} \times Q$$

que por integración nos lleva a:

$$Q = A_0 \frac{K_a}{K_a - K_{el}} \times (e^{-K_{el} t} - e^{-K_a t}) \quad (XI)$$

ó

$$C = C_0 \frac{K_a}{K_a - K_{el}} \times (e^{-K_{el} t} - e^{-K_a t}) \quad (XII)$$

Siendo K_{el} la constante de eliminación, tenemos en las expresiones anteriores, que la pendiente de la curva en el tramo de eliminación viene dada por $e^{-K_{el}}$; representa la fracción de xenobiótico que queda en la sangre en un momento dado, respecto de lo que había una hora antes. Así, $K_{el} = 0.266$, $e^{-K_{el}} = e^{-0.266} = 0.77$

Esto significa que en cada momento queda el 77% del xenobiótico que había antes, o lo que es lo mismo, que en cada hora desaparece un 23% de la concentración que queda.

MODULO 4. Toxicocinética

Cuando las curvas se transforman en rectas al dibujarlas en forma semilogarítmica, la inclinación de la recta es: $-K/2.303$ (Fig. 7)

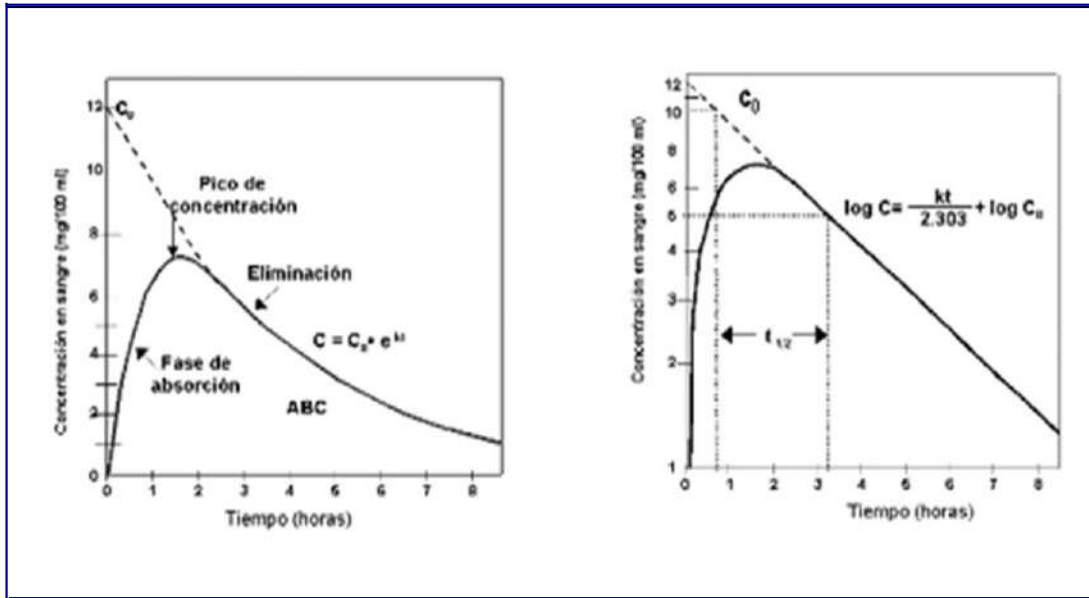


Fig. 7.- Curva de nivel sanguíneo luego de administración oral en un modelo monocompartimental y su representación en papel semilogarítmico.

Cuanto más pequeña sea K y $-K/2.303$, y más próxima a 1 sea $e^{-K_{el}}$, más lenta es la eliminación. Ésta será más rápida para valores $e^{-K_{el}}$ pequeños y para los otros dos parámetros superiores a 1.

La evolución de la concentración del producto en la sangre, a lo largo del tiempo, puede calcularse por integración del producto $C \times dt$, lo que matemáticamente es el área del espacio comprendido entre la curva de la representación gráfica de dicha evolución y el eje de abscisas; es lo conocido como **área bajo la curva (Abc, en ingles AUC)**.

$$Abc = \int_0^{\infty} C dt \quad (mg/mL/h) \quad (XIII)$$

El modelo monocompartimental es especialmente útil para el análisis farmacocinético de los datos de concentración en sangre, plasma o suero y de excreción urinaria de aquellos fármacos que se distribuyen rápidamente entre los fluidos y tejidos del organismo.

En un modelo monocompartimental cualquier cambio de concentración en el plasma refleja cuantitativamente los cambios experimentados en las concentraciones tisulares.

Por otra parte, en el modelo monocompartimental, la eliminación de un xenobiótico se realiza mediante una cinética de primer orden, o sea, que la velocidad de eliminación es, en todo momento, proporcional a la cantidad de producto presente en el organismo.

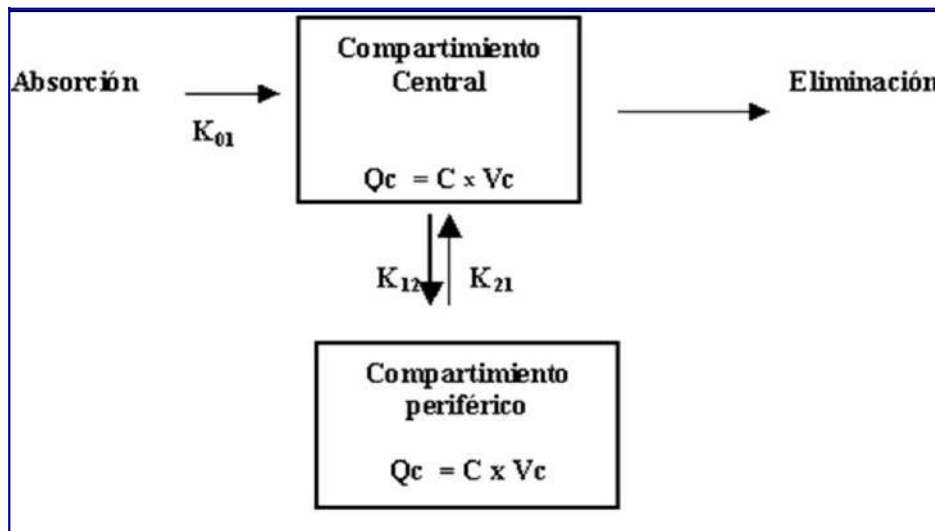
La filtración glomerular y la difusión pasiva biliar son procesos de primer orden, mientras que la biotransformación, la secreción tubular y la secreción biliar son procesos activos que sólo a concentraciones bajas cumplen cinéticas de primer orden.

La representación gráfica semilogarítmica de la variación en el tiempo de la concentración hemática en un modelo monocompartimental se corresponde con la concentración del mismo producto en los tejidos, de una forma paralela.

Cinética en modelo bicompartimental

La principal característica diferencial entre los modelos monocompartimentales y los multicompartimentales es la siguiente: en los primeros, la distribución del xenobiótico es *instantánea* (t_0), y tanto la absorción como la eliminación (o disminución de la concentración del producto) es lineal (aunque pueda ser línea recta o exponencial según el proceso sea de orden cero o de primer orden). Por el contrario, en los sistemas multicompartimentales hay una fase distributiva, de difusión del fármaco a la sangre y de ésta a los otros compartimientos, y después de retorno, y finalmente, de eliminación; cada una de estas fases se desarrolla a distinta velocidad, regida por diferentes constantes. La expresión matemática del proceso total viene dado por la suma algebraica de las fases parciales. La distribución en los órganos del compartimiento central es rápida, mientras que es lenta en el compartimiento periférico.

Un sistema bicompartimental puede esquematizarse como:



donde Q_c y Q_p son las cantidades de xenobióticos en cada compartimiento, C y P las concentraciones respectivas y V_c y V_p los correspondientes volúmenes de distribución ocupados por el producto en cada compartimiento. Las constantes K , que se suponen de primer orden, rigen respectivamente la absorción (K_{01}) cuando la absorción es extravascular, distribución (K_{12}), retorno (K_{21}) y eliminación o excreción (K_{10}).

Estas constantes no pueden determinarse directamente a partir de las concentraciones sanguíneas o urinarias, por lo que se manejan unas constantes híbridas (α y β) de distribución y eliminación, proceso total denominado **disposición**.

Tras la absorción de un xenobiótico, en el modelo bicompartimental se aprecia un retardo en el establecimiento del equilibrio de distribución, porque al principio la concentración sanguínea baja rápidamente debido a la suma de la distribución y la eliminación (que comienza desde el primer momento), pero, cuando se alcanza el equilibrio de concentraciones entre los dos compartimientos, la disminución de la concentración sanguínea es más lenta, pues sólo depende de la eliminación (biotransformación y excreción), fase irreversible que es una función exponencial simple del tiempo.

Efectivamente como veremos en las gráficas, las curvas de concentración hemática en sistemas bicompartimentales presentan tres fases: una de absorción y dos de en el tramo de eliminación; de estas dos, la primera es de velocidad rápida, representativa del proceso de distribución en que el fármaco pasa del compartimiento central al periférico, y la segunda, más lenta, se desarrolla cuando se alcanza el equilibrio entre los compartimientos. Ambas fases están regidas por las constantes híbridas α y β , que pueden relacionarse por las siguientes expresiones:

$$\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_{10}$$

$$\alpha \times \beta = K_{10} \times K_{21}$$

MODULO 4. Toxicocinética

La figura 8, representa en papel semilogarítmico la evolución de las concentraciones sanguíneas tras administración i.v., en los distintos modelos compartimentales; y la figura 9 refleja las concentraciones hemáticas de un mismo xenobiótico, según la vía de absorción.

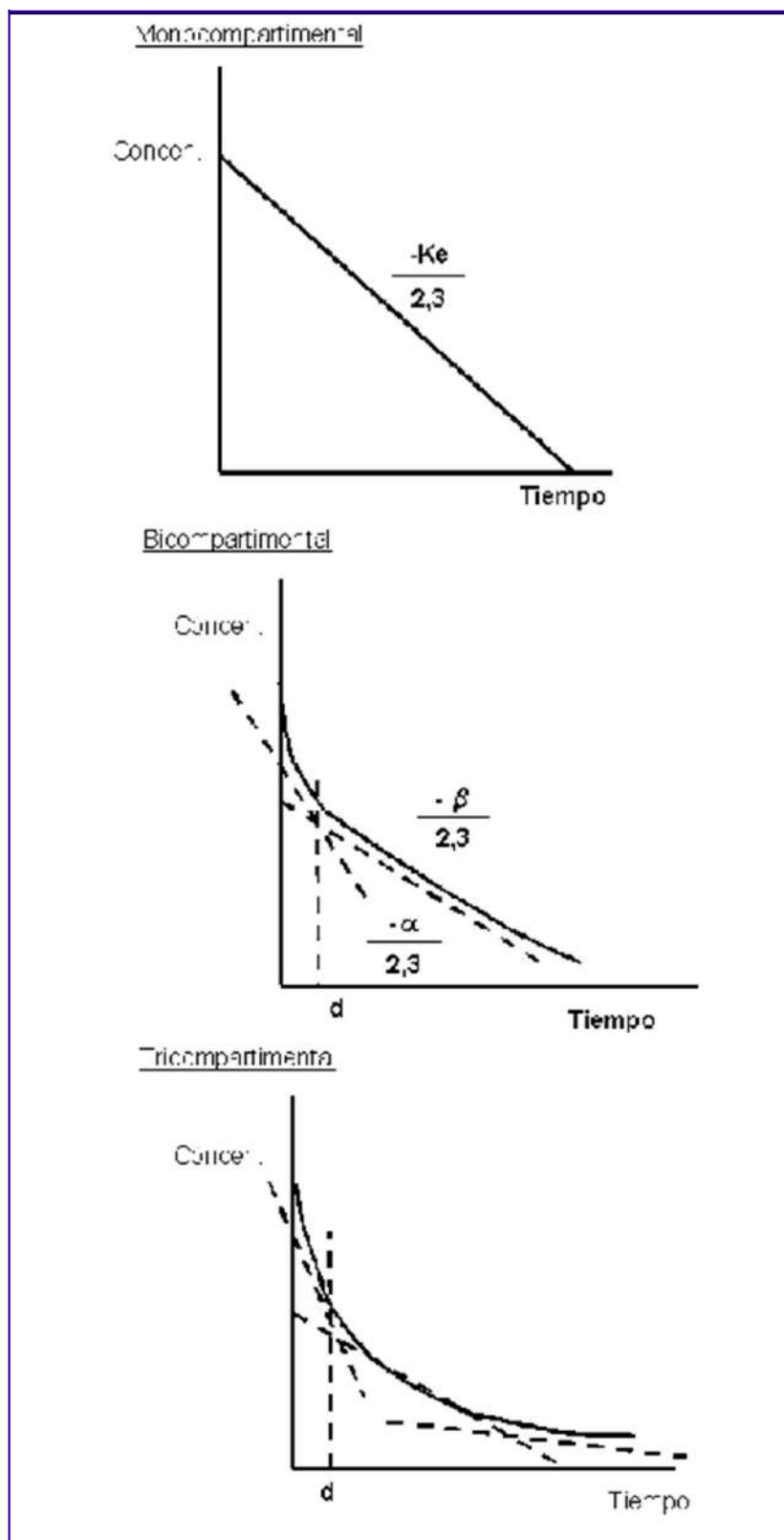


Fig. 8.- Evolución de las concentraciones sanguíneas luego de la absorción i.v., en los distintos modelos compartimentales.

El tramo de curva correspondiente a la fase de distribución (d), cuya recta representativa está muy próxima a la vertical, sugiere la gran velocidad de disminución de la concentración hemática en sistemas multicompartimentales, y es causa de las frecuentes discordancias entre el estado clínico de un individuo y la concentración en sangre, lo que tiene gran importancia en la interpretación de resultados analíticos con fines forenses, clínicos y de monitorización.

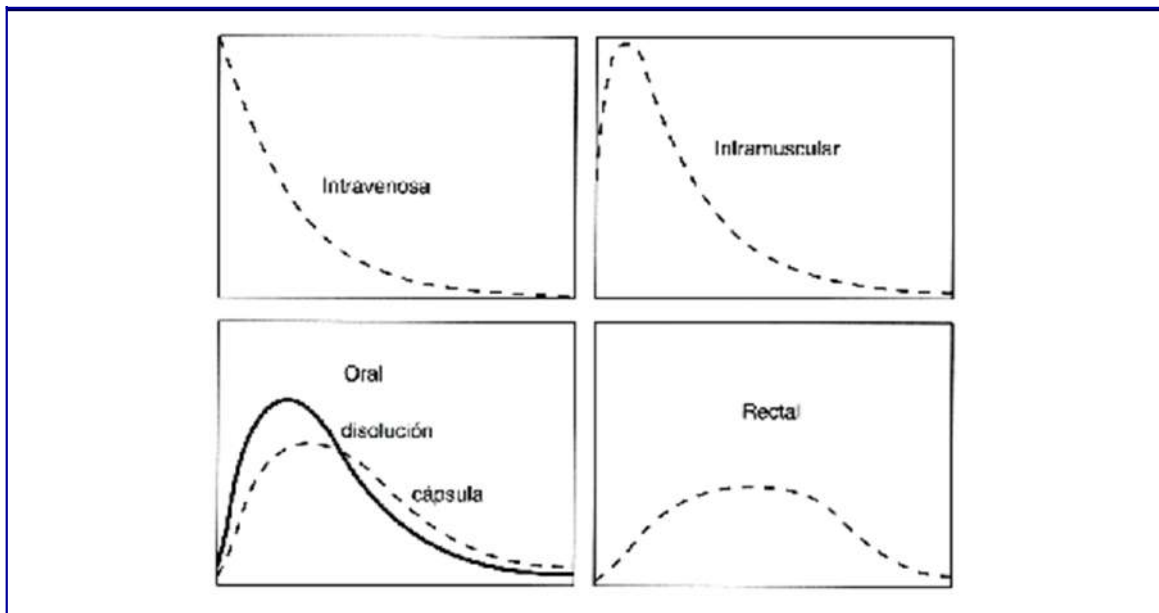


Fig. 9.- Curvas hemáticas de un mismo xenobiótico según la vía de administración

Cuando se representa la evolución de las concentraciones hemáticas obtenidas experimentalmente tras una absorción oral frente al tiempo, cada punto supone la resultante entre la cantidad absorbida y la eliminada hasta ese momento; en el tramo ascendente, que corresponde a la fase distributiva, la absorción supera a la eliminación, mientras que, a partir del máximo, refleja la fase de eliminación. Cuando la curva se refiere a un modelo monocompartimental, el tramo de eliminación es prácticamente recto, pero en un modelo bicompartimental presenta una zona cóncava inicial por no haberse establecido aún el equilibrio entre los compartimientos (**Figs. 10 y 11**). La extrapolación de la recta de eliminación hasta cortar el eje de abscisas señala la concentración en el tiempo cero (C_0), y la pendiente de esta recta se conoce como β , que es la constante híbrida representativa de todo el proceso de desaparición del xenobiótico. Para calcular el valor de la constante general o híbrida que rige el proceso de absorción hay varios procedimientos. Uno de ellos se conoce como "método de los valores residuales" y se realiza como sigue: sobre la recta obtenida por extrapolación se proyectan (círculos blancos) los valores experimentales del tramo curvo (círculos negros), para los tiempos respectivos. Se tienen así dos valores de concentración para cada tiempo, cuya diferencia de un valor "residual" que en el tiempo respectivo produce un punto artificial representativo de las concentraciones que quedan en el punto de absorción; uniendo todos aquellos tenemos una nueva recta que refleja la cinética de la desaparición del producto del lugar de absorción, y cuya pendiente es α (**Fig. 11**). Actualmente se utilizan programas de ordenador para todos estos cálculos.

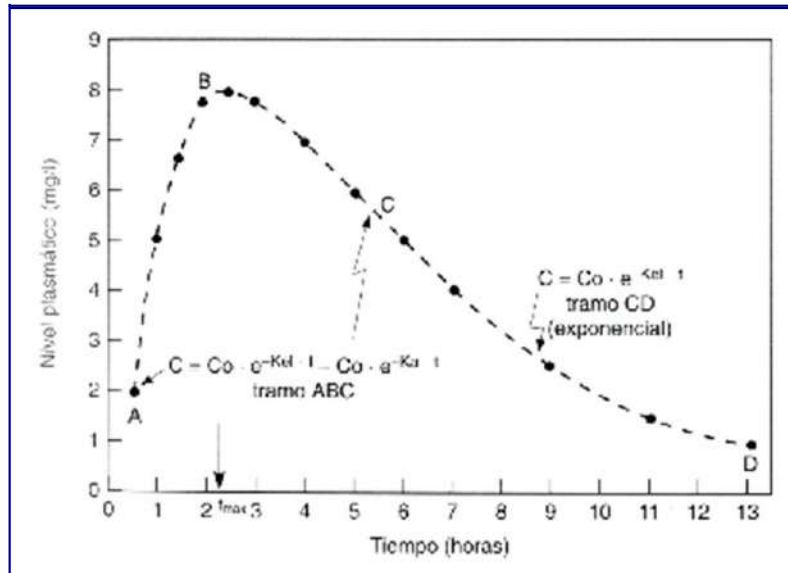


Fig. 10.- Curva de nivel hemático, tras administración oral

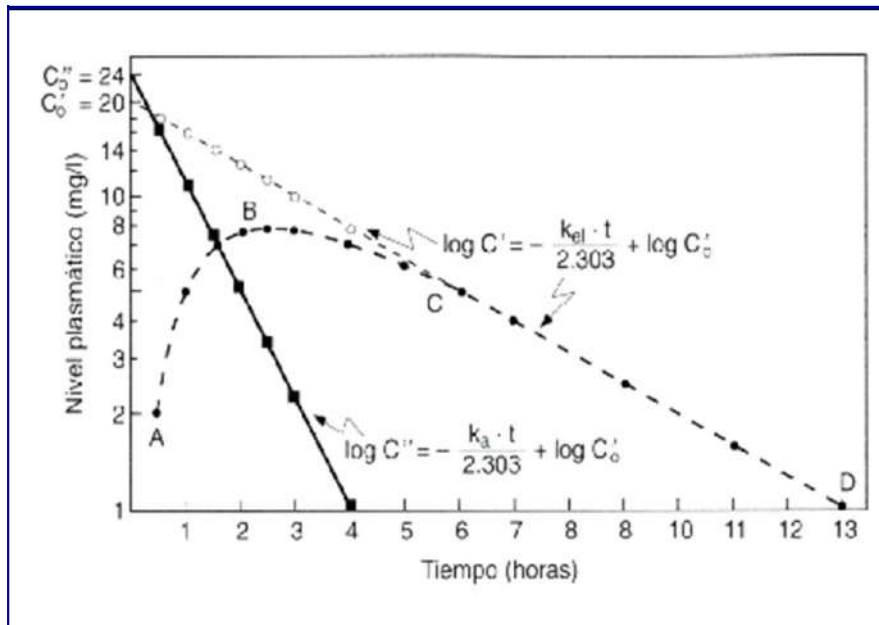


Fig. 11.- Curva de nivel hemático, tras administración oral (Fig. 10).

Representación en papel semilogarítmico.

Las pendientes **a** y **b** reciben el nombre de constantes *rápida* y *lenta* de *distribución*. Son constantes híbridas que incluyen todos los procesos de difusión, retorno, biotransformación y excreción, por lo que se denomina "**constantes de disposición o disponibilidad**".

El cálculo puede hacerse matemáticamente, o por representación gráfica de la fórmula que nos da el valor de C_0 , pero, por estar sobre papel semilogarítmico $C_0 - B = A$. Uniendo A con t, tenemos una recta cuya pendiente es **a**.

Por tratarse de dos curvas exponenciales, sus expresiones matemáticas son:

$$B = B_0 \times e^{bt}$$

MODULO 4. Toxicocinética

$$A = A_0 \times e^{-\alpha t}$$

A representa el exceso de producto que existe, en cualquier momento, en el compartimiento central, antes de establecerse el equilibrio; A_0 es el que había a tiempo cero.

La concentración real en cualquier momento, C , es la suma de las concentraciones en los dos compartimientos.

$$C = A + B$$

luego:

$$C = A_0 \times e^{-\alpha t} + B_0 \times e^{-\beta t}$$

En esta fórmula (XIV), C = concentración total en el momento que sea. A = concentración en el compartimiento central en ese momento B = concentración en el compartimiento periférico en ese mismo momento.

Ésta es la ecuación general de las curvas de nivel hemático en papel no logarítmico para xenobióticos cuya disponibilidad biológica se hace conforme un modelo bicompartimental. En esta representación no logarítmica, **el área bajo la curva (Abc)** es siempre la misma cualquiera que sea la vía de absorción, para dosis iguales y cuando la absorción es completa. Si la absorción es incompleta, se puede calcular la fracción absorbida (F) según:

$\text{Fracción de dosis absorbida} = \frac{\text{Abc problema}}{\text{Abc completa}} \quad (\text{XV})$
o bien $F = \frac{\text{Abc administración oral}}{\text{Abc administración e.v.}} \quad (\text{XVI})$
cuando las dosis son iguales, o bien: $F = \frac{\text{Abc oral}}{\text{Abc e.v.}} \times \frac{\text{dosis e.v.}}{\text{dosis oral}} \quad (\text{XVII})$

Si queremos calcular las pérdidas de concentración del tóxico en el compartimiento central con respecto al tiempo, tendremos:

MODULO 4. Toxicocinética

$$dC / dt = - \begin{array}{c} \boxed{\text{Pérdidas por distribución al C periférico}} \\ \text{Regido por } K_{12} \end{array} - \begin{array}{c} \boxed{\text{Pérdidas eliminación (biotransformación + excreción)}} \\ \text{Regido por } K_{10} \end{array} + \begin{array}{c} \boxed{\text{Ganancia por retorno al C central}} \\ \text{Regido por } K_{21} \end{array}$$

luego de

$$dC / dt = -(K_{12} + K_{10}) C + K_{21} \times P$$

cuya integral es justamente

$$C = A_0 \times e^{-\alpha t} + B_0 \times e^{-\beta t}$$

podemos llegar a deducir los valores de las 3 K:

luego de

$$dC / dt = -(K_{12} + K_{10}) C + K_{21} \times P$$

cuya integral es justamente

$$C = A_0 \times e^{-\alpha t} + B_0 \times e^{-\beta t}$$

podemos llegar a deducir los valores de las 3 K:

$$K_{12} = \frac{A_0 \times B_0 (\alpha - \beta)}{C_0 (A_0 \times \beta + B_0 \times \alpha)}$$

$$K_{21} = \frac{A_0 \times \beta + B_0 \times \alpha}{C_0}$$

y puede llegarse a

$$C = C_0 \times K_{01} \left[\frac{K_{21} - \alpha}{(K_{01} - \alpha)(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{K_{21} - \beta}{(K_{01} - \beta)(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} + \frac{K_{21} - K_{01}}{(\alpha - K_{21})(\beta - K_{01})} e^{-K_{01} t} \right]$$

que permite calcular la concentración plasmática del producto en cualquier momento, siendo C_0 la concentración inicial en la administración i.v.

$$K_{10} = \frac{C_0 \times \alpha \times \beta}{(A_0 \times \beta) + (B_0 \times \alpha)}$$

Cuando la administración no es intravascular, sino extravascular, hay que considerar el fenómeno de la absorción, que es no reversible, porque se hace a favor de gradientes.

La dQ / dt de desaparición de producto en el compartimiento central, siendo A la cantidad remanente en el lugar de absorción y K_{01} la constante de absorción:

$$dQ_c / dt = \begin{array}{c} \boxed{\text{Ganancia por absorción}} \\ (K_{01} \times A) \end{array} - \begin{array}{c} \boxed{\text{Pérdida por distribución}} \\ (K_{12} \times Q_c) \end{array} - \begin{array}{c} \boxed{\text{Pérdida por eliminación}} \\ (K_{10} \times Q_c) \end{array} + \begin{array}{c} \boxed{\text{Ganancia por retorno}} \\ (K_{21} \times Q_p) \end{array}$$

Podemos calcular la cantidad de sustancia Q o su concentración presente en la sangre:

$$dQ / dt = -K_a A \times Q$$

o bien

$$dQ / dt = -K_{el} \times Q$$

de donde:

$$Q = Q_0 \times e^{-K_{el} \cdot t} \quad \text{(XIX)}$$

$$C = C_0 \times e^{-K_{el} \cdot t} \quad \text{(XX)}$$

4. Cinética de Eliminación

Este concepto incluye todos los procesos que contribuyen a disminuir la concentración de los xenobióticos en el organismo.

Estos procesos abarcan: la destrucción de los xenobióticos (fundamentalmente biotransformación hepática) y su excreción por orina, heces, aliento, etc.

Normalmente los mecanismos de eliminación siguen una cinética de primer orden (exponencial), pero cuando las concentraciones del xenobiótico son grandes y saturan los mecanismos de eliminación (altas concentraciones tubulares o biliares), se cumple una cinética de orden cero (velocidad constante).

Para la eliminación exponencial se aplica la ecuación general (IV), llamando Q_0 a la cantidad total del xenobiótico en el organismo en el tiempo 0, Q la correspondiente al tiempo t y K_{el} la constante de eliminación.

$$Q = Q_0 \times e^{-K_{el} \times t}$$

$$\log Q = \log Q_0 - K_{el} \cdot t / 2.303$$

que es la ecuación de una recta donde

$$-K_{el} / 2.303 = b$$

siendo b la pendiente de la recta en representación semilogarítmica de base 10.

Si se dispone de la recta, se calcula b a partir del intervalo entre dos puntos:

$$b = -K_{el} / 2.303 = (\log Q_1 - \log Q_2) / (t_2 - t_1)$$

Ahora bien, la cantidad de xenobiótico que hay a un tiempo t en el cuerpo será :

$$Q / Q_0 = e^{-K_{el} \cdot t}$$

por lo que si Q_c es la cantidad acumulativa eliminada hasta un momento t

$$Q_c / Q_0 = 1 - Q / Q_0$$

$$\log (1 - Q_{el} / Q_0) = -K_{el} / 2.303$$

MODULO 4. Toxicocinética

Cuando Q_{el} se ha determinado solamente en una excreta (aire exhalado, orina, etc.), pero el xenobiótico puede eliminarse, además, por otra vía, el cálculo no será correcto. Si se representa en coordenadas semilogarítmicas la disminución de Q frente al tiempo, se tienen una recta que permite calcular la velocidad de eliminación y el tiempo medio.

En resumen, para una eliminación con cinética de primer orden, el tiempo de eliminación (o de permanencia) es proporcional al logaritmo de la cantidad absorbida.

Vida media de eliminación

La K_{el} o constante de eliminación que hemos visto significa la fracción de fármaco que queda en el cuerpo después de cada unidad de tiempo. Es directamente proporcional a la velocidad de desaparición del fármaco. Pero, por ser esta K_{el} un concepto muy abstracto, se suele utilizar el de "vida media de eliminación", que supone el tiempo necesario para que la Q o C se reduzca a la mitad. Sirve para cuantificar la permanencia de un xenobiótico en el organismo. Se representa como $t_{1/2}$.

Debe referirse a la fase de eliminación o exponencial en que no hay absorción. Se calcula por:

$$t_{1/2} = 0.693 / K_{el}$$

y también gráficamente. Conociendo el $t_{1/2}$ de una sustancia química se puede saber el tiempo necesario para que se elimine un determinado porcentaje del mismo, mediante el diagrama de Wagner (**Fig. 12**)

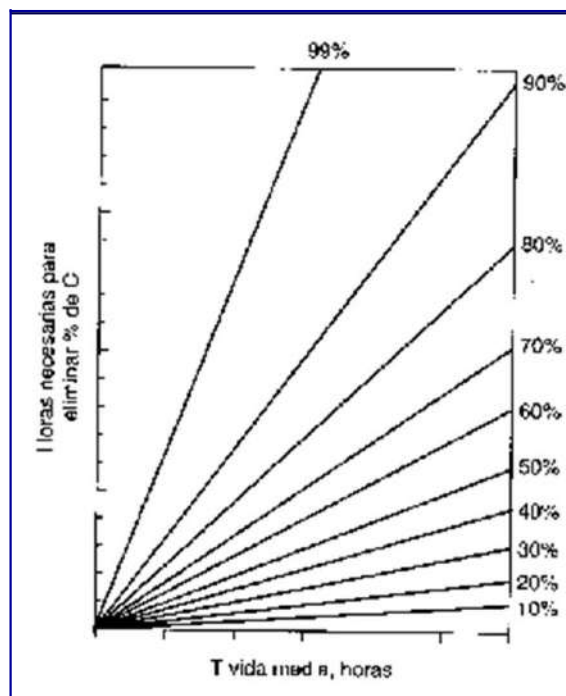


Fig. 12 .- Diagrama de Wagner. Indica el tiempo necesario para la eliminación de un % de producto según su vida media.

Tomando logaritmos en la anterior expresión (XX) para C ,

$$\log C = [- (K_{el} \times t) / 2.303] + \log C_0 \quad \text{de}$$

$$\text{donde } t = (2.303 / K_{el}) \times (\log C_0 / C)$$

y como por definición $C_0 = 2C$, la vida media ($T_{1/2}$)

$$t = (2.303 / K_{el}) \times (\log 2 C / C) = 2.303 / K_{el} \times$$

$$\log 2, t_{1/2} = \ln 2 / K_{el}$$

$$t_{1/2} = 0.693 / K_{el} = 0.693 / b \quad (\text{XXVII}).$$

Como aplicación práctica, aunque la mitad del xenobiótico se elimine en $t_{1/2}$, la excreción de la totalidad del producto requiere n veces $t_{1/2}$, lo que debe tenerse presente en la recogida de muestras urinarias. El valor de n es variable pero puede estimarse suficiente como igual a 5.

Curvas de excreción urinaria

Se realizan a partir de muestras de orina tomadas a intervalos fijos, en las que se determina la *cantidad* de xenobióticos y metabolitos presentes y no su concentración.

Cuando en ordenadas se representan las cantidades excretadas por unidad de tiempo, y en abscisas el tiempo se obtienen las **curvas directas o de nivel urinario**, a veces equivalentes a las de nivel hemático, ya que la cantidad excretada en un instante o un intervalo de tiempo es una función lineal de la cantidad que existe en el plasma en ese tiempo. Ambas curvas son superponibles y sus constantes son iguales.

$$U_t = U \times t_0 \times e^{-k_u t}$$

$$\log U \times t = (K_{ut} / 2.303) + (\log U \times t_0)$$

Sin embargo, para numerosos productos la excreción varía mucho a lo largo del día por múltiples razones.

Por otra parte, si se llevan a ordenadas las cantidades totales excretadas a intervalos de tiempo, obtenidas sumando a los valores hallados en cada determinación todos los anteriormente obtenidos (valores acumulados), se tiene una **curva acumulativa**; son ascendentes cuya pendiente disminuye con el tiempo hasta hacerse asintóticas y no rectifican al llevarlas a papel semilogarítmico. Su ecuación es:

$$U = U_m (1 - e^{-K_u t})$$

siendo U_m la cantidad máxima excretable y U la de un instante.

Las curvas acumulativas experimentan menos error en la determinación de K_u ; son muy útiles para el cálculo de la disponibilidad y de la cantidad total de producto en el organismo en función del tiempo.

Principio de meseta

Si se consideran simultáneamente los procesos de absorción (A) y eliminación (E) puede llegarse a interesantes conclusiones toxicológicas, porque se verá si el xenobiótico se acumula y cuándo esta acumulación lleva a concentraciones en el medio que lleguen a ser tóxicas.

La acumulación de un xenobiótico en un compartimiento que no participe en su biotransformación ni en su eliminación, supone que la cantidad de producto que entra por vía arterial en un intervalo dt debe ser igual a la cantidad retenida (dQ) más la que sale por la sangre venosa. Siendo C_a la concentración en sangre arterial, C_v en la sangre venosa y F el flujo, tendremos:

$$F = C_a \times dt = dQ + C_v \times dt$$

$$dQ / dt = F (C_a - C_v)$$

podrían darse varios tipos de combinaciones, siendo los más sencillos:

- Absorción y eliminación de orden cero.
- Absorción de orden cero y eliminación de primer orden.
- Absorción y eliminación de primer orden.

En el caso a.), las velocidades de entrada y salida serían independientes de la cantidad de sustancia química y sólo se produciría acumulación si, cuando se establezca el equilibrio de flujos de absorción y eliminación, K de entrada sea

MODULO 4. Toxicocinética

mayor que la K de salida. Según la relación de velocidades se podrá conseguir una concentración interna estacionaria o en meseta, que es muy útil en terapéutica y muy peligrosa en toxicología.

a.) A y E de orden cero; K_a y $K_{el} = \text{cts}$, cuando $K_a > K_{el}$, (Fig. 13).

b.) $A = \text{orden cero}$ $K_a = \text{cte.}$
 $E = \text{primer orden}$ $K_{el} = F(Q)$ } Cuando $K_{el} < K_a$

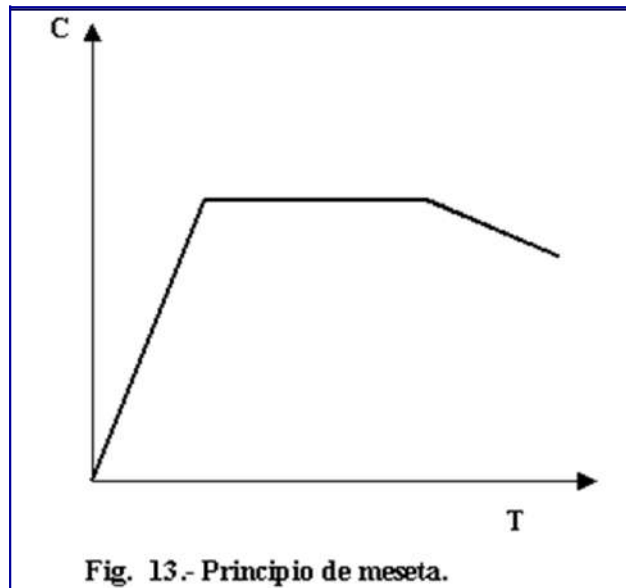
el esquema es el mismo, es decir, con meseta; pero cuando $K_{el} > K_a$, no hay meseta

c.) A y E de primer orden
 $t_{\text{máx}} = 1 / K_{el}$ (XXVIII)

luego el resultado final del proceso depende de K_{el} .

En el caso b.), la velocidad de entrada seguía siendo constante, K entrada (bien por inhalación de un ambiente, por infusión o repetición de dosis a tiempos), pero la velocidad de salida será proporcional a la Q o cantidad acumulada en el momento del equilibrio de flujos. Lógicamente, el que se produzca o no acumulación dependerá, en definitiva, de la velocidad de salida (que sea menor o no que la de entrada, que es constante).

En el caso c.), tanto la absorción como la eliminación son de primer orden; es el caso más frecuente representado por la administración de una sola dosis.



Una larga serie de consideraciones matemáticas nos lleva a que:

$$t_{\text{max}} = 1 / K_{el}$$

de forma que el tiempo en que se consigue una concentración máxima en el organismo no depende de la dosis absorbida, sino de la constante de eliminación. Por otra parte, en el caso de que K_a sea igual a K_{el} , el nivel máximo que se alcanza en el organismo es el 37 % de la dosis.

Cuando un producto P, una vez absorbido, se biotransforma en otro R, a una velocidad K_p (transformación de primer orden) y R se elimina a una velocidad K_{el} , también de primer orden, su cinética se corresponde a este grupo que estamos considerando, con una única diferencia: como si se absorbiese más lentamente.

MODULO 4. Toxicocinética

No todos los xenobióticos caben en modelos lineales con cinética de primer orden. esto sólo es válido para los procesos físicoquímicos de absorción, distribución y excreción renal sin consumo de energía, pero no sirven para los fenómenos que requieren energía, como la biotransformación hepática, la excreción biliar y el transporte activo en el túbulo renal, porque estos procesos son dependientes de la dosis, no reversibles, y pueden saturar los grupos activos de los sistemas enzimáticos.

En estos procesos rige una cinética de orden cero, donde la disminución de la concentración en un órgano o en la sangre es de acuerdo con la ecuación de Michaelis-Menten:

$$-dC/dt = \frac{V_m \times C}{K_m + C} \quad (XXIX)$$

donde

- dC/dt es la velocidad de desaparición de la concentración del xenobiótico.
- C es la concentración del xenobiótico en el tiempo t
- V_m es la velocidad máxima del proceso
- K_m es la constante de Michaelis – Menten (que refleja la concentración que da un 50% de saturación) .

Pueden darse dos casos límite:

- Cuando C es $\lll$ que K_m : $-dC/dt = (V_m \times C)$, expresión que resulta igual a la $dQ/dt = -K_{el} Q_0$ (véase VIII) y describe la cinética de eliminación lineal de primer orden en el modelo monocompartimental, en que la velocidad de eliminación es proporcional a la concentración.
- Cuando C es $\ggg$ que K_m , en que: $-dC/dt = V_m$, que indica que la velocidad de eliminación es independiente de su concentración, por lo que el proceso ocurre a velocidad constante, V , con una cinética lineal de orden cero. El etanol es un ejemplo típico de tóxico que se elimina fundamentalmente por biotransformación (escasamente por excreción), según una cinética de orden cero, a una K_m de aproximadamente 0.1 g/L

Como aplicación práctica simplificada de lo expuesto, cuando sabemos que una dosis D de un fármaco produce una concentración hemática apropiada, que queremos mantener, suele administrarse $D/2$ a intervalos de $t_{1/2}$.

Transformaciones de la ecuación de Michaelis-Menten

La ecuación de Michaelis-Menten puede transformarse algebraicamente en otras formas que son más útiles para la expresión de los datos experimentales. Una de las transformaciones más corrientes se obtiene para el cálculo de K_m y V_{max} , tomando los recíprocos de ambos miembros de la ecuación (XXIX):

$$1 / (\Delta C_p / \Delta t) = K_m / (V_{max} \times C_{pm}) + 1 / V_{max}$$

La ecuación anterior, es la ecuación de **Lineweaver-Burk**, donde (DC_p / Dt) es la velocidad de cambio desde una muestra a la siguiente y C_{pm} es la concentración en el punto medio, que cuando se representa gráficamente tiene la ventaja que permite una determinación más exacta del valor de V_{max} , ya que en la representación sencilla de $-dC/dt$ frente a la concentración sólo se obtiene un valor aproximado, puesto que es un valor límite a una concentración del sustrato infinita, ya que su pendiente es K_m/V_{max} y el intercepto $1/V_{max}$. Otra transformación útil de la ecuación de Michaelis-Menten se obtiene multiplicando ambos miembros de la ecuación por V_{max} , y reordenando para dar la ecuación :

$$(DC_p / Dt) = V_{max} - (DC_p / Dt) K_m / C_{pm}$$

MODULO 4. Toxicocinética

que es la ecuación de **Wolf –Agustinsson –Hofstee**, que en su gráfico tiene como pendiente $1/V_{max}$ y un intercepto de K_m/V_{max} .

Por último, está la ecuación de **Hanes- Woolf** ,

$$1 / (DCp / Dt) = (K_m / V_{max}) + (1 / V_{max}).$$

Que al graficar $(DCp / D t)$ contra $(DCp /Dt) / C_{pm}$ tiene como pendiente $- K_m$ y el intercepto es V_{max} .

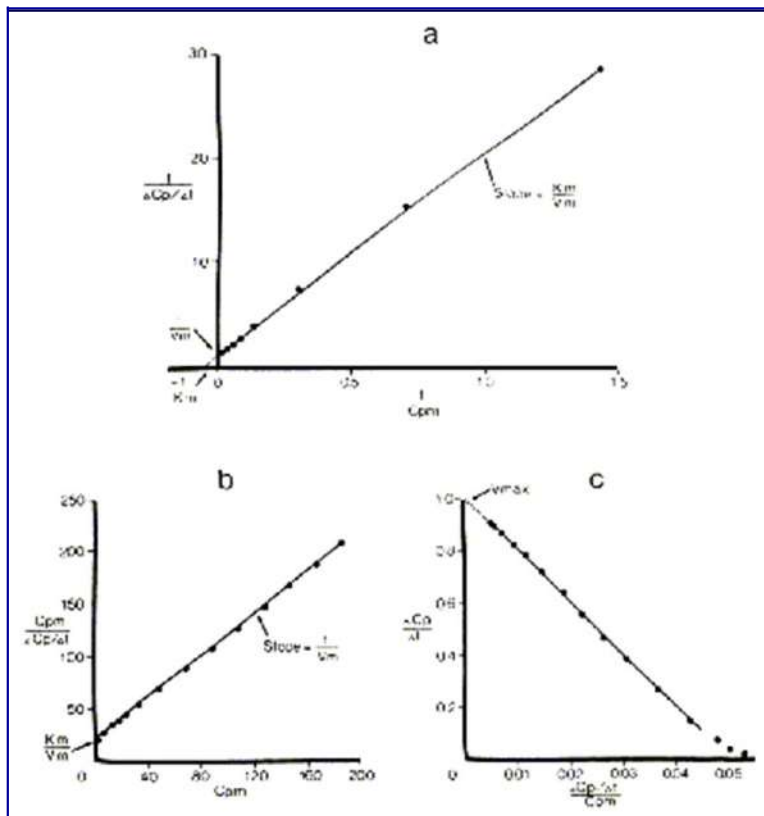


Fig 14.- Gráficos que representan transformaciones de la ecuación de Michaleis-Menten, para el cálculo K_m y V_{max} . a. Lineweaver – Burk, b. Hanes-Woolf y c. Wolf-Agustinsson –Hofstee (Principles and Methods of Toxicology, A.W.Hayes)

5. Aclaramiento, Depuración. (*clearance*).

Es un concepto que expresa la capacidad para eliminar un xenobiótico del cuerpo (Benet et. al , 1995) o de cada uno de los compartimentos corporales. Refleja la capacidad de excreción de cada vía o cada órgano, y es un importante parámetro toxicocinético.

Por definición, el aclaramiento (*clearance*) renal es la cantidad de plasma (en mL) que contienen la misma cantidad (en mg) de producto eliminado por la orina en un minuto. Dicho de otra forma, es la cantidad de sangre o plasma liberada completamente del xenobiótico, en la unidad de tiempo. Se calcula como la relación entre la cantidad de sustancia química eliminada por unidad de tiempo y la concentración sanguínea. Para la orina será:

$$Cl = (Cu \times V) / C_p \quad (XXX)$$

MODULO 4. Toxicocinética

C_u = concentración de orina

C_p = concentración en plasma

V = volumen de orina por minuto

La expresión nos da el aclaramiento renal.

Ahora bien, ($C_u \times V$) es la cantidad eliminada por minuto (Q_c), luego teniendo en cuenta las expresiones (VIII, XXIV, y XXVI)

$$Cl = Q_e / C_p = \frac{K_e \times Q_0}{C_p} = K_e \times V_d = \frac{Q_0}{A_{bc}} = \text{Dosis i.v.} / A_{bc}$$

Por lo que el aclaramiento se define como la cantidad de producto que se elimina en la unidad de tiempo, de un volumen de distribución y sus unidades son mg/min/mL. Valores altos de aclaramiento indican una eliminación eficiente y generalmente rápida, mientras valores bajos indican una eliminación lenta y menos eficiente del xenobiótico desde el organismo.

Esta fórmula nos permite valorar la capacidad de excreción de un órgano para una sustancia química, en función del volumen de distribución o del área bajo la curva.

Se ha demostrado que para cualquier órgano el aclaramiento viene dado:

$$[Cl] = F \frac{Cl_{int.}}{F + Cl_{int.}}$$

Donde

F = flujo sanguíneo en el órgano; $Cl_{intrínseco}$ = aclaramiento máximo del órgano

MODULO 4. Toxicocinética

En general, el $[Cl]$ depende del flujo y de la concentración de la sustancia química en la sangre a la entrada y a la salida; cuando el coeficiente de reparto es > 0.8 la dependencia es fuerte, pero cuando el coeficiente de reparto es < 1.2 es independiente. La capacidad de un órgano para extraer o eliminar (E) una sustancia química, siendo C_A su concentración en sangre arterial y C_V en la venosa, sería:

$$E = \frac{F(C_A - C_V)}{F \times C_A} = \frac{(C_A - C_V)}{C_A}$$

Y el aclaramiento:

$$Cl = F \times E = F \times (C_A - C_V) / C_A$$

Para los xenobióticos que realizan un primer paso por el hígado, el clearance puede ser un índice del funcionamiento hepático. El $[Cl]$ total de un individuo es la suma de sus $[Cl]$ parciales:

$$Cl \text{ sistémico} = Cl \text{ hepático} + Cl \text{ renal} + Cl \text{ pulmonar} + Cl \text{ n.}$$

En el estado estacionario, la velocidad de entrada es igual a la de eliminación, el producto de Cl total por la concentración plasmática, en el equilibrio, da la Q total eliminada por la unidad de tiempo y, consiguientemente, la Q que debe absorberse para que se mantenga la meseta. A partir del Cl también puede calcularse $t_{1/2}$ que cambia en función de Cl de V_d

De (XXVII y XXXI).

$$t_{1/2} = 0.693 / Kel, \text{ y como } Kel = Cl / V_d$$

$$t_{1/2} = (0.693 \times V_d) / Cl$$

Esta expresión es exacta en modelos monocompartimentales y aproximada en los bicompartimentales.

En definitiva, $Cl_{\text{total}} = Ke \times V_d \times \text{Peso corporal}$ (XXII)

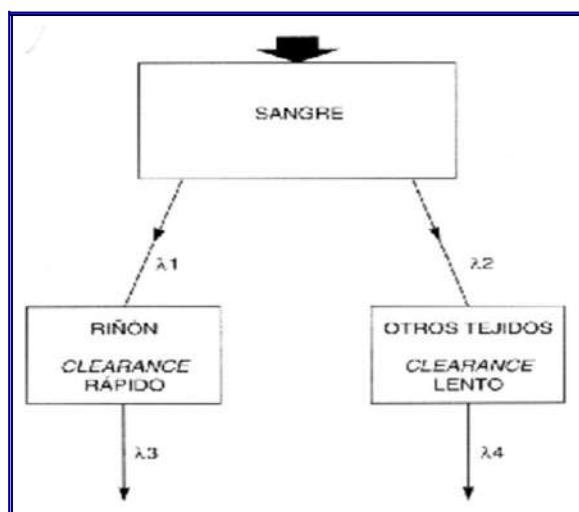


Fig. 15 .- Modelo sencillo de *clearance*. S.Thorne et al(1986)(en "Toxicología Fundamental", M. Repetto,1997)

Formas prácticas para calcular Ke, Ka y t_{1/2}

A un ser vivo se administra una dosis del producto por la vía elegida y a diferentes tiempos se le extrae sangre que se analiza.

Las concentraciones halladas se representan frente al tiempo en papel semilogarítmico. Se obtendrá una gráfica con una primera parte "a" representativa de la absorción, hasta su máximo "m", y otro tramo, recto, "b" representativo de la eliminación. Se extrapola ésta hasta obtener Co, en el eje de ordenadas; la pendiente de la recta, calculable del gráfico, es Ke. De este valor Co se restan varios valores correspondientes al tramo "a", y las diferencias se marcan como puntos a los correspondientes tiempos. Se tendría así una recta cuya pendiente, también calculable por triangulación en la gráfica, es Ka.

Asimismo, Ke y Ka, se pueden deducir matemáticamente a partir de las correspondientes ecuaciones de las rectas:

$$\log C = (K_{at} / 2.303) \times t + (\log C_0)$$

de donde

$$K_a = (2.303 / t) \times (\log C_0 / C)$$

o por la aplicación de otras expresiones más complejas, mediante el uso de ordenador.

Finalmente,

$$t_{1/2} = \ln 2 / K_e = 0.693 / K_e$$

Al igual que:

$$t_{1/2} = 0.693 / K_a$$

Otros datos prácticos

Cálculos

a.) Cantidad de producto en compartimiento central : Qc

$$Q_c = C \times V_c$$

$$Q_c = D (C / C_0)$$

$$\text{puesto que } V_c = D / C_0$$

$$dQ_{el} / dt = K_{13} \times Q_c = K_{13} \times C \times V_c$$

integrando

$$Q_{el} = K_{13} \times V_s \int_0^t C dt$$

$$Q_{el} = \left(\int_0^t C x dt / \int_0^\infty C x dt \right) \times D$$

donde el numerador es Abc entre el origen de coordenadas y t ; el denominador Abc total, y la fracción de dosis

eliminada =

$$Q_{el} / D = \int_0^t Cx dt / \int_0^{\infty} Cx dt$$

que se transforma en % si se multiplica por 100.

b.) Cantidad de producto en compartimiento periférico: Q_p

$$Q_p = D - D_c - Q_{el}$$

luego

$$Q_p = D - D \left(\int_0^t C dt / \int_0^{\infty} C dt \right) - D(C/C_0) = D - \left(1 - \left(\int_0^t C dt / \int_0^{\infty} C dt \right) - (C/C_0) \right) Q_p =$$

$$D - D \left(\int_0^t C dt / \int_0^{\infty} C dt \right) - D(C/C_0) = D - \left(1 - \left(\int_0^t C dt / \int_0^{\infty} C dt \right) - (C/C_0) \right) Q_p$$

como arriba (en b) se puede calcular la fracción de la dosis que está en el compartimiento periférico

$$Fracción D = Q_p / Q = 1 - \left(\int_0^t C dt / \int_0^{\infty} C dt \right) - C / C_0$$

que x 100 nos da el %

Retención selectiva

Muchos xenobióticos se acumulan en distintos tejidos, por diferentes causas:

- 1.- Los productos lipofílicos, en el tejido adiposo, por alto coeficiente de reparto lípido / plasma
- 2.- Formación de complejos de absorción por determinadas proteínas tisulares, bastante estables, aunque reversibles.

Estas retenciones modifican los cálculos anteriores en dos aspectos:

- a. Aumento del volumen de distribución periférico aparente, que llega a hacerse superior al volumen total del organismo.
- b. Disminución al mínimo de la constante de retorno K_{12} , por lo que K_{12} / K_{21} resulta siempre superior a 1.

El cociente K_{12} / K_{21} refleja la intervención del compartimiento periférico. Así, cuando su valor es > 1 , indica una retención selectiva por depósitos no acuosos (proteínas o lípidos), y exige un tratamiento bicompartimental.

Cuando el cociente es $= 1$ indica que el producto está retenido por el agua intracelular; y como el volumen del compartimiento periférico es muy grande, también hay que dar un tratamiento bicompartimental.

Pero cuando K_{12} / K_{21} es $<$ que 1, refleja ausencia de afinidad del producto por el compartimiento periférico, con un volumen de distribución periférico muy bajo; y la cinética dependerá de la eliminación o de K_{10} .

Así, cuando K_{12} / K_{10} es muy pequeño, quiere decir que el producto se biotransforma y se excreta a mayor velocidad que la que precisa para distribuirse, y puede ocurrir que no se dé tiempo a que llegue a los compartimientos periféricos. Entonces puede usarse un modelo monocompartimental

Las concentraciones de un xenobiótico en un medio biológico (sangre, orina, tejido) no reflejan específicamente la concentración en el lugar de acción.

MODULO 4. Toxicocinética

Puede ocurrir que el producto llegue fácilmente a los receptores y se retenga allí, con lo que a bajos niveles plasmáticos se corresponderá buena respuesta.

Pero, si el producto accede difícilmente a los órganos diana, harán falta niveles plasmáticos altos para obtener respuesta.

En todo caso, la velocidad de absorción y de eliminación del producto determinará la duración del efecto.

Concepto de *carga corporal* (body burden):

$$B = \frac{\text{Dosis}}{K_e} (1 - e^{-K_e \cdot t})$$

es, para una absorción del 100% de la dosis, la fracción de la dosis retenida en el cuerpo, y es acumulativa con dosis sucesivas.

La Agencia Protectora del Medio Ambiente (EPA, USA) ha desarrollado modelos informatizados con fórmulas matemáticas para calcular, rápida y aproximadamente, la cantidad de sustancia que se absorbe por las diferentes vías, tras la exposición a los productos comerciales, así como la carga corporal que el xenobiótico puede alcanzar en el individuo.

6. Factores que afectan a la Toxicocinética

Autores : Carlos Barrios 1, Manuel Repetto 2, 3 y 4

1. Profesor de Toxicología. Facultad de Química y Farmacia. Universidad de Concepción. Chile

2. Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias. Universidad de Sevilla. España

3. Profesor Titular de Toxicología. Universidad de Sevilla. España

3. Ex-Director del Instituto Nacional de Toxicología, Sevilla. España

A pesar de los esfuerzos realizados, la Farmacocinética y la Tóxicocinética distan mucho de ser ciencias exactas matemáticamente, pues sus distintas fases pueden ser afectadas por numerosos factores (Tabla Nº4.). Los fármacos que precisan ser hidrolizados en el cuerpo para activarse, dependen de la actividad de las esterasas sanguíneas. En los niños prematuros y en los recién nacidos la actividad de estas enzimas es el 50 - 64 de la de los adultos.

Tabla N° 4.- FACTORES QUE AFECTAN LA TOXICOCINETICA

A.- En la Absorción:

Adaptabilidad a los cambios de volúmenes ante las variaciones de presiones intra y extraviscerales (víscera hueca).

Vía y técnica de administración.

Cinética de absorción.

Propiedades físico-químicas de la sustancia química.

Sustancias Químicas concomitantes

B.- En la Distribución (Volumen aparente de distribución):

Edad, Sexo, Peso, Superficie Corporal.

Sustancias Químicas biógenas o exógenas concomitantes

Biotransformación de "primer paso"

C.- En la Eliminación (Velocidad de...):

Cinética de eliminación

Edad, Sexo, Peso, Superficie Corporal.

Sustancias Químicas concomitantes

Tiempo de absorción.

D.- Calidad de los análisis:

Tiempo de muestreo (día, hora)

Estabilidad de muestreo

Reproducibilidad del método de análisis

En el embarazo la distribución de los fármacos está afectada porque también lo están las proporciones de agua intra y extracelular. Además, el volumen minuto cardíaco está aumentado, lo que también eleva la perfusión hepática y renal. Generalmente esto contribuye a elevar el aclaramiento, reduciendo tanto las concentraciones en el suero como la acción de los fármacos. Los cambios hormonales también afectan la actividad enzimática (tanto por estimulación como por inhibición) y esto repercute en el aclaramiento.

Cuando el feto se desarrolla, aumenta el volumen de distribución de la madre, así como la capacidad de biotransformación del feto y de la placenta.

También en la fase del ciclo menstrual, como en el uso de anticonceptivo hormonales, o los estados de menopausia o andropausia pueden alterar las concentraciones de los fármacos en el suero.

La mayor proporción de tejido adiposo y más bajo peso corporal diferencian el volumen corporal de la mujer.

Otro factor que afecta grandemente es la absorción concomitante de distintas sustancias químicas, sean otros tóxicos, medicamentos, drogas de adicción, contaminantes, etc.

7. Redistribución postmorte

(Tomado de Repetto y Repetto, *Toxicología Fundamental*, 4ª edición 2009)

Tradicionalmente se venía asumiendo que en el cadáver no había ni absorción ni desplazamiento de los xenobióticos, pero se ha visto que un líquido introducido en el estómago de un cadáver puede pasar a la sangre, así como sustancias que estaban en la sangre o en los órganos pueden pasar de un compartimiento a otro; la salida a través de las paredes gástricas hacia zonas o tejidos próximos, no por vía hemática, recibe el nombre de *difusión postmorte*.

Hemos visto que durante la vida, numerosas sustancias se fijan o acumulan en distintos órganos, principalmente los órganos huecos como tracto gastrointestinal, pulmones, miocardio etc. y también hígado, músculos y tejido adiposo, que han sido denominados *reservorios de fármacos* (Hilberg, Bugge *et al.*, 1992; Pelissier-Alicot *et al.*, 2003). Pues después de la muerte, las sustancias pueden emigrar como consecuencia de dos mecanismos de difusión: uno a lo largo de los vasos sanguíneos y otro a través de las paredes de los órganos hacia las zonas próximas.

Desde antiguo se conoce el fenómeno llamado de *hipóstasis*, consistente en la sedimentación o acumulación de sangre y plasma y su contenido en las zonas más bajas del cuerpo, según la posición del cadáver. Pero además, a lo largo de las primeras 24 horas se instaura el llamado *rigor mortis*, por contracción de los músculos hasta que se consume el ATP, que incluye una contracción o sístole del miocardio ventricular como consecuencia de la cual se producen pequeños movimientos de sangre del corazón hacia la vena cava superior y venas del cuello.

Por otra parte, al iniciarse la putrefacción se origina una presión intraabdominal que obliga a la sangre presente en la aorta abdominal a refluir hacia la aorta torácica, pasando por la vena cava inferior, aurícula derecha, vena cava superior, cavidades derechas del corazón y venas pulmonares. Posteriormente, cuando desaparece el rigor mortis, los gases de la putrefacción distienden las paredes abdominales y el diafragma, lo que induce un reflujo de sangre hacia las venas periféricas. Todo este fenómeno ha sido denominado incorrectamente *circulación sanguínea postmorte*, y aunque no sea demasiado intenso puede ser capaz de desplazamientos de los fármacos.

Además, la putrefacción provoca una progresiva destrucción y aumento de la permeabilidad de las membranas tisulares.

Las sustancias presentes en el estómago del cadáver se difunden rápidamente hacia las cavidades cardíacas izquierdas, aorta, cavidades cardíacas derechas y vena cava inferior. Y a través de las paredes del estómago pueden difundirse hacia el lóbulo inferior del pulmón izquierdo, margen izquierdo posterior del hígado e incluso hasta la parte posterior del lóbulo derecho, cuando el cadáver está en posición supina. También pueden alcanzar al líquido pericárdico y al miocardio (Hidalgo y Repetto, 1998).

Los pulmones, que ya vimos que acumulan bases débiles lipofílicas que reciben desde el ventrículo derecho, hacia las 2 horas tras la muerte provocan un aumento de las sustancias en las cavidades cardíacas y en los vasos torácicos. Además, las vías aéreas pueden contaminarse durante el vómito o por regurgitación durante la agonía e incluso en el cadáver o por relajación del esfínter gastroesofágico (cardias) al tiempo del *rigor mortis*, lo que se favorece con la posición supina del cuerpo. Esta contaminación puede ocasionar un aumento de las concentraciones en sangre, como se ha descrito para etanol, paracetamol y propoxifeno (Pounder y Yonemitsu, 1991).

Los fármacos acumulados en el hígado pueden redistribuirse a través de las venas hepáticas a la vena cava inferior y de ahí a las cavidades cardíacas y venas pulmonares o a la sangre periférica. Por su parte, como vimos más arriba, el hígado del cadáver recibe sustancias por redistribución desde el tracto gastrointestinal que le queda muy próximo.

También sabemos que los compuestos muy lipofílicos (como los orgánicos volátiles y anestésicos) se acumulan en vida en el tejido adiposo, por un simple mecanismo de disolución en las grasas neutras, proceso muy lento a causa del débil flujo de sangre en este tejido, pero el depósito puede continuar después de la muerte y contribuir a la disminución de la concentración en sangre.

Un ejemplo del mayor interés es el de los cambios de las concentraciones sanguíneas postmorte de la morfina y sus glucurónidos. Según Sawyer y Forney (1988) las concentraciones de morfina libre y morfina total en rata aumentan significativamente tras la muerte en sangre cardiaca, tejido cardíaco e hígado, con máximos a las 96 horas.

Una de las razones de estos cambios está en las variaciones que experimenta el pH intracelular y el plasmático. Téngase en cuenta que durante el proceso agónico, al perderse capacidad para el transporte del oxígeno, se inicia la hipoxia tisular, se interrumpen los procesos aeróbicos que se sustituyen por los anaeróbicos, cuya glucolisis conduce a

una acumulación de ácido láctico y de fosfato inorgánico, con disminución del pH intracelular. Esta acidificación del medio favorece la acumulación de fármacos básicos en las células.

Al inhibirse, por la hipoxia, la fosforilación oxidativa y la producción de ATP, se paraliza la bomba de sodio, el cual se acumula en la célula al par que se libera potasio; por efecto osmótico, la célula se hincha, estalla y vierte su contenido, liberándose las enzimas lisosomales que emprenden la hidrólisis y digestión de los componentes celulares próximos. Ello conduce a la desintegración (histolisis) de las barreras anatómicas, aumentando la permeabilidad. Posteriormente, cuando los procesos putrefactivos están muy avanzados, el pH vuelve a ascender.

En conclusión, los xenobióticos lipofílicos de carácter básico débil con gran volumen de distribución (Vd) son proclives a experimentar redistribución postmorte, a consecuencia de la hipostasia, *rigor mortis*, histolisis y permeación, cambios del pH y del estado de ionización de los fármacos, etc. Consecuentemente, dependiendo de la concentración de xenobióticos en estómago, pulmones, tejido graso u otros reservorios, y del tiempo transcurrido desde la muerte hasta la toma de las muestras, se producirá mayor o menor redistribución de los xenobióticos, que dificulta la correcta interpretación de los análisis toxicológicos.

Por todas estas razones, a efectos de estudios en Toxicología Forense, se viene proponiendo que las tomas de sangre en cadáveres se realicen de la vena femoral, después de ligarla en la zona inguinal (al objeto de evitar contaminación desde el abdomen), dado que esta vena, por su situación periférica, está relativamente menos afectada por la redistribución. Así mismo, se recomienda el empleo del humor vítreo, dado que su escasa irrigación y la protección que proporciona al globo ocular la estructura ósea del cráneo, preservan bastante tiempo la concentración de los xenobióticos en dicho fluido, muy próxima a la sanguínea sistémica.

Cinética lineal y no lineal

Cuando las constantes de absorción, distribución y eliminación no varían con la dosis ni con el tiempo se consiguen relaciones lineales entre las dosis administradas y las concentraciones sanguíneas; al elevar aquellas, se incrementan proporcionalmente éstas. Hablamos entonces de *cinética lineal*.

Pero con frecuencia se presentan en toxicología *cinéticas no lineales* al ser influidas por diversas variables. Muy a menudo encontramos que, al variar las dosis, se saturan los mecanismos de absorción o las proteínas plasmáticas, o los mecanismos de biotransformación, o se altera el pH, o al repetir la dosis se produce inducción enzimática, que disminuye la vida media, etc.

8. Cinética del Efecto

Autores : Carlos Barrios 1, Manuel Repetto 2, 3 y 4

1. Profesor de Toxicología. Facultad de Química y Farmacia. Universidad de Concepción. Chile

2. Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias. Universidad de Sevilla. España

3. Profesor Titular de Toxicología. Universidad de Sevilla. España

3. Ex-Director del Instituto Nacional de Toxicología, Sevilla. España

La evolución del efecto a lo largo del tiempo es función, lógicamente, de la concentración del fármaco junto a los receptores. Para relacionar recíprocamente el trinomio **concentración – tiempo – efecto** se elaboran modelos tridimensionales parecidos a los que en termodinámica correlacionan presión – volumen – temperatura de los gases. Con estos modelos puede abordarse el estudio cinético del efecto de sustancias químicas de acción reversible (como son la mayoría de los medicamentos), pero no de las que forman una unión covalente irreversible con los receptores como ocurre con muchos tóxicos, tales como los agentes alquilantes, efectos citotóxicos de antibióticos, antimetabolitos, etc. En estos casos se intenta relacionar la fracción de células intactas con la concentración del tóxico en ese lugar y el tiempo.

De todas formas, persisten limitaciones para calcular, a lo largo del tiempo, el efecto después de absorber una sola dosis (relación tiempo – efecto) o para determinar, al cabo de un tiempo dado, el efecto de varias dosis (relación cinética dosis – efecto).

Los modelos propuestos para resolver estos problemas se suelen basar en dos suposiciones:

MODULO 4. Toxicocinética

1ª. Que el efecto sea constante, independiente del tiempo y de la velocidad de biotransformación del tóxico. Es el caso de los efectos irreversibles.

2ª. Caso de los reversibles en que, para los modelos compartimentales lineales clásicos, las concentraciones tisulares del fármaco son lineales con respecto a la concentración sanguínea en la fase b de eliminación. Existen dos tipos de relaciones:

- a) El efecto es proporcional a la concentración del complejo receptor – fármaco, de acuerdo con la ley de acción de masas, en que se cumple:

$$K = [\text{Complejo}] / [\text{receptores}] \times [\text{fármaco}]$$

- b) La concentración del producto en las inmediaciones de los receptores disminuye exponencialmente en el tiempo:

$$[\text{tóxico}] = e^{-kt}$$

es interesante conocer cómo disminuye el efecto de un fármaco cuya eliminación es de orden uno.

Sea un modelo abierto, con absorción i.v., en que la intensidad del efecto es función de la cantidad de fármaco presente en ese momento por encima de una concentración mínima ($C_{\min}$) y considerando que los metabolitos son inactivos. Admitamos que el producto se elimina por uno o varios procesos exponenciales, siendo K la suma de las constantes de velocidad de eliminación, independiente de la dosis. Se tiene que:

$$\text{Log } C = \text{log } D - (K / 2.303) \times t$$

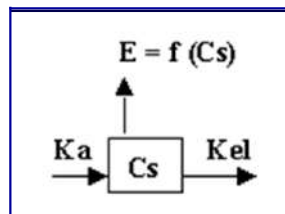
Siendo C la concentración de fármaco remanente en el momento t.

En un modelo bicompartimental abierto en fase beta, se tendrían ecuaciones parecidas sustituyendo K por b. El efecto puede relacionarse con la concentración mediante la ecuación no- lineal

$$E = m \times \ln C - e$$

Algunos ejemplos:

Modelo I : monocompartimental



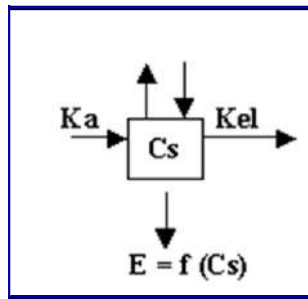
donde:

C_s = la concentración en sangre,

E = el efecto, función lineal de la concentración en sangre. ($E = a + b \times C_s$).

Modelo II.a. bicompartimental abierto

MODULO 4. Toxicocinética



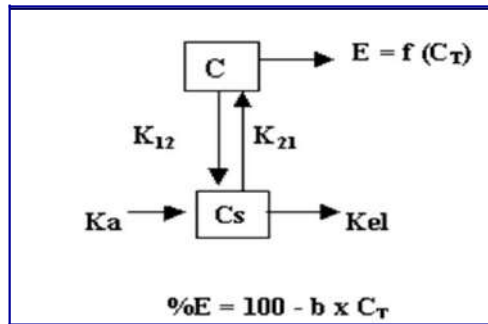
C_T = concentración en tejido

C_S = concentración en sangre

E es función lineal de C_S .

$$\% E = 100 - b \times C_S$$

Modelo II.b. bicompartimental abierto



Siendo E = función lineal de C_T

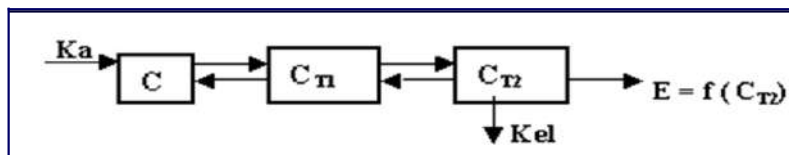
La concentración tisular se puede calcular por:

$$C_T = \frac{K_{12} \times D}{V_s (\alpha - \beta)} (e^{\beta t} - e^{\alpha t})$$

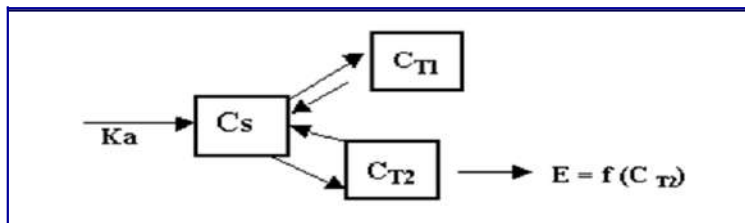
y la C_S

$$C_S = \frac{\text{Dosis}}{V_s (\alpha - \beta)} [(K_{21} - \beta) e^{\beta t} - (K_{12} - \alpha) e^{\alpha t}]$$

Modelo III.a. tricompartmental abierto



Modelo III.b. tricompartmental abierto



9. Casos prácticos. Cálculos en Toxicocinética

Autores : Carlos Barrios 1, Manuel Repetto 2, 3 y 4

1. Profesor de Toxicología. Facultad de Química y Farmacia. Universidad de Concepción. Chile

2. Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias. Universidad de Sevilla. España

3. Profesor Titular de Toxicología. Universidad de Sevilla. España

3. Ex-Director del Instituto Nacional de Toxicología, Sevilla. España

Repasemos primero algunos conceptos generales

Toxicocinética

Consideraciones generales

¿ Qué es ... ?

“ Estudio cuantitativo de los procesos que experimenta, en función del tiempo, un xenobiótico en un organismo vivo”.

Toxicocinética

➤ Aplicaciones:

- estimación de velocidades de:
absorción – biotransformación - eliminación,
- el grado de unión a proteínas
- crear modelos:

{	fisiológicos
	patológicos
	ambientales.

Toxicocinética

- generar conocimientos para lograr disminuir la biodisponibilidad de tóxicos absorbidos, para su aplicación terapéutica.
- favorecer la interpretación de las concentraciones de s.q. en matrices biológicas.

Toxicocinética

- **calcular la capacidad límite de biotransformación o eliminación**
- **estudios de interacción de xenobióticos.**
- **detección y explicación de reacciones indeseables**
- **predicción de acumulación y transferencia de s.q. entre seres vivos y ambiente.**

Toxicocinética

diferencias con farmacocinética.

- A. saturación procesos enzimáticos.**
- B. producción de lesiones en órganos absorción, biotransformación excreción**
- C. fijación o almacenamiento en órganos sin interés farmacológico pero si toxicológico.**
- D. los estudios toxicocinéticos además de plasma y orina se usa sangre total, aire expirado y las vísceras, además de pelos, uñas, huesos.**

Toxicocinética

Las principales diferencias están en el método y los objetivos:

- **los estudios farmacocinéticos se realizan de acuerdo a protocolos e indicadores establecidos; los toxicocinéticos no son predecibles.**
- **los ensayos farmacocinéticos se realizan en animales para pasar al hombre; los toxicocinéticos sólo en animales**

Toxicocinética

en cuanto a los objetivos:

la farmacocinética apunta a contribuir a la óptima definición de la actividad de un medicamento; mientras la toxicocinética busca definir los efectos de exposición y predecir la toxicidad y tolerancia de una S.Q.

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

- Criterios toxicocinéticos generales:
 - Hidrosolubilidad – liposolubilidad.
 - Unión a proteínas plasmáticas.
 - P.M.
 - $t_{1/2}$
 - Volumen aparente de distribución. [Vd]
 - Translocación intercompartimentos. [T.I.]

Cálculos en Toxicocinética:

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13.

- Criterios toxicocinéticos generales en el tratamiento de intoxicaciones:
- hidro – liposolubilidad – unión a proteínas:
 - Si es hidrosoluble y su unión a proteínas baja se puede obtener un buen aclaramiento de la s.q. por técnicas de diálisis (diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración) donde además va a influir su P.M.
 - Si está muy unido a proteínas plasmáticas, alto P.M. se prefiere técnicas como: hemoperfusión en columna de C^+ o en resinas iónicas, la exsanguíneotransfusión o la plamaféresis.

Importancia de la toxicocinética en el manejo del paciente intoxicado

- Criterios toxicocinéticos generales:
- Volumen aparente de distribución: V_d
- S.Q.s con $V_d < 1 \text{ L/kg}$ (teofilina, fenobarbital) tendrán un buen aclaramiento renal dentro de 6 - 8 hrs).
- S.Q.s con V_d entre 1 – 8 L/kg (meprobamato, talio, metaqualona) requieren DER > a 8 hrs.
- S.Q.s con $V_d > 8 \text{ L/kg}$ (digoxina, ATC), la extracción es INEFECTIVA

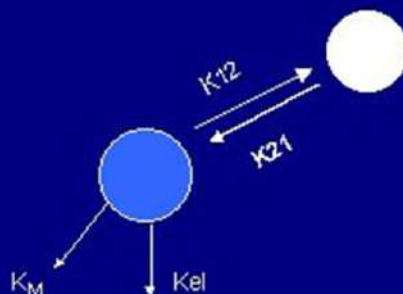
Cuestiones prácticas y problemas:

- Problema Nº 1 :
- Dibuje un diagrama de un modelo toxicocinético de dos compartimientos con dos vías lineales de eliminación:

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo N° 13

■ Respuesta Problema 1:



CÁLCULOS DE TOXICOCINÉTICA

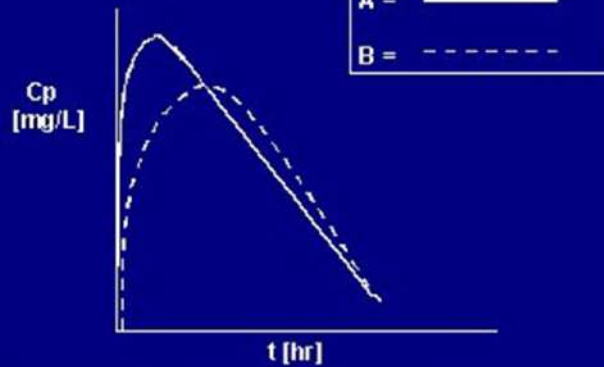
Problema N° 2

Dibuje la curva de concentración plasmática $[C_p]$ frente al tiempo $[t]$ de dos sustancias químicas A y B administradas simultáneamente al mismo individuo, si la sustancia química A se absorbe más rápidamente que la B

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo N° 13

■ Respuesta N° 2.



El enunciado dice que A se absorbe más rápidamente que B, luego en un gráfico de C_p contra el tiempo la curva de A presentará una mayor pendiente que la de la sustancia química B

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo N° 13

■ Problema N°3.

- Dibuje un diagrama que represente un modelo toxicocinético monocompartimental de administración i. v. y la ecuación diferencial que relacione C_p y la concentración en compartimiento central.

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

■ RespuestaNº3:



$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{K_0}{V} - \frac{V_M \times C_p}{K_M + C_p}$$

Cálculos en Toxicocinética:

(Concentración Plasmática).

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13.

Problema Nº4:

En un paciente de 70 kilos de peso y un volumen de distribución de 7 [L / kg]. ¿Qué concentración plasmática se alcanza luego de la ingestión de una dosis de 0.4 mg de digoxina?

Cálculos en Toxicocinética:
(Concentración Plasmática).
Módulo de Complemento a Módulo Nº 13.

respuesta Nº4:

$$C_p \text{ [mg/ L]} = \frac{A \text{ [mg/ L]}}{V_d \text{ [L/ Kg]}} = \frac{0.4 / 70}{7} = \frac{0.4}{490}$$

$$= 0.0081 \text{ [mg/ L]} = 0.81 \text{ [ng / mL]}$$

(rango terapéutico = 0.5 – 2 [ng / mL])

Cálculos en Toxicocinética
Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Problema Nº 5.-

Una niña de 5 años y 30 kilos de peso ingresa a Emergencia con nistagmus y ataxia, luego de haber ingerido 15 tab. de Fenitoína de 100mg. Asumiendo una absorción completa ¿ cuál será el valor de la concentración plasmática de Fenitoína?.

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo N° 13

Respuesta N°5

$$C_p = A [mg] / V_d [L/kg] \times \text{peso corporal [kg]}$$

$$= 1500 / 0.7 \times 30 = 71.42 [mg / L] = 71,42 [\mu g / mL].$$

Consideraciones:

La concentración máxima es útil para estimar los efectos tóxicos, ya que algunos signos de intoxicación se presentan en rangos de [c]s específicas. En este caso el nistagmus y ataxia ocurren a [c]s entre 20 - 50 $\mu g / mL$ lo que está en concordancia con lo encontrado en los cálculos y es probable llegar a un coma en una niña de 5 años.

Recordar que el máximo de absorción es difícil de predecir por ser este un medicamento que se administra en tratamiento crónico, existen diferentes tipos de formulación y la absorción es retardada.

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo N° 13

Problema N° 6:

Un joven de 20 kg. de peso ingiere una cantidad no determinada de ácido acetilsalicílico (ASA). La concentración plasmática de salicílico a las 4 hrs. luego de la ingestión era de 1.800 $\mu g / mL$. ¿Qué cantidad de ASA ingirió? , $V_d = 0.3 L / kg$.

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Respuesta N 6.

$$A = C_p \times V_d$$

$$A = 1800 \text{ [mg/ L]} \times 0.3 \text{ [L/ kg]}$$

$$540 \text{ [mg / kg]}$$

$$540 \text{ [mg / kg]} \times 20 \text{ [kg]}$$

ingirió 10.8 gramos (esto es aproximadamente 21 tabletas de 0.5 gramos c/ u).

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Problema Nº 7.

Las concentraciones de un medicamento medidas en plasma luego de la ingestión de sustancia química fueron de: concentración plasmática a tiempo 0 = 5 mg/L y a las 8 horas = 2 mg / L.
¿Cuál será K_{el} ?

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Respuesta Nº7:

$$\begin{aligned} \text{Cp1} &= 5 \text{ mg / L} & t1 &= 0 \text{ hr} \\ \text{Cp2} &= 2 \text{ mg / L} & t2 &= 8 \text{ hrs} \end{aligned}$$

$$K_{el} = \frac{\ln (\text{Cp1} / \text{Cp2})}{t2 - t1} = \frac{\ln (5 [\text{mg/L}] / 2 [\text{mg/L}])}{8 \text{ horas}} = 0.115 \text{ h}$$

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Problema Nº8

Abc calculado desde valores de concentración y Kel.

- $Vd = \text{dosis} / \text{Abc} \times K_{el}$
- Calcular Abc y Kel después de administrar una dosis i.v. de 250 mg en función de los valores de tabla Nº 1.
- Tabla Nº 1:

Tiempo	0	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	9.0	?
Cp	6.78	6.32	5.89	5.12	3.87	2.92	1.92	0

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

■ Respuesta Nº8

tiempo	Cp	? Abc	Abc	Kel = 0.15 hr ⁻¹
0	6.78	0.00	0.00	
0.5	6.32	3.275	3.275	
1.0	5.89	3.05	6.325	
2.0	5.12	5.51	11.835	
4.0	3.87	8.99	20.825	
6.0	2.92	6.79	27.615	
9.0	1.92	7.27	34.885	
?	0	13.71	48.6	

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Problema Nº 9.-

Cálculo de Kel y Vd si se conoce la dosis y la concentración plasmática en a lo menos dos periodos de tiempo luego de una administración i.v. de una concentración de 800 mg.

Si Cp (2hr) = 45.5 mg/L y Cp(6 hr) = 35.7.

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Respuesta Nº 9.-

$$\ln C_p = \ln C_{p(0)} - K_{el} \times t$$

$$-K_{el} = (\ln 35.7 - \ln 45.5) / (6 - 2) = (3.58 - 3.82) / 4$$

$$-K_{el} = -0.24 / 4 = -0.06$$

$$K_{el} = 0.06$$

$$\ln C_p(2hr) = \ln C_p(0) - K_{el} \times t$$

$$\ln 45.5 = \ln C_p(0) - 0.06 \times 2$$

$$\ln C_p(0) = 3.82 + 0.12 = 3.94; C_{p(0)} = 51.4 = \text{Dosis} / V$$

$$V_d = \text{Dosis} / C_p(0) = 800 / 51.4 = 15.6 [L];$$

$$t_{1/2} = 16.5$$

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Problema Nº 10

- Luego de la administración de una dosis de 600 mg determine V_d asumiendo una $C_0 = 12.7 \text{ ug mL}^{-1}$.

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Respuesta Nº 10

$$\begin{aligned} \blacksquare V_d &= \text{Dosis inicial} / C_0 \\ \blacksquare &= 600 \times 10^3 / 12.7 \\ \blacksquare &= 47.2 \text{ L} \end{aligned}$$

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Problema Nº11. (Cálculo de $t_{1/2}$ y Volumen de distribución)

- Luego de administrar por vía i.v. 100 mg de una sust. química y determinar en el tiempo los valores de C_p (mg/L) se construyó una curva logaritmo de la $[c]$ contra el tiempo que da como resultado una línea recta con una pendiente de -0.0751 y de su extrapolación un intercepto de 1.30 . Del análisis del gráfico se deduce que corresponde a un modelo de un proceso monocompartimental. Con ésta información calcule $t_{1/2}$ y V_d .

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo N° 13

Respuesta N° 11.-

$$\blacksquare K_{el} = -2.303 (-0.0751) = 0.173 [h^{-1}]$$

$$\blacksquare C_0 = 10^{1.30} (= \text{antilog } 1.30) = 20 [mg L^{-1}]$$

$$t_{1/2} = 0.693 / K_{el} = 0.693 / 0.173 = 4.0 [hr]$$

$$V_d = 100 / 20 = 5 [L]$$

2.303 = factor de conversión de valor normal a logarítmico.

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo N° 13

Problema N° 12.-

Calcule el aclaramiento renal de un xenobiótico con una vida media de 80 minutos y un V_d de 10 L.

Respuesta nº 12:

$t_{1/2} = 0,693 / K_{el}$
(fórmula XXVII del texto, y 22 del Anexo Formulario final), de donde:

$$K_{el} = 0,693 / t_{1/2} = 0,693 / 80 = 0,0087 \text{ L/ min} = 8,7 \text{ mL /min}$$

$Cl_r = K_{el} \times V_d$ (formula 27 del Anexo Formulario)

$$Cl_r = 0,0087 \text{ L} \times 10 \text{ L} = 0,087 \text{ L/ min} = \mathbf{87 \text{ mL / min}}$$

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

- Problema Nº 13.-
- Luego de administrar lidocaína i.v. a una velocidad de 3 [mg/min] se logra un estado de equilibrio de 4.5 [mg /L]. Calcular el aclaramiento de la lidocaína.

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo N° 13

Respuesta N° 13:

$$\text{Cl} = (S) (F) (\text{dosis} / t) / \text{Cp promedio}$$

Cl = aclaramiento

S = fracción de dosis

F = factor de biodisponibilidad

t = intervalo de dosis

Para una adm. i.v. S y F = 1

$$\text{Cl} = 1.0 \times 1.0 \times 3 [\text{mg} / \text{min}] / 4.5 [\text{mg} / \text{L}]$$

$$\text{Cl} = 0.665 [\text{L} / \text{min}]$$

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo N° 13

■ Problema N° 14.-

- Una paciente de 60 años, 50 kg de peso, ingresa al hospital por posible intoxicación por digoxina. Su tratamiento era de 0.25 mg diarios y al ingreso la concentración plasmática era de 4.0 [mcg/L]. El valor de creatinina fue de 3.0 mg%.

¿Cuánto tiempo necesitara este paciente para disminuir su concentración de digoxina a 2.0 ug /L?

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo N° 13

Respuesta N° 14.

- $K_{el} = Cl / V_d$
- $t_{1/2} = 0.093 \times V_d / Cl$ $(140 - \text{edad}) \times (\text{peso})$
- $Cl_{cr} \text{ mujeres [mL/min]} = 0.85 \frac{(140 - \text{edad}) \times (\text{peso})}{72 \times [Cr_{sérica}]}$
- $Cl_{cr} = 0.85 (140 - 60 \text{ años}) (50 \text{ kg}) / (72) \times (3 \text{ mg/mL})$
mujeres
= 15.74 [mL/min]

CÁLCULOS DE TOXICOCINÉTICA

Problema N° 15.

Si un individuo de 50 kg ingiere 500mg de una sustancia y se determina una concentración máxima de 20mg/ml, el volumen de distribución de esta SQ es.

Respuesta problema 15.

En el texto y en el Formulario Anexo a estos problemas, la fórmula nº 19 nos recuerda que:

$V_d = Q/C$; y como $Q = D \times \text{Peso corporal}$

$$V_d = 0,5 \times 50 / 20 = 1,25 \text{ L/Kg}$$

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Problema Nº 16.-

Luego de la administración i.v. de un xenobiótico y medir las concentraciones plasmáticas (mg/ L) en el tiempo. Se grafica el logaritmo de la concentración contra el tiempo. El resultado es una línea recta con una pendiente de -0.0751 y luego de la extrapolación, un intercepto de 1.30. Del resultado anterior se dedujo un proceso monocompartimental. El cálculo de la vida media de eliminación para este xenobiótico será de:

Respuesta problema 16

Pendiente = $-K / 2.303$

(2.303 = factor de conversión de gráfica normal a la logarítmica)

$$-K = -0.0751 \times 2.303 = -0.173$$

$$\text{como } t_{1/2} = 0.693 / K = 0.693 / 0.173 = 4 \text{ horas}$$

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Problema Nº 17.

Calcular la K_{el} , V_d y el aclaramiento de una sustancia química luego de la administración de una concentración de 500 mg i.v. cuya concentración a las 2 hrs es de 10 [mg/L], La 6 horas es de 5.15 y cuyo intercepto en la curva es de 15.2 [mg/L].

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

■ Resultado Nº 17:

■ $-K_{el} = \ln C_{p0} - \ln C_{p2} / t_2 - t_1 = \ln 15.2 - \ln 5.15 / 6 - 0 = -0.180$

$K_{el} = 0.180$

$V_d = \text{dosis} / C_{p0} = 500 / 15.2 = 32.9 \text{ [L]}$

$\text{aclaramiento} = K_{el} \times V_d = 0.180 \times 32.9 = 5.92 \text{ [L/hr]} = 99 \text{ [mL/min]}$

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Problema Nº 18.

En un modelo lineal bicompartimental con una $K_{el} = 0.14 \text{ hr}^{-1}$, $k_{12} = 1.2 \text{ hr}^{-1}$, $k_{21} = 1.5 \text{ hr}^{-1}$, $V_d = 15.2 \text{ L}$ y una dosis de 250 mg i.v. Calcular la C_p a 0.25, 0.50, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas. Dibuje los resultados que obtenga en un gráfico lineal.

Cálculos en Toxicocinética

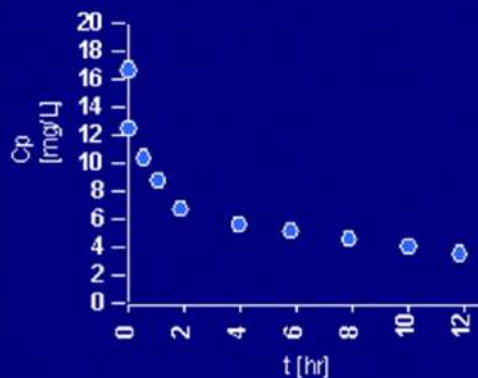
Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

- Respuesta Nº 18
- $\alpha + \beta = k_{el} + K_{12} + K_{21} = 0.14 + 1.2 + 1.5 = 2.84 \text{ hr}^{-1}$
- $\alpha \times \beta = k_{el} \times K_{21} = 0.14 \times 1.5 = 0.21 \text{ hr}^{-1}$
- $\alpha = (\alpha + \beta) + \frac{\sqrt{(\alpha + \beta)^2 - 4 \alpha \beta}}{2} = 2.76 \text{ hr}^{-1}$
- $\beta = (\alpha + \beta) - \frac{\sqrt{(\alpha + \beta)^2 - 4 \alpha \beta}}{2} = 0.076 \text{ hr}^{-1}$
- $A = \text{dosis} \times (\alpha - K_{21}) / (V_d \times (\alpha - \beta)) = 7.734 \text{ hr}^{-1}$
- $B = \text{dosis} \times (K_{21} - \beta) / (V_d \times (\alpha - \beta)) = 8.713 \text{ hr}^{-1}$
- $C_p = A \times e^{-\alpha \times t} + B \times e^{-\beta \times t}$

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

- Respuesta Nº 18



Otras aplicaciones...

■ Ejemplo de información...

- Llamada: mi hijo a "ingerido" colonia
- Tox.: ¿Qué edad tiene el niño y cuanto pesa?
- Llamada : tiene 4 años y pesa 16 kilos.
- Tox.: ¿ Cuánto tomó?
- Llamada : menos de 1/4 del frasco de 100 cc.
- Tox.: ¿ Qué dice el frasco de colonia?
- Llamada: En la etiqueta se lee que tiene 20 % de alcohol ...

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

Problema Nº 19.

Un niño de 4 años y 16 kilos de peso ingiere 25 mL de una colonia con un 20 % de etanol.

¿Cuál será la concentración máxima que alcanzará en sangre?

Volumen de etanol en preparaciones que llevan a 50 [mg / dL] en NIÑOS.

■ Etanol en el producto % v/v.	2 años 12 kg	4 años 16 kg	6 años 21 kg
2.5	184	244	320
5.0	92	122	160
10.0	46	60	80
20.0	23	30	40
25.0	18	24	32

Adaptado del Comité de Control de S.O. de la Academia Americana de Pediatría, Pediatrics, 73:406 (1984).

Cálculos en Toxicocinética
Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

- Respuesta Nº 19.
- $A = \text{dosis absorbida } 25 \text{ mL} \times 20 \text{ mL} / 100 \text{ mL}$
- $= 25 \times 0.2 = 5 \text{ mL etanol absoluto}$
 Información: densidad de etanol 0.8
 $V_d = 0.7$
 $= 5 \text{ mL} \times 0.8 \text{ g} / \text{mL} = 4.0 \text{ g} = 4.000 \text{ mg}$
 $C_p = A / V_d \times \text{peso corporal} = 4.000 / 0.7 \times 16 \text{ kg} = 357.14 \text{ mg} / \text{L}$
 $C_p = 35.71 \text{ mg} \%.$

Cálculos en Toxicocinética

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

anexos:

- a.- Hoja de fórmulas I
- b.- Hoja de fórmulas II
- c.- Hoja de fórmulas III

Cálculos en Toxicocinética: hoja de fórmulas I

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

- 1.- $dQ / dt = K Q_o n$
- 2.- $dQ/dt = Ka$
- 3.- $dQ/ dt = Ka Q_o$
- 4.- $Q_t = - Ka Q_o$
- 5.- $\log Q_t = \log Q_o - (Ka / 2.303) \times t$
- 6.- $dQ/dt = -D \times A \times dC/dx$
- 7.- $dQ/dt = -Kel \times Q_o$
- 8.- $Q = Q_o \times e^{-kel \times t}$
- 9.- $C = C_o \times e^{-kel \times t}$
- 10.- $Q = A_o Ka / (Ka - Kel) \times e^{-Kel \times t} - e^{-Ka \times t}$

Cálculos en Toxicocinética: hoja de fórmulas II

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

- 11.- $\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_{10}$
- 12.- $\alpha \times \beta = K_{10} \times K_{21}$
- 13.- $C = A_0 \times e^{-\alpha t} + B_0 \times e^{-\beta t}$
- 14.- $F = \text{Area b.c. problema} / \text{Area b.c. total}$
- 15.- $F = \text{Abc adm. Oral} / \text{Abc adm. i.v.}$
- 16.- $F = \% \text{ en orina de dosis oral} / \% \text{ orina dosis i.v.}$
- 17.- $B = D \times ? (F/I) \text{ TU (biodisponibilidad).}$
- 18.- $V_d = \text{Dosis} / C_0$
- 19.- $V_d = Q_e / C_e$
- 20.- $dQ / dt = - K_{el} \times V_d \times C$

Cálculos en Toxicocinética: Hoja de fórmulas III

Módulo de Complemento a Módulo Nº 13

- 21.- $V_d = Q_0 / K_{el} \cdot \text{Abc}$
- 22.- $t_{1/2} = 0.693 / K_{el} = 0.693 / \beta$
- 23.- $t_{\text{max.}} = 1 / K_{el}$
- 24.- $-dC / dt = V_m \cdot C / K_m$ (cinética de orden cero).
- 25.- $Cl = C_u \times V / C_p$ (aclaramiento)
- 26.- $Cl = Q_e / C_p = K_{el} \times Q_0 / C_p$
- 27.- $Cl = K_{el} \times V_d = Q_0 / \text{Abc}$
- 28.- $Cl \text{ total} = K_{el} \times V_d \times \text{peso corporal}$
- 29.- $\log C = - K_a \times t / 2.303 + \log C_0$

Autores : Carlos Barrios 1, Manuel Repetto 2, 3 y 4

1. Profesor de Toxicología. Facultad de Química y Farmacia. Universidad de Concepción. Chile

2. Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias. Universidad de Sevilla. España

3. Profesor Titular de Toxicología. Universidad de Sevilla. España

3. Ex-Director del Instituto Nacional de Toxicología, Sevilla. España

Para Saber Más

Autores : Carlos Barrios 1, Manuel Repetto 2, 3 y 4

1. Profesor de Toxicología. Facultad de Química y Farmacia. Universidad de Concepción. Chile

2. Profesor Honorario de la Facultad de Ciencias. Universidad de Sevilla. España

3. Profesor Titular de Toxicología. Universidad de Sevilla. España

3. Ex-Director del Instituto Nacional de Toxicología, Sevilla. España

Libros de consulta:

Ø **Repetto M., Toxicología Fundamental**, (Tránsito de los Xenobióticos en el Organismo, Toxicocinética, Ed. Diaz de Santos S.A., 4ª ed., Madrid, España, 2009.

o Como su nombre lo indica, en esta **Toxicología Fundamental** el capítulo correspondiente al Tránsito de los Xenobióticos en el organismo, permite al estudiante de postgrado universitario "absorber – distribuir y biotransformar" los conceptos básicos, los parámetros físico - químicos y las aplicaciones de la toxicocinética, y por último "eliminar" todos aquellos "radicales libres y metabolitos aductores" que afectan nuestro conocimiento de esta parte de la toxicología. **Para ser leídos por todos.**

Ø **OMS, Principios y Métodos para evaluar la toxicidad de las sustancias químicas Parte I, Publicación científica N° 402**, (Quimiobiocinética, pág 114 -181) Ed. OPS / OMS, México, D.C., 1978.

o *La Organización Mundial de la Salud en 1978 editó esta publicación científica como una avanzada en el problema que se estaba originando en relación a la quimiobiocinética, palabra que resume mejor que ninguna en español la reacción de los organismos vivos frente a la injuria de los xenobióticos, sus ejemplos son de gran pedagogía y el de dioxinas permite el análisis práctico de muchos conceptos de uso diario por el toxicólogo.*

Ø **du Souich P. & Lanka D., Pharmacokinetics : Development of an Exquisitely Practical Science, 2**, Esteve Foundation, Barcelona, España, 1999.

o *Cuando me encontré con éste libro publicado en idioma ingles por la Fundación Esteve de Barcelona, me llamó la atención en su título la palabra inglesa Exquisitely (exquisitamente, primorosamente, delicadamente) en la cual se había reunido un magnifico grupo de trabajos internacionales a través de los cuales era posible seguir el avance de la farmacocinética como aplicación práctica de esta ciencia. Muchos de los trabajos incluidos en este libro son el relato histórico de los acontecimientos. De delicado gusto al paladar de los toxicólogos y de todos aquellos que gusten de la historia de las ciencias.*

Ø **Niesink R.J.M., de Vries J, Hollinger, M.A., Toxicolgy, Principles and Applications**, (Toxicokinetics, pag.136 – 183) Ed. CRC Press Inc. & Open University of the Netherlands, 1996.

o *Como texto guía auspiciado por EUROTOX a través de su subcomité de educación y entrenamiento, esté libro cuya idea original nace de Universidad Abierta de Heerlen (Holanda), tiene a sus autores principales Nieskik y de Vries como autores de los capítulos correspondientes a la absorción, distribución, y eliminación de xenobióticos y a los aspectos cuantitativos de la toxicocinética.*

Ø **Hayes A.W. Principles and Methods of Toxicology** (Toxicokinetics, pág. 101 – 148 and Physiological based pharmacokinetics modeling in toxicology, pág. 149 - 188), Ed. Raven Press, 3ªed., New York, N.Y., USA, 1994.

o *Texto de consulta para todo toxicólogo que trabaje en investigación, trae un muy buen capítulo de toxicocinética que incluyen los conceptos y las aplicaciones a través de los problemas planteados.*

MODULO 4. Toxicocinética

Ø **Goldfrank L.R., Toxicology Emergencies**, (Pharmacokinetics and Toxicokinetics Principles, pág. 85 – 98) Ed. Appleton & Langer, 4º ed., Norwalk, Connecticut, USA, 1994.

o *Texto de consulta en especial para quienes tienen que ver con la docencia de la toxicología de pre y posgrado. Tiene un capítulo de Toxicocinética de alta calidad docente.*

Ø **Gibaldi M & Perrier D., Farmacocinética**, Ed. Reverté S.A., Barcelona, España, 1982.

§ *Este texto escrito hace casi 20 años sigue vigente y es uno de los puntos de referencia para todos los que comienzan a familiarizarse con la toxicocinética, ya que el estudio de la cinética de las sustancias químicas comenzó desde el estudio de la cinética de los fármacos.*

Ø **Winter M.E. Farmacocinética Clínica Básica**, 2ªed., Ed. Diaz de Santos, Madrid, España , 1988.

§ *Texto dedicado fundamentalmente a la aplicación clínica de la farmacocinética, evitando la complejidad de las demostraciones matemáticas con modelos farmacocinéticos y una presentación de ejercicios prácticos a través de diferentes casos clínicos.*

Ø **Welling PG & De La Iglesia F., Drug Toxicokinetics Vol Nº 9** ,Ed. Marcel Dekker, New York, N.Y., USA, 1993.

§ *Este volumen Nº 9 de la colección Drug and Chemical Toxicology, está dedicado principalmente a la aplicación de la toxicocinética a los fármacos. Con un importante análisis de papel de ésta en las elección de las dosis en los estudios de carcinogenicidad, en el diseño de los protocolos para el estudio de toxicidad, la importancia de la vía de administración, la importancia de la cinética en los diferentes compartimentos, el análisis de la toxicocinética de algunos medicamentos y la visión de los autores de las perspectivas de la toxicocinética en el desarrollo de medicamentos.,*

Ø **Fan A., Chang L.W., Toxicology and Risk Assessment** (Pharmacokinetics and risk assessment , pág. 81 – 99) Ed. Marcel Dekker, New York, N.Y., USA, 1996.

§ *Este texto está dedicado al análisis del riesgo y al análisis de los principios, métodos y aplicaciones de la toxicocinética.*

Ø **Yakobi A, Barry H., Experimental and Clinical Toxicokinetics**, Ed. American Pharmaceutical Association, 1984.

§ *La Asociación de Farmacéuticos de USA, en 1984 editó este libro cuyo autor principal es Abraham Yakobi como un texto de ayuda en el laboratorio y la clínica en relación a la toxicocinética.*

Sitios en la web

Con relación a los sitios en la red internet referentes a Toxicocinética existen tantos, que sólo nos permitimos señalar algunos de ellos, los que desde nuestra perspectiva parecen más interesantes y como el objetivo es que para saber más, cada uno es quién debe buscar; dejamos abierta a vuestra inquietud cada una de los sitios más abajo señalados para que cada uno los redescubra:

Ø www.inchem.org

Ø www.issx.org

Ø www.diahome.org

Ø www.Irri.org

Ø www.ifpma.org

MODULO 4. Toxicocinética

- Ø www.science.mcmaster.ca
- Ø www.usc.edu
- Ø www.iupac.org
- Ø www.fda.gov
- Ø www.roche.com
- Ø www.battelle.com
- Ø www.who.int
- Ø www.ncsu.edu
- Ø www.niehs.nih.gov
- Ø www.health.gov.au
- Ø <http://www.dkfz.de/>
- Ø www.cepmagazine.org/features/software

Bibliografía:

1. Andersen M.E., Physiological modeling of organic compounds. *Ann.Occup. Hyg.* 35: 309 – 321, 1991.
2. Anderson LM, Chhabra SK, Nerurkar PV, Souliotis VL, Kyrtopoulos SA. Alcohol-related cancer risk: a toxicokinetic hypothesis. *Alcohol*; 12(2): 97-104, 1995.
3. Anderson MW, Hoel DG, Kaplan NL A General Scheme for the Incorporation of Pharmacokinetics in Low Dose Risk Estimation for Chemical Carcinogenesis. Example - Vinyl Chloride. *Toxicol Appl Pharmacol.* 55: 154-161,1980.
4. Anderson, M.J., M.G. Barron, S.A. Diamond, J. Lipton, and J.T. Zelikoff. Biomarker Selection for Restoration Monitoring of Fishery Resources. *Environmental Toxicology and Risk Assessment: Modeling and Risk Assessment*, 6th Volume (Dwyer, F.J., T.R. Doane, and M.L. Hinman, eds.). ASTM STP 1317, American Society for Testing and Materials, Philadelphia. pp. 333-359, 1997.
5. Anissimov YG, Roberts MS., Diffusion modeling of percutaneous absorption kinetics 1. Effects of flow rate, receptor sampling rate, and viable epidermal resistance for a constant donor concentration. *J. Pharm.Sci.* 89(1): 144- 146, 2000.
6. Baker, F. Diffusion of a new methodology. Goldberg A.M. (ed.): *In vitro toxicology approaches to validation (Alternative methods in toxicology. Vol. 5).* Mary Ann Liebert, Inc., New York, 1987.
7. Barrett JC, Huff J Cellular and Molecular Mechanisms of Chemically Induced Renal Carcinogenesis. *Renal Failure.* 13(4): 211-225,1991
8. Barron, M.G. and M.O. James. Oral Bioavailability of Sulfadimethoxine in the Lobster, *Homarus americanus*, Following Single and Multiple Dosing Regimes. *Xenobiotica* 24:921-931, 1994.
9. Barron, M.G. Bioaccumulation and Biomagnification. Chapter 30. *Handbook of Ecotoxicology.* Lewis Publishers, Chelsea, MI, 1994.
10. Barron, M.G. Bioconcentration. *Environ. Sci. Technol.* 24:1612-1618, 1990.
11. Barron, M.G. Predictive Toxicokinetic Models. (Editorial) *Environ. Toxicol. Chem.* 9:131-132, 1990.
12. Barron, M.G., C. Nardo, and J.J. Yurk. Bioavailability of PCBs in Channel Catfish Exposed to Treated Municipal Effluent. *Environ. Technol.* 17: 557-560, 1996.
13. Barron, M.G., G.R. Stehly, and W.L. Hayton. Pharmacokinetic Modeling in Aquatic Animals. I. Models and Concepts. *Aquat. Toxicol.* 18: 61-86, 1990.
14. Barron, M.G., I.R. Schultz, and M.E. Newman. Pharmacokinetics of zinc65 following intravascular administration in channel catfish. *Ecotox. Environ. Safety* 45: 304-309, 2000.
15. Barron, M.G., J. Hansen, and G. Dell'Omo. Classification of behavioral toxicants. In: *Behavioral Ecotoxicology* (G. Dell'Omo, Ed) Ecological and Environmental Toxicology Series. John Wiley & Sons Ltd. N.Y. USA. 2000.
16. Barron, M.G., M.A. Mayes, P.G. Murphy, and R.J. Nolan. Pharmacokinetics and Metabolism of Triclopyr Butoxyethyl Ester in Coho Salmon. *Aquat. Toxicol.* 16: 19-32, 1990.
17. Barron, M.G., M.J. Anderson, J. Lipton, and D.G. Dixon. Evaluation of Critical Body Residue QSARs for Predicting Organic Chemical Toxicity to Aquatic Organisms. *SAR QSAR Environ. Res.* 6: 47-62, 1997.
18. Barron, M.G., S.C. Hansen, and T. Ball. Pharmacokinetics and Metabolism of Triclopyr in the Crayfish (*Procambarus clarkii*). *Drug Metabol. Disposit.* 19: 163-167, 1991.
19. Barron, M.G., S.M. Plakas, P.C. Wilga, and T. Ball. Absorption, Tissue Distribution, and Metabolism of Chlorpyrifos in Channel Catfish Following Waterborne Exposure. *Environ. Toxicol. Chem.* 12: 1469-1476, 1993.
20. Barron, M.G., S.M. Plakas, and P.C. Wilga. Chlorpyrifos Pharmacokinetics and Metabolism Following Intravascular and Dietary Administration in Channel Catfish. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 108:474-482, 1991.
21. Baselt, R. Disposition of toxic drugs and chemical in man, 4th ed., Foster city, CA, USA. Chemical toxicology Institute, 1995.
22. Benet LZ, Zia-Amirhosseini P.; Basic principles of pharmacokinetics. *Toxicol Pathology*, 1995; 23,(2):115 - 230.
23. Bois FY, Smith TJ, Gelman, A, Chang H-Y, Smith AE. Optimal design for a study of butadiene toxicokinetics in humans. *Toxicological Sciences*, 49:213-224, 1999.
24. Bradbury, S.P., O.G. Mekenyan, and G.T. Ankley. The role of ligand flexibility in predicting biological activity: Structure-activity relationships for ARYL hydrocarbon, estrogen and androgen receptor binding affinity. *Environ Toxicol Chem, Vol 17,(1): 15-25, 1998.*
25. Brenneman, K. A., Wong, B. A., Buccellato, M. A., Costa, E. R., Gross, E. A., and Dorman, D. C. Direct Olfactory Transport of Inhaled Manganese (⁵⁴MnCl₂) to the Rat Brain: Toxicokinetic Investigations in a Unilateral Nasal Occlusion Model. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 169: 238-248, 2000.
26. Bristol DW National Toxicology Program Approach to Monitoring Study Performance. In: *Managing Conduct and Data Quality of Toxicology Studies*, Princeton Scientific Publishing Co., Inc., pág. 79-97, 1986.
27. Bucher JR, Portier CJ, Goodman JJ, Faustman EM, Lucier GW National Toxicology Program Studies: Principles of Dose Selection and Applications to Mechanistic Based Risk Assessment. Editorial Material. *Fundam Appl Toxicol.* 31:1-8,1996
28. Bunge A.L. and J.M. Parks A Theoretical Description of Dermal Absorption from Chemically Contaminated Soils.. Ch. 19, In: *Hydrocarbon Contaminated Soils*, Eds. E.J. Calabrese, P.T. Kostecki, and M. Bonzountas, Amherst Scientific Publishers, Amherst, MA, 225-244, 1995.

29. Bunge A.L. and K.D. McCarley An Improved Physiologically Relevant Pharmacokinetic Model for Skin. In: *Prediction of Percutaneous Penetration: Methods, Measurements, Modelling*, Vol. 4b, Eds. K.R. Brain, V.J. James, and K.A. Walters, STS Publishing, Cardiff, Wales, UK, 190-194, 1996.
30. Bunge A.L. and R.L. Cleek, A New Method for Estimating Dermal Absorption from Chemical Exposure. 2. Effect of Molecular Weight and Octanol-Water Partitioning, *Pharm. Res.*, 12: 88-95, 1995.
31. Bunge A.L., Cleek, .L. and Vecchia B.E: A New Method for Estimating Dermal Absorption from Chemical Exposure. 3. Compared with Steady-State Methods for Prediction and Data Analysis. *Pharm. Res.*, 12: 972-982, 1995.
32. Bunge A.L. Release Rates from Topical Formulations Containing Drugs in Suspension , *J. Control. Rel.*, 52: 141-148, 1998.
33. Bunge, A.L. J.M. Parks and R.H. Guy. Estimating Dermal Absorption from Chemically Contaminated Soils. In: *Prediction of Percutaneous Penetration: Methods, Measurements, Modelling*, Vol. 4, Eds. K.R. Brain, V.J. James, and K.A. Walters, STS Publishing, Cardiff, Wales, UK, 186-189, 1996.
34. Burkhard, L.P. Comparison of two models for predicting bioaccumulation of hydrophobic organic chemicals in aquatic food webs. *Environ Toxicol Chem*, Vol 17, (3): 383-303, 1998.
35. Canaud, B., J.Y. Bosc, L. Cabrol, H. Leray-Moragues, C. Navino, G. Verzetti, and K. Thomaseth. [Urea as a marker of adequacy in hemodialysis: lesson from in vivo urea dynamics monitoring](#). *Kidney Int* 58: 28-40, 2000.
36. Carrier G. and Bruner, R.C., A Toxicokinetic Model to Assess the Risk of Azinphosmethyl Exposure in Humans through Measures of Urinary Elimination of Alkylphosphates, *Toxicological Sciences*, 47(1): 23-32, 1999.
37. Carrier, G., Bouchard, M., Brunet, R.C. and Caza, M., A Toxicokinetic Model for Predicting the Tissue Distribution and Elimination of Organic and Inorganic Mercury Following Exposure to Methyl Mercury in Animals and Humans, II- Application and Validation of the Model in Humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 171: , 50-60, 2001.
38. Carrier, G., Brunet, R.C., Mocarelli, P., Brambilla, P., Gerthoux, P., Needham, L. and Patterson, D.G., TCDD Kinetics in Seveso Patients, *Journal of Organohalogen Compounds*, 42: 159-164, 1999.
39. Casabona H, Lindström G, van Bavel B, Manzoor E, Ahlborg UG, Rappe C, Håkansson H. Distribution and elimination of individual polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) in the liver and adipose tissue of rat, hamster, guinea pig and mouse. *Organohalogen compounds*, 37:377-380, 1998.
40. Cedarbaum J.M., C. Chapman, C, Lakings DB, et.al. The Pharmacokinetics of Subcutaneous Administered rHCNTF in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clin. Neuropharmacol.*, 18(6):500-514, 1995.
41. Chanan JR, Burka LT, Melnick RL Commentary: Purpose and guidelines for Toxicokinetic Studies within the National Toxicology Program. *Environ Health Perspectives*. Vol.105, No.5: 468-471, 1997.
42. Chapin RE, Sloane RA, Haseman JK Reproductive Endpoints in General Toxicity Studies: Are They Predictive? *Reproductive Toxicology*, Vol. 12(4): 489-494, 1998
43. Chhabra RS, Huff JE, Schwetz BS, Selkirk J An Overview of Prechronic and Chronic Toxicity/Carcinogenicity Experimental Study Designs and Criteria Used by the National Toxicology Program. *Environ Health Perspectives*. 86: 313-321, 1990
44. Clark B & Smith D. *And introduction to Pharmaco-kinetics*. ed. Blackwell Sc.Pub, Oxford, U.K. 1981.
45. Cleek R.L. and A.L. Bunge, A.L A New Method for Estimating Dermal Absorption from Chemical Exposure. 1. General Approach, *Pharm. Res.*, 10, 497-506, 1993.
46. Corley, R. A., Lewis, S.A., Gargas, M.L., Gift, J, Jarabek, A.M. and Tyler T.R., 2000. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of the Glycol Ether, 2-Butoxyethanol, and its Application in Human Health Risk Assessments and Exposure Guidelines. In *The Practical Applicability of Toxicokinetic Models in the Risk Assessment of Chemicals*. W. K. de Raat, J. Kruse, and H.J.M. Verhaar, Eds. Kluwer Academic Publishers. . PNWD-SA-5083, 2000.
47. Corley, R. A., Gordon, S.M., and Wallace, L.A. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of the Temperature-Dependant Dermal Absorption of Chloroform by Humans Following Bathwater Exposures. *Toxicol. Sci.* 53: 13-23, 2000.
48. Corley, R.A., English, J.C. Hill, T.S., Fiorica, L.A. and Morgott, D.A. Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Hydroquinone in Rats and Humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 165(2): 163-174, 2000.
49. Dermal Absorption from Pesticide Residues: Data Analysis, M.B. Reddy & A.L. Bunge, IN: *Practical Applicability of Toxicokinetic and Biologically Based Modelling in the Risk Assessment of Chemicals*, Eds. W.K. de Raat, J. Kruse and H. Verhaar, Kluwer Academic Press, Dordrecht, 2000.
50. Dinse GE, Haseman JK Logistic Regression Analysis of Incidental Tumor Data from Animal Carcinogenicity Experiments. *Fundam Appl Toxicol.* 6: 44-52, 1986
51. Engarsser J.M., Sarhan F., Falcoz C. Distribution, metabolism, and elimination of phenobarbital in rats: physiologically based pharmacokinetic model. *J. Pharm. Sci.* 70: 1233 – 1238, 1981.
52. Estimating Skin Permeability of Organic Chemicals from Aqueous Solutions, B.E. Vecchia & A.L. Bunge, In: *Transdermal Drug Delivery Systems*, 2nd Edn., Eds. J. Hadgraft & R.H. Guy, Marcel Dekker, 2000.

53. FAO/WHO Pesticide residues in food - 2000. FAO plant production and protection paper 163. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core assessment Group on Pesticide Residues, Geneva, Switzerland, 20-29 September 2000.
54. Froese, K.L., D.A. Verbrugge, G.T. Ankley, G.J. Niemi, C.P. Larsen, and J. Giesy. Bioaccumulation of PCBs from sediments to aquatic insects and tree swallow eggs and nestlings in Saginaw Bay, Michigan. *Environ Toxicol Chem*, Vol 17,(3), 484-492, 1998.
55. Gargas, M. L., T. R. Tyler, R. A. Corley, K. K. Weitz, T. J. Mast, and S. M. Hays. Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Ethylene Glycol Ethyl Ether Acetate and Ethoxyacetic Acid Kinetics in Rats and Humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 166(2): 168 -176, 2000.
56. Gargas, M.L., Tyler, T.R., Sweeney, L.M., Corley, R.A., Weitz, K.K., Mast, T.J., Paustenbach, D.J. and Hays, S.M. "A Toxicokinetic Study of Inhaled Ethylene Glycol Monomethyl Ether (2-ME) and Validation of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for the Pregnant Rat and Human." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 165(1): 53-62, 2000.
57. Gerlowski LE, Jain RK. Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications. *J. Pharm. Sci.* 72: 1103 – 1127, 1983
58. Goldberg, A.M., Frazier, J.M., Brusick, D., et al. Framework for the validation and implementation of in vitro toxicity tests: report of the Validation and Technology Transfer Committee of the Johns Hopkins Center for Alternatives to Animal Testing. *Journal of the American College of Toxicology, In Vitro Toxicology, In Vitro: Cellular and Developmental Biology, Xenobiotica*, 1993.
59. Hanberg A Toxic equivalency factors (TEFs). *Organohalogen Compounds*, 30: 274-275,1996.
60. Hansen LG, Tehseen WM, Foley GL, and Schaeffer DJ. 1994. Modification by PCBs of cadmium-induced lesions in the planarian model, *Dugesia dorotocephala*. *Biomed. and Environ. Sciences*, 6:367-384.
61. Haseman JK. Statistical Considerations in the Evaluation of Graded Responses in Carcinogenesis Studies. In: *Carcinogenicity: The Design, Analysis, and Interpretation of Long-Term Animal Studies (ILSI Monograph)*, H Grice and J Ciminera, Eds., Springer-Verlag, New York, pp. 97-105, 1998.
62. Hinderling PH, Biased estimated of nonrenal clearance. *J. Pharmac.Sci.* 90: 960 – 966, 2001
63. Hoel DG, Haseman JK, Hogan MD, Huff JE, McConnell EE. The Impact of Toxicity on Carcinogenicity Studies: Implications for Risk Assessment. *Carcinogenesis*. 9(11): 2045-2052, 1998.
64. Hoel DG, Kaplan NL, Anderson MW Implication of Nonlinear Kinetics on Risk Estimation in Carcinogenesis. *Science*. 219: 1032-1037, 1983
65. Huff J, Haseman J, Rall D. Scientific Concepts, Value, and Significance of Chemical Carcinogenesis Studies. *Ann Rev. Pharmacol Toxicol.* 31:621-52, 1991.
66. Huff JE, Haseman JK, McConnell EE, Moore JA. The National Toxicology Program, Toxicology Data Evaluation Techniques, and Long-Term Carcinogenesis Studies. In: *Safety Evaluation of Drugs and Chemicals*. EE Lloyd, Ed., Hemisphere Publishing Company, Washington, D.C., pp. 411-446, 1986.
67. James, M.O., J.D. Shell, M.G. Barron, and C.L.J. Li. Rapid, Dose-Dependent Elimination of Phenol Across the Gills, and Slow Elimination of Phenyl Sulfate in the Urine of Phenol-Dosed Lobsters, *Homarus americanus*. *Drug Metab. Dispos.* 19: 536-542, 1991.
68. Kalliomaa K, Haag-Grönlund M, Victorin K A new model function for continuous data sets in health risk assessment of chemicals using the benchmark dose concept. *Reg Toxicol Pharmacol* 27: 98-107, 1998.
69. Kalow W. *Pharmacogenetics of drug metabolism*, Ed. Pregamon press, New York, N.Y. USA, 1992
70. Kanno J, Onyon L, Haseman J, Fenner-Crisp P, Ashby J, Owens W The OECD Program to Validate the Rat Uterotrophic Bioassay to Screen Compounds for In Vivo Estrogenic Responses: Phase 1. *Environ. Health Perspect.* 109(8): 785-794, 2001.
71. Kato R, Estabrooks RW, Cayen MN, *Xenobiotic Metabolism and Disposition*, Ed. Taylor and Francis, London, U.K. 1989
72. Kaplan N, Hoel D, Portier C, Hogan M. An Evaluation of the Safety Factor Approach in Risk Assessment. In: *Developmental Toxicology: Mechanisms and Risk.*, J. McLachlan, Ed., Banbury Report 26, Cold Spring Harbor Laboratory, New York, pp. 335-346, 1988.
73. Kelley SK, Nilsson CB, Green MH, Green JB, Håkansson H. Use of model-based compartmental analysis to study effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on vitamin A kinetics in the rat. *Toxicol Sci*, 44: 1-13, 1998.
74. Kleinow, K., M.G. Barron, J.M. McKim, W.L. Hayton, and J. Nichols. Bioaccumulation and toxicokinetics in fish. In: *Toxicology of Fishes.*, D.E. Hinton and R. DiGuilio, Eds.2000.
75. Krishnan K & Andersen M. in Hayes A.W: *Principles and methods in toxicology*, 3^a ed.Raven Press New York ,USA. 149 -188, 1994.
76. Lamb JC. Reproductive Toxicity Testing: Evaluating and Developing New Testing Systems. *Journal of the American College of Toxicology.* 4(2):163-171, 1985.
77. Landrum, P, Frez, W. and Simmons, M.S. Relationship of Toxicokinetic Parameters to Respiration Rates in Mysis Relicta. *J. Great Lakes Res.* 18: 331-339, 1992.
78. Landrum, P., Frez, W. and Simmons, M. The Effect of Food Consumption on the Toxicokinetics of Benzo(a)pyrene and 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl in Mysis Relicta. *Chemosphere* 25: 337-415, 1992.

79. Laporte-Simitsidis, S, Girard, Mismetti P. et. al., Inter-study variability in population pharmacokinetic meta-analysis. J. Pharm. Sci. 89(2): 155 -167, 2000
80. Levy, G. Tsuchiya, T. Salicylate accumulation kinetics in man. N. Eng. J. Med. 287: 430 -433, 1972
81. Li, M-H, ZhaoY-D and Hansen, LG. Multiple dose toxicokinetic influence on the estrogenicity of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 53: 583-590, 1994.
82. Martino,R., Malet-Martino,M, Gilard,V Fluorine Nuclear Magnetic Resonance, a Privileged Tool for Metabolic Studies of Fluoropyrimidine Drugs. Current Drug Metabolism, Vol. 1,(3): 271-303 2000.
83. Mayes, M.A. and M.G. Barron. Aquatic Toxicology and Risk Assessment: Fourteenth Volume (Editors). American Society for Testing and Materials, ASTM STP 1124, Philadelphia, 383 pp., 1991.
84. McCarley, K.D. Bunge, A.L. Physiologically Relevant Two-Compartment Pharmacokinetic Models for Skin, J. Pharm. Sci., 89: 1212-1235, 2000.
85. McCarley K.D., Budge A.L. Physiologically Relevant One-Compartment Pharmacokinetic Models for Skin. 1. Development of Models. J. Pharm. Sci., 87: 470-481, 1998.
86. McCarley, K.D. and Budge A.L. Pharmacokinetic Models of dermal absorption. J. Pharm.. Sci., 90(11): 1699 - 1719, 2000.
87. McCarley K.D. and Budge A.L. Physiologically Relevant One-Compartment Pharmacokinetic Models for Skin. 2. Comparison of Models when Combined with a Systemic Pharmacokinetic Model. J. Pharm. Sci., 87: 482-490, 1998.
88. McNamara, S.H. Legal requirements for safety testing of cosmetics. Goldberg, A.M. (ed.) Product safety evaluation (Alternative methods in in vitro toxicology. Vol. 1). Mary Ann Liebert, Inc., New York, 1983.
89. Medinsky MA, Sabourin PJ, Lucier G. et al A physiological model for simulation of benzene metabolism by rats and mice Toxicol. Appl. Pharmacol. 99: 193 – 206, 1999.
90. Melnick RL, Jameson CW, Goehl TJ, Kuhn GO. Application of Microencapsulation for Toxicology Studies. I. Principles and Stabilization of Trichloroethylene in Gelatin-Sorbitol Microcapsules. Fundam Appl Toxicol. 8(4):425-431, 1987.
91. Melnick RL, Jameson CW, Goehl TJ, Maronpot RR, Collins BJ, Greenwell A, Harrington FW, Wilson RE, Tomaszewski KE, Agrawal DK. Application of Microencapsulation for Toxicology Studies. II. Toxicity of Microencapsulated Trichloroethylene in Fischer 344 Rats. Fundam Appl Toxicol. 8(4):432-442, 1987.
92. Öberg M, Andersson PL, Johansson N, Tysklind M, Håkansson H. Multivariate modelling of polychlorinated Biphenyl-induced CYP1A activity in the MH1C1 rat hepatoma cell line. ATLA, 29: 1-5, 2001..
93. Öberg M, Andersson PL, Johansson N, Tysklind M, Håkansson H. Multivariate modelling of polychlorinated Biphenyl-induced CYP1A activity in the MH1C1 rat hepatoma cell line. ATLA, 29: 1-5, 2001.
94. Pirot, F. *Measurement, Analysis and Prediction of Molecular Transport through Human Skin In Vivo*. Y.N. Kalia, A.L. Stinchcomb, G. Keating, A. Bunge, and R.H. Guy. Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 1562-1567 (1997).
95. Plakas, S.M., R.W. Dickey, M.G. Barron, and A.M. Guarino. Tissue Distribution and Renal Excretion of the Drug Ormetoprim after Intravascular and Oral Administration in the Channel Catfish (*Ictalurus punctatus*). Can. J. Fish. Aquat. Sci. 47: 766-771, 1990.
96. Poet, T.S., Thrall, K.D., Corley, R.A., Hui, X.Y., Edwards, J.A., Weitz, K.K, Maibach, H.I. and Wester, R.W. Utility of Real-Time Breath Analysis and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Determine the Percutaneous Absorption of Methyl Chloroform in Rats and Humans. Toxicol. Sci. 54: 42-51, 2000.
97. Portier C, Hoel D (1984). Design of Animal Carcinogenicity Studies for Goodness-of-fit of Multistage Models. Fundam Appl Toxicol. 4:949-959, 1984.
98. Portier C, Hoel D. Issues Concerning the Estimation of the TD50. Risk Analysis. 7:437-447, 1987.
99. Rao GN, Piegorsch WW, Haseman JK. Influence of Body Weight on the Incidence of Spontaneous Tumors in Rats and Mice of Long-Term Studies. Am J Clin Nutr. 45:252-260, 1987.
100. Renwick A.G. in Hayes A.W: Principles and methods in toxicology, 3^a ed. Raven Press New York ,USA. 101 -147, 1994.
101. Repetto M, Transito de los xenobióticos en el organismo, Toxicocinética. en *Toxicología Fundamental* ,Díaz de Santos S.A. (ed). Madrid, España, 1997
102. Saghir SA, Koritz GD and Hansen LG. Toxicokinetics of 2,2',5-Trichlorobiphenyl in house flies following topical administration. Pestic. Biochem. Physiol., 46:107-119, 1993.
103. Saghir SA, Koritz GD, and Hansen LG. Toxicokinetics of 2,2',4,4'- and 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl in house flies following topical administration. Pestic. Biochem. Physiol., 49: 94-113, 1994.
104. Saghir SA, Koritz GD, Hansen LG. Short-term distribution, metabolism and excretion of 2,2',5-tri-, 2,2',4,4'-tetra- and 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyls in prepubertal rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 36: 213-220, 1999.
105. Salvan, A., K. Thomaseth, P. Bortot, and N. Sartori. [Uncertainty in estimating exposure using a toxicokinetic model. The example of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin](#). Annals of the New York Academy of Sciences 895: 125-140, 1999.
106. **Schwartz, S.** Providing toxicokinetic support for reproductive toxicology studies in pharmaceutical development, Arch Toxicol, DOI 10.1007/s002040100255, Published online: 31 August 2001
107. Smith TJ. Occupational exposure and dose over time: limitations of cumulative exposure. American Journal of Industrial Medicine, 21:35-51, 1992.

108. Smith TJ. Pharmacokinetic models in the development of exposure indicators in epidemiology. *Annals of Occupational Hygiene*, 35:543-560,1991.
109. Soontornchat S, Li M-H, Cooke PS, and Hansen LG. Toxicokinetic and toxicodynamic influences on endocrine disruption by polychlorinated biphenyls. *Environ. Hlth Persp.*, 102: 568-571, 1994.
110. Soward SM, Rowley RM, Nicholson GL, Eastin WC [Impact of the World Wide Web on the availability of information from the National Toxicology Program databases](#). *Chemical Health & Safety* 7(4): 9-18, 2000.
111. Stehly, G.R., M.G. Barron, and W.L. Hayton. Bioaccumulation and bioavailability in aquatic animals. Chapter 6, In: D.J. Smith, W.H. Gingerich, and M.G. Beconi-Barker. *Xenobiotic Metabolism in Fish*, Plenum Press, New York. pp. 73-86, 1999.
112. Tamborini, P. Sigg, H. and B. Zbinden. Acute toxicity testing in the nonlethal dose range: a new approach. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 12: 69-87, 1990.
113. Tarr, B.D., M.G. Barron, and W.L. Hayton. Effect of Body Size on the Uptake and Bioconcentration of di-2 Ethylhexyl Phthalate in Rainbow Trout. *Environ. Toxicol. Chem.* 9:989-995, 1990. Teorell, T. Kinetics of distribution of substances administered to body, extravascular modes of administration. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 57: 205 -225, 1935
114. Thomas N. Thompson Early ADME in Support of Drug Discovery: The Role of Metabolic Stability Studies. *Current Drug Metabolism*, Vol. 1(3), 215-241, 2000.
115. Thomaseth, K. [Analysis of errors due to assigned model constants in pharmacokinetic calculations based on functional optimization](#). *Int J Clin Pharm Ther* 33:555-559, 1995.
116. Thomaseth, K. [PANSYM: a symbolic equation generator for mathematical modelling, analysis and control of metabolic and pharmacokinetic systems](#). *Comput Meth Prog Biomed* 42:99-112, 1994.
117. Van Bavel B, Lindström G, Sjöström M, Håkansson H (1992): Multivariate data analysis applied in a toxicokinetic study on polychlorinated dibenzofurans in liver and fat tissue of test animals. *J Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 14, 235-243.
118. Van den Berg M, Birnbaum L, Bosveld ATC, Brunstrom B, Cook P, Feeley M, Giesy JP, Hanberg A, Hasegawa R, Kennedy SW, Kubiak T, Larsen JC, van Leeuwen FXR, Liem AKD, Nolt C, Peterson RE, Poellinger L, Safe S, Schrenk D, Tillitt D, Tysklind M, Younes M, Waern F, and Zacharewski T Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife [Review]. *Environ Health Perspect* 106, 775-792,1998.
119. Viau C.,Bouchard M.,CarrierG., Brunet, R.C. and Krishnan, K., The Toxicokinetics of Pyrene and its Metabolites in Rats, *Toxicology Letters*, 108, 201-207, 1999.
120. Watkinson A C, Bunge A.L., Hadgraft J and Naik A. Computer Simulation of Penetrant Concentration-Depth Profiles in the Stratum Corneum, *Int. J. Pharm.*, 87, 175-182 (1992).
121. Wei, H., L. Qiu, K. K. Divine, M. D. Ashbaugh, L. C. McIntyre, Jr., Q. Fernando and A. J. Gandolfi: Toxicity and Transport of Three Synthesized Mercury-Thiol-Complexes in Isolated Rabbit Renal Proximal Tubule Suspensions. *Drug Chem. Toxicol.* 22: 323-341, 1999.
122. Welling PG. Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption: a review. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 5, 291-334, 1977.
123. Welling P. Differences between pharmacokinetic and toxicokinetic. *Toxicol. Pathology*,1995;23(2):143 - 145
124. Welling P.G. *Pharmacokinetics: processe sand mathematics*, ACS Monogr. 185: 167 – 171, 1986.
125. Wu W.N.and L.A. McKown Recent Advances in Biotransformation of CNS and Cardiovascular Agents. *Current Drug Metabolism*, 1(3), 255-270, 2000.
126. Zannoni,VG Flynn EJ, Lynch M. Experiments illustrating drug distribution and excretion. La Du B.N. Mandel HG & Way (Eds) *Fundamentals of drug metabolism and drug disposition*, Williams & Wilkins, Baltimore, pp 583 – 590, 1971.
127. Zhong, W.Z' M.G. Williams, D.G. Branstetter Toxicokinetics in Drug Development: An Overview of Toxicokinetic Application in the Development of PNU-101017, an Anxiolytic Drug Candidate. *Current Drug Metabolism*, Vol. 1(3), 243-254, 2000.

ÍNDICE

Nivel 1. Resumen General

Nivel 2. Desarrollo del Tema

Biotransformaciones. Concepto. Causas

Fases I, II y III

Sus características

Reacciones y enzimas implicadas

Epóxidos. Formación y toxicidad

Reacciones de conjugación

Biotransformaciones postmorte

Aplicaciones forenses

Nivel 3. Para Saber Más.

Bibliografía

Autoevaluación

Colaboran: AETOX, RITSQ, FEIQUE, REMA, CETox, DiagnosTM , CIT, Farmatoxi, Toxicol, 3ERRES, Busca-tox.com, Buscaalternativas.com

MODULO 5. Biotransformaciones de los xenobióticos

Nivel 1. Resumen General:

Una parte esencial de la Toxicocinética, aunque por su complejidad suele considerarse aparte, es la referente al estudio de las modificaciones que experimenta la molécula del xenobiótico dentro del organismo. Ciertamente, algunos xenobióticos se excretan tal como se absorben, sin ninguna alteración, pero la mayoría sufren modificaciones en su estructura química, que el organismo les impone con el objetivo de facilitar su aprovechamiento o su eliminación.

Estas modificaciones se pueden originar por procesos puramente químicos: roturas moleculares o hidrólisis, por la presencia de agua o de cambios del pH; oxidaciones por efecto de oxígeno, etc., pero generalmente son reacciones catalizadas por enzimas, es decir, procesos bioquímicos, por lo que se denominan **biotransformaciones**.

Recordemos que **las enzimas (antiguamente llamadas fermentos) son proteínas** que, gracias a su estructura en tres dimensiones y su distribución de cargas eléctricas superficiales, pueden unirse transitoriamente a otras moléculas con estructura y cargas apropiadas para encajar con las de la enzima; como consecuencia de la unión, la molécula unida se modifica y el nuevo producto se separa de la enzima, que queda en disposición de enlazarse con otra molécula; por ello se les denomina catalizadores, ya que favorecen reacciones pero no se consumen en ellas.

Los productos de estas reacciones suelen ser más fácilmente eliminables por las diferentes vías corporales, especialmente por la orina y las heces o, por lo menos, son capaces de unirse a otras moléculas sintetizadas por el propio organismo para formar nuevos compuestos más fáciles de excretar. Es decir, que el proceso se puede desarrollar en varias fases.

Pero aunque muchos de los productos formados son menos tóxicos que los xenobióticos originales, en numerosas ocasiones los productos son de mayor toxicidad.

Las biotransformaciones no se desarrollan exclusivamente en los seres vivos, sino que también tienen lugar en los muertos, generalmente merced a enzimas liberadas por microorganismos que se desarrollan en los cadáveres durante la putrefacción.

Todas estas modificaciones moleculares tienen gran importancia en Toxicología Analítica y, especialmente, en Toxicología Forense, en el momento de interpretar los resultados de los análisis, que suelen revelar la presencia en un individuo de sustancias distintas de las absorbidas.

Nivel 2. Desarrollo del Tema

Biotransformaciones. Concepto. Causas

Autor: Manuel Repetto

Profesor Honorario. Facultad de Ciencias. Universidad de Sevilla

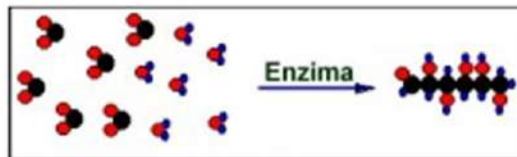
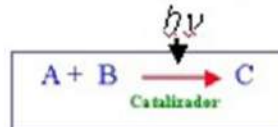
Ex-Director del Instituto Nacional de Toxicología en Sevilla

Profesor Titular de Toxicología, jubilado. Universidad de Sevilla

Entendemos por *biotransformación de los xenobióticos* el conjunto de modificaciones moleculares que los organismos introducen en las sustancias químicas que absorben, con la intención de asimilarlas y aprovecharlas o bien para facilitar su eliminación, mediante la transformación en productos más fácilmente asimilables o excretables. Tenemos así las dos variedades: anabolismo y catabolismo.

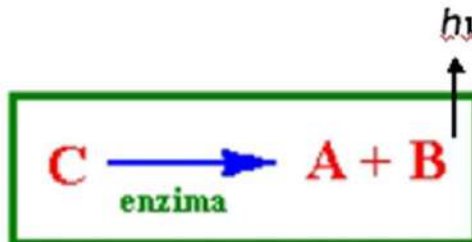
anabolismo

- = (del griego *ana* : arriba) bioformación (síntesis) de moléculas complejas a partir de otras más simples, con consumo de energía.



catabolismo

- =(del griego *kata*, abajo)
 - *biotransformación para eliminar.*
- división de moléculas complejas en otras más simples, lo que a menudo proporciona energía (ATP).

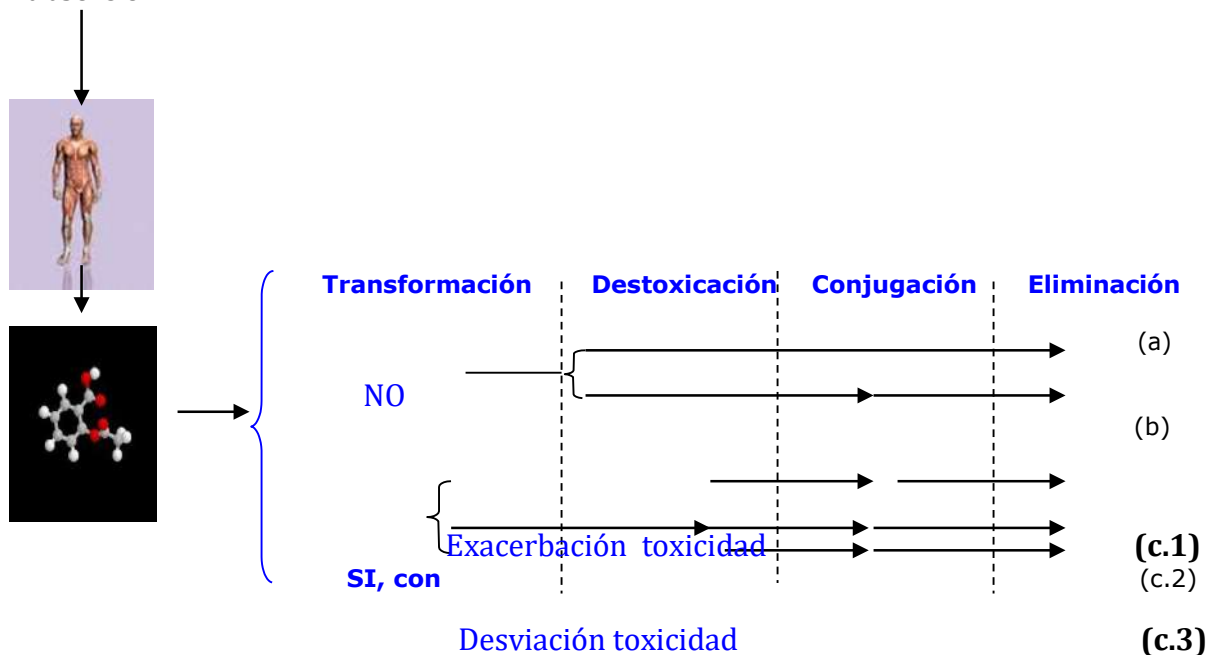


MODULO 5. Biotransformaciones de los xenobióticos

Suele pensarse que la biotransformación de una sustancia tóxica originará siempre un derivado de menor toxicidad, pero muchas veces el producto o metabolito es aún más tóxico que el primitivo por ser más reactivo. Una vez que el xenobiótico es absorbido puede experimentar (Véase el Esquema 1):

- a).- Ninguna biotransformación, y ser excretado directamente tal cual se absorbió.
- b).- Una unión o **conjugación** con una molécula endógena, lo que favorece la eliminación
- c.1).- Modificación en su molécula que exacerba o aumenta su toxicidad, y seguidamente, conjugación y eliminación.
- c.2).- La modificación estructural disminuye la toxicidad (**destoxicación**), y también permite conjugación y eliminación.
- c.3).- La transformación molecular da lugar a una toxicidad diferente de la que originalmente provocaba el xenobiótico (por ejemplo: el benceno que es neurotóxico se convierte en cancerígeno medular).

XENOBIÓTICO absorción



Esquema 1. Modificaciones que puede experimentar la molécula en el organismo

El proceso de biotransformación de los tóxicos depende de las características fisicoquímicas de estos, especialmente de su lipo o hidrosolubilidad (véase Esquema 2). Los productos hidrosolubles, como se vio en el **Módulo 4. Toxicocinética**, penetran difícilmente en las células, permanecen en los compartimientos acuosos del organismo y pasan fácilmente a la orina, con la que son excretados, generalmente con poca o ninguna biotransformación; solo los hidrosolubles poco polares requieren ser conjugados para mejorar su posibilidad de eliminación.

Por el contrario, las sustancias liposolubles, lipófilas, que penetran bien en las células y son retenidos en los tejidos grasos, y requieren, cuando su estructura química lo permite, ser biotransformados y conjugados.

Hay otras sustancias que son de por sí muy reactivas, y se unen fuertemente a moléculas biológicas; son las denominadas *alquilantes* y *arilantes*, según introduzcan en la biomolécula un resto de hidrocarburo alquílico (lineal) o arílico (cíclico o bencénico), y ya no suelen eliminarse más que con la pérdida de la biomolécula enlazada.

MODULO 5. Biotransformaciones de los xenobióticos

En conjunto, se consideran tres fases en la biotransformación:

Fase I, o de *polarización*, en la que el xenobiótico metabolizable experimenta la formación o introducción de grupos polares, como oxidrilo OH^- , amina NH_2^+ , carbonilo $-\text{COH}$, carboxilo COOH , sulfuro SH^- , etc. El compuesto formado es más polar y, por tanto, más fácilmente excretable, y además susceptible de pasar a la fase segunda. Un único xenobiótico suele dar origen a varios metabolitos, pues distintas moléculas del primero suelen seguir distintas vías de biotransformación; de entre ellas, cada especie animal tiene algunas preferentes o mayoritarias. También ocurre que un metabolito puede ser objeto de nueva transformación, y generar otro metabolito diferente.

Fase II, de *conjugación*, en que el xenobiótico polar o el metabolito formado en la primera fase se une a las moléculas endógenas que luego se verán originando un *conjugado*, nueva molécula de fácil excreción por vía urinaria y también con las heces emulsionada por la bilis.

Fase III, en la que los conjugados presentes en el intestino pueden ser hidrolizados por bacteriana o simplemente enzimática, lo que conduce a la liberación del producto tóxico polar que, una vez que pasa a la sangre y se redistribuye, puede de nuevo ejercer la toxicidad.

Finalmente, en cualquiera de las formas moleculares aludidas, la sustancia, y según sus características fisicoquímicas, puede ser eliminada por una o varias de las vías que se consideraron en el Módulo de Toxicocinética.

Biotransformación	Producto hidrosoluble		Producto liposoluble		Producto Alquilante (*)
	Muy Polar	Poco Polar	Metabolizable	Poco metabolizable	
FASE I Polarización			X	X	
FASE II Conjugación		X	X		
FASE III Liberación		X	X		
Eliminación	X	X	X	Retención fisicoquímica	Retención química

(*) Extremadamente reactivo.

Esquema 2. Fases en la biotransformación de los xenobióticos

CARACTERÍSTICAS DE LA FASE I

Las primeras modificaciones moleculares se producen principalmente por vía puramente química, en reacciones de hidrólisis, oxidaciones, etc., o bien por vía bioquímica, con participación de diferentes enzimas cuya intervención es determinante, como se insistirá en el **Módulo 7. Aportaciones de la Biología Molecular a la Toxicología**. Ciertamente, cada organismo posee un equipo de enzimas necesario para sus procesos fisiológicos, pero algunos individuos o familias sintetizan, por causas genéticas, mayor o menor número de moléculas o con sutiles diferencias (*polimorfismo genético* y *polimorfismo enzimático*) que, por tanto, manifiestan mayor o menor actividad de determinadas enzimas, lo que repercute en la capacidad de biotransformación y de eliminación de ciertos xenobióticos y, por tanto, en su toxicidad.

Las enzimas son moléculas de proteínas que, gracias a su estructura espacial y a su distribución electrónica, se enlazan transitoriamente a moléculas de otras sustancias para las que tienen especial afinidad (sustrato). En los procesos fisiológicos, de esta unión se separa posteriormente el sustrato modificado, pero la enzima se recupera intacta, como corresponde a la categoría de *catalizador*.

Por otra parte, muchos tóxicos o sus metabolitos se unen a determinadas enzimas y las inhiben o bloquean (**inhibición enzimática**), interfiriendo el proceso en que ordinariamente participan dichas enzimas, con lo que se produce o inicia un proceso tóxico o patológico; pero otras veces, la presencia de un xenobiótico hace que el organismo sintetice mayor número de moléculas de la enzima implicada en su biotransformación (**inducción enzimática**), cuyo exceso también puede resultar nocivo.

MODULO 5. Biotransformaciones de los xenobióticos

Los humanos disponemos de unas 200 enzimas diferentes, cada una con actividades específicas; se hallan distribuidas por todo el organismo, **aunque hay mayor concentración y actividad en determinados tejidos**. Las enzimas que más nos interesan en este módulo se encuentran preferentemente en hígado, sangre y tejido nervioso; las presentes en la sangre forman parte del *suero*, mientras que las que se hallan en el interior de las células están en disueltas en el *citósol* (fluido intracelular), o como corpúsculos en éste, los llamados *microsomas*, o bien en las *mitocondrias* (órganulos productores de energía como ATP a través de procesos de *fosforilación oxidativa*) (véanse las Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Reacciones de Fase I y enzimas implicadas

Reacción	Enzimas	Ejemplos
1. Oxidación	• Deshidrogenasas • Oxidasas • Oxigenasas	Alcoholdehidrogenasas Monooxigenasas (MFO) Dioxigenasas
	d. Ciclooxygenasas	
2. Reducción	Reductasas	Aminorreductasas Glutación reductasas Nitrorreductasas Quinonarreductasas
3. Hidrólisis	Hidrolasas	Esterasas Carboxilesterasas Colinesterasas Fosfatasas Lipasas Amidasas
4. Desalquilación	Desalquilasas Oxidasas	
5. Hidratación	Hidratasas	Epóxidohidrolasas
6. Isomerías		

Tomado de Repetto y Repetto, 2009

Las biotransformaciones más importantes que sufren los tóxicos son oxidaciones de la molécula, que van siempre emparejadas con reducciones de otras moléculas que son receptoras de electrones, en lo que se conoce como **reacciones de oxidación- reducción**.

MODULO 5. Biotransformaciones de los xenobióticos

Tabla 2. Características de las enzimas de los procesos oxidativos

a. Deshidrogenasas:	no microsómicas
b. Oxidasas:	microsómicas y mitocondriales
1. Oxigenasas	
• Monooxigenasas (MFO):	microsómicas
• Con Fe	
- Con grupo hemo:	cit P- 450 NADPH-óxido-reductasa
- Sin grupo hemo.	
• Sin Fe	
• Metaloproteínas, con Cu, Se, Mn, etc.	
• Flavoproteínas: flavinooxidasas	
c.2. Dioxigenasas: MAO, DAO:	no microsómicas; mitocondriales y citosólicas
d. Ciclooxygenasas (COX):	microsómicas
Actúan sin participación directa del oxígeno	
e. DT-diaforasa=NAD(P)H Quinona-óxido-reductasa (NQOR)	

Tomado de Repetto y Repetto, 2009

El tipo de enzima de mayor actividad e interés en Toxicología es el conocido de antiguo como *citocromo P-450*, actualmente denominado CYP que, a causa de ser sintetizado por numerosos genes y, además, por la participación de los polimorfismos genéticos, constituye una familia de más de cien variedades o *isoformas*, de las que se exponen las principales en la Tabla 5.3, y cuya lista puede consultarse en la web:

<http://drnelson.utmem.edu/cytochromeP450.htm>

Tabla 3. Principales isoenzimas del citocromo P 450 en humanos

Isoenzima	Ejemplo de sustrato	Toxifica	Destoxica
CYP 1A1	Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)	Benzopireno	Cafeína
CYP 1A2	Aminas aromáticas, cafeína, fenacetina, warfarina, aflatoxina	2-aminofluoreno	Cafeína
CYP 2A6	Nitrosaminas, cumarinas, aflatoxina	Nitrosodietilamina	Cafeína
CYP 2B6	Nicotina, ciclofosfamida	6-aminocrisina	Nicotina
CYP 2C8	Retinoides		
CYP 2C9	Diclofenac, ibuprofen, fenitoína, tolbutamida		
CYP 2C19	Mefenitoína, omeprazol		
CYP 2D6	Debrisoquina, dexametorfán, propranolol		
CYP 2E1	Benceno, dimetilnitrosamina, etanol	Acetaminofeno	Etanol
CYP 3A4	Acetaminofeno, aflatoxina, hormonas esteroideas	Aflatoxina B	Eritromicina
		Estatinas	
		Antidepresivos ISRS	

Tomado de Repetto y Repetto, 2009

Otros ejemplos de biotransformaciones de interés toxicológico pueden verse en la Tabla 4.

Tabla 4. Algunos ejemplos de biotransformaciones

Oxidación :

Microsómica:

Anfetamina	a	Fenilpropanona
Clorpromazina	a	Sulfóxido
Fenacetina	a	N-acetil-p-aminofenol
Fenobarbital	a	p-hidroxifenilbarbital

No microsómica:

Etanol	a	Aldehído y ácido acético
Mezcalina	a	Ácido fenilacético

Reducción:

Nitrobenzeno	a	Fenilhidroxilamina y Anilina
Sulfamildiaminoazobenceno	a	Sulfanilamida

Hidrólisis:

Cocaína	a	Benzoilecgonina y Ecgonina
Heroína	a	Monoacetilmorfina y Morfina

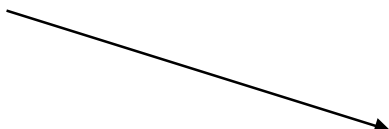
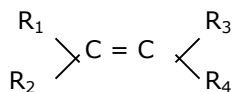
Conjugación:

Ácido benzoico	a	Benzoilglucuronato
Ácido benzoico + glicocola	a	Acido hipúrico
Fenol	a	Fenilglucuronato
Fenol	a	Fenilsulfato
Histamina	a	Metilhistamina y Ácido metilimidazolacético
Sulfanilamida	a	Acetil-sulfanilamida

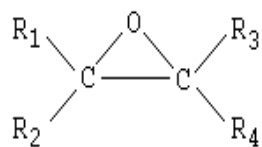
Tomado de Repetto y Repetto, 2009

EPÓXIDOS. FORMACIÓN y TOXICIDAD

Los metabolitos más reactivos producidos en los procesos oxidativos de Fase I son los epóxidos, estructuras químicas constituidas por heterociclos triangulares, en los que el heteroátomo es el oxígeno, y se forman fácilmente cuando el compuesto que se oxida posee un doble enlace insaturado, es decir, en cuya molécula hay dos átomos de carbono unidos a dos restos moleculares (R_x) y, por tanto, tienen escasa proporción de átomos de hidrógeno.



Esquema 3. Formación de epóxidos



Compuesto epóxido

Los dos átomos de carbono del anillo son centros muy electrofílicos, que reaccionan fácilmente con moléculas ricas en electrones, como, por ejemplo, las bases del ADN. Los cuatro sustituyentes en los carbonos modulan la reactividad del epóxido, ya que cuando aquellos son diferentes (sustituciones asimétricas), aumenta la reactividad de uno de los centros electrofílicos; por el contrario, la simetría tiene un efecto estabilizante.

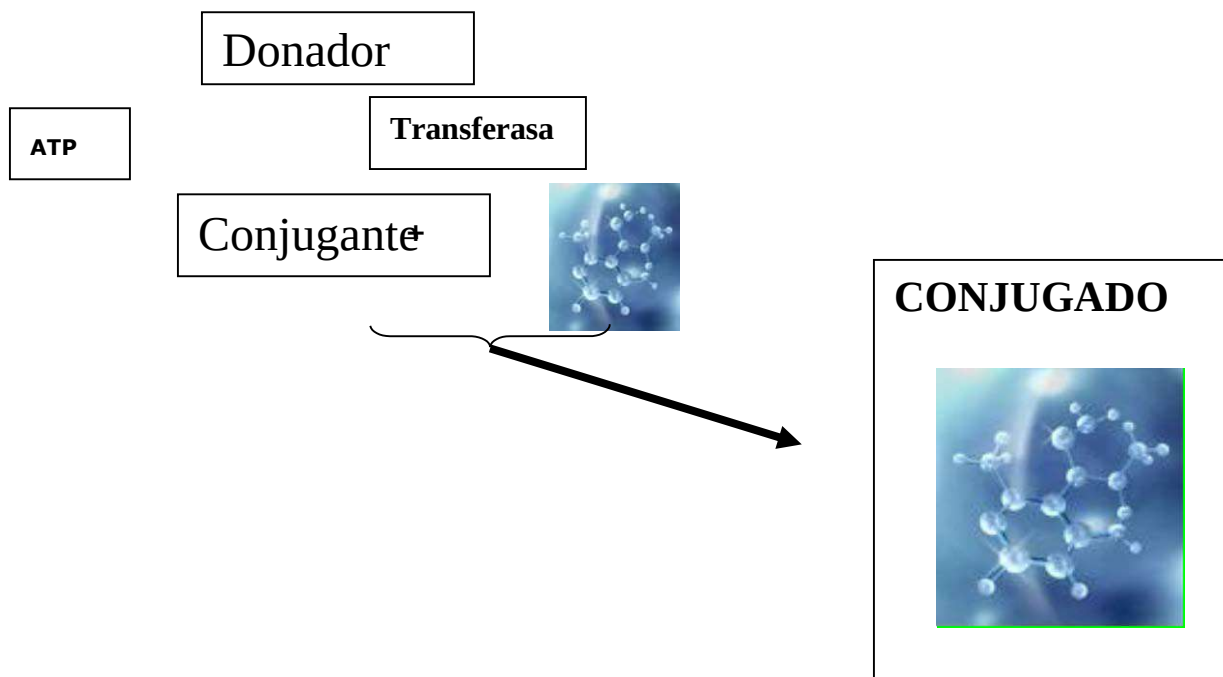
El anillo triangular se rompe por las enzimas epoxidohidrolasas (EH), especializadas en su hidrólisis, originando dioles que carecen de la reactividad de los epóxidos, aunque forman fácilmente conjugados. Sin embargo, algunos dioles producidos en la biotransformación de los hidrocarburos aromáticos policíclicos son de nuevo oxidados a epóxido, aunque en diferente posición y resultan potentes cancerígenos. Sobre todo ello se insistirá en el **Módulo 6. Mecanismos de Toxicidad**.

CARACTERÍSTICAS DE LA FASE II

Se denomina también de Segundo Paso, por estimarse que es el que experimentan los xenobióticos que sufrieron un Primer Paso de biotransformación; pero esto no es imprescindible, ya que pueden experimentar reacciones de Fase II las sustancias que poseen grupos polares en su molécula. También debe tenerse en cuenta que cada xenobiótico puede generar varios metabolitos polares que, a su vez, siguen distintas reacciones de Fase II

Como ya se dijo, las reacciones de Fase II consisten en reacciones de adición o conjugación, en las que grupos reactivos del xenobiótico o sus metabolitos, del tipo de funciones amino, oxidrilo, carbonilo, carboxilo, epóxido, halogenuro, etc. se unen a moléculas endógenas, proporcionadas por el propio organismo; el nuevo compuesto, que se denomina *conjugado*, suele ser más hidrosoluble (y excretable por la orina), y se enlaza fácilmente a las proteínas transportadoras y se excreta por la bilis.

La reacción de conjugación no es sencilla, ya que además de los dos componentes citados (sustancia con grupo polar y el agente conjugante), se precisa una enzima *transferasa* capaz de separar el agente de un compuesto *donador*. Pero la reacción de conjugación requiere también un aporte de energía, lo que exige que el compuesto polar o el agente conjugante haya sido *activado*, generalmente con consumo de ATP (véase Tabla 5.5, y en la Tabla 5.6, los principales agentes de conjugación).



Esquema 4. Formación de conjugados

MODULO 5. Biotransformaciones de los xenobióticos

Tabla 5. BIOTRANSFORMACIONES en la FASE II
REQUERIMIENTOS PARA LAS CONJUGACIONES Y ALQUILACIONES

Elemento	Procedencia
Metabolito polar	Fase I
Agente conjugante	Un donador
ATP	Fosforilación oxidativa
Enzimas transferasas	

Tomado de Repetto y Repetto, 2009

Tabla 6. Principales reacciones de conjugación

Reacción	Agente conjugante	Enzima transferasa
Acetilación	Acetilo	Acetiltransferasa
Glucuronación	Glucuronato	Glucuroniltransferasa
Sulfatación	Sulfato	Sulfotransferasa y Sulfurilasa
Metilación	Metilo	N-metiltransferasa Catecol-O-metiltransferasa S-metiltransferasa
Mercaptoderivación	Glutatión	Glutatióntransferasa
Esterificación	Aminoácidos: Cisteína Glicina	

CARACTERÍSTICAS DE LA FASE III

Esta Fase III, generalmente poco considerada por muchos autores, es de menor importancia cuantitativa que las Fases precedentes, ya que consiste en reacciones con cada vez menos cantidad de producto, pues la cantidad aportada por la dosis inicial se ha ido reduciendo con los sucesivos procesos anteriores. Se incluyen en la Fase III todas aquellas reacciones que se producen a partir de los conjugados originados en la Fase II, y que de nuevo liberan al producto originalmente absorbido o a sus metabolitos formados en la Fase I. Cuando los productos ahora liberados pasan a la sangre y son distribuidos por el organismo, pueden ejercer de nuevo su efecto tóxico, aunque con menor intensidad a consecuencia de su menor concentración.

Las más importantes reacciones de esta fase se desarrollan en el intestino, merced a las enzimas de las bacterias que en él habitan.

En la **Figura 1** se expone un ejemplo de la complejidad que puede alcanzar la biotransformación de un xenobiótico.

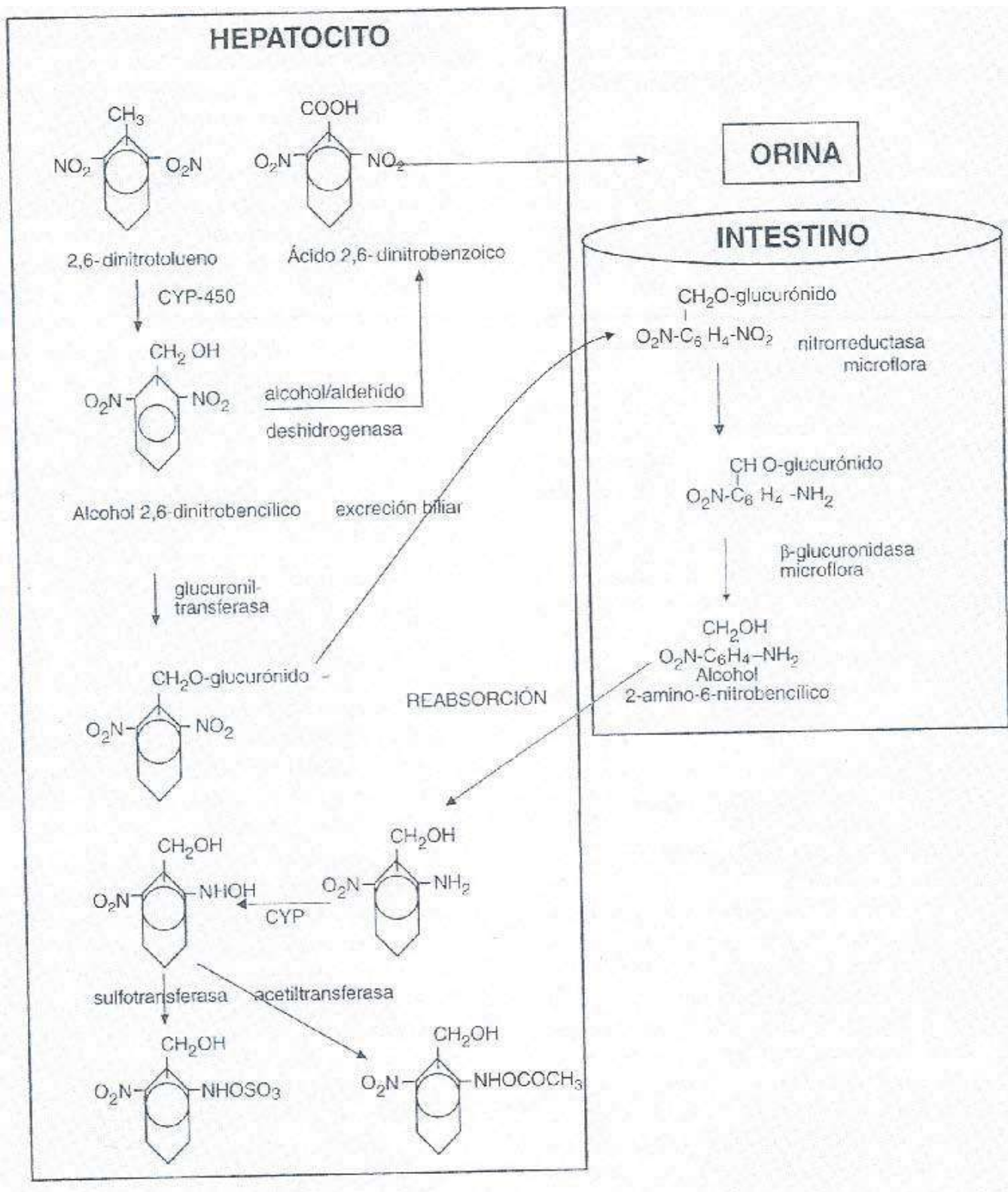


Fig. 1. Ejemplo de las complejas biotransformaciones que un tóxico (el 2,6-dinitrotolueno) puede experimentar en hígado e intestino a lo largo de las distintas Fases.

BIOTRANSFORMACIONES POSTMORTE

A partir del momento de la muerte, se inicia una serie de modificaciones físicas, químicas, bioquímicas, biológicas y anatómicas que afectan también a los xenobióticos que estuviesen presentes en el cuerpo. Todos estos cambios y procesos, que incluyen autólisis, fermentación y putrefacción, dependen grandemente de las condiciones del sujeto y de las ambientales.

El fenómeno más precoz de los procesos destructivos del cadáver es la *autólisis*, que consiste en la ruptura de células y tejidos por enzimas lisosómicas liberadas de las propia células, así como por la acción de productos que se forman en las nuevas condiciones celulares; finalmente, la *putrefacción* es el proceso de destrucción de la materia orgánica corporal.

Estos cambios y procesos

dependen grandemente de las condiciones del sujeto y de las ambientales,
e incluyen:

1. *Autólisis*

- *Fermentación* y
- *Putrefacción o fermentación putrefactiva*

Autólisis:

- Es el más precoz de los procesos destructivos.
 - * Ruptura de células y tejidos por enzimas lisosómicas (de las propia células)



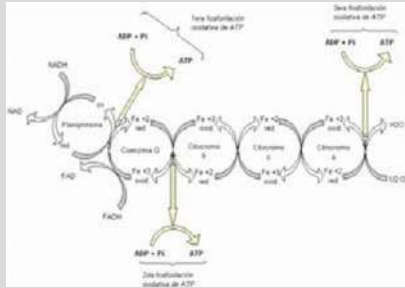
- * en las nuevas condiciones celulares se forman productos que modifican esas condiciones

En los cadáveres humanos o animales podemos considerar:

- Cambios térmicos: la temperatura de un cadáver humano suele equilibrarse con la ambiental en unas 24 horas.
- Deshidratación rápida, dependiente de la humedad del ambiente.
- Defecto tisular de oxígeno, en primer lugar por interrumpirse la circulación sanguínea, y en segundo por consumirse el oxígeno disponible como consecuencia de los procesos aerobios que se inician, y que serán seguidos de otros anaerobios.

Fermentación:

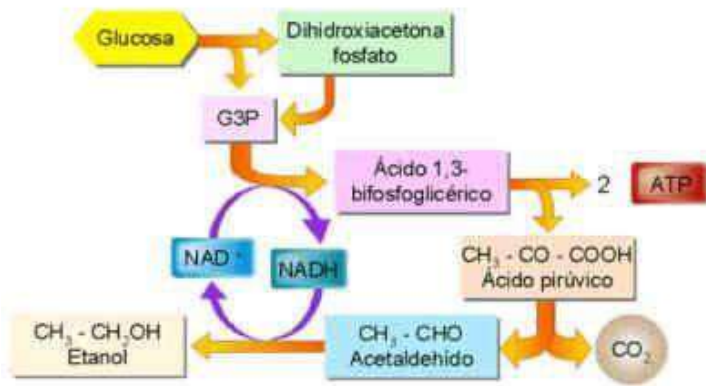
- oxidación incompleta en ausencia de oxígeno y sin participación de la cadena respiratoria;



intervienen aceptores de electrones distintos del O₂ reducen a

= compuestos orgánicos que se

alcoholes, acetaldehído, piruvato, etc.



En presencia de oxígeno hay fermentación oxidativa, como la transformación de etanol en ácido acético; en situación anaeróbica se produce la *fermentación*, proceso catabólico de oxidación incompleta en ausencia de oxígeno y sin participación de la cadena respiratoria, por lo que han de intervenir receptores de electrones distintos del O₂, como son compuestos orgánicos que se reducen a alcoholes, acetaldehído, piruvato, etc.

Cuando el sustrato reductor son proteínas el proceso se denomina *fermentación putrefactiva o putrefacción*, que puede ser catalizada por enzimas, bacterias, hongos e insectos; en una fase inicial aerobia, hasta que se consume el oxígeno tisular.

Putrefacción o fermentación putrefactiva

● el sustrato reductor es una **proteína**.

● En condiciones aerobias: $C_xH_yO_zN_2S + O_2 \rightarrow CO_2 + H_2O + NH_4^+ + SO_4^{=}$

● En ausencia de oxígeno:

$C_xH_yO_zN_2S + H_2O \xrightarrow{\text{bacterias}} CO_2 + CH_4 + NH_4^+ + H_2S$

Lleva a la destrucción de la materia proteica corporal

La putrefacción es catalizada por

● enzimas,

a. bacterias en una fase inicial aerobia, hasta

b. hongos que se consume el oxígeno tisular

• Insectos

1. ● Las bacterias del tracto gastrointestinal (al aumentar la permeabilidad de las paredes de este a causa de la histolisis, penetran en los vasos sanguíneos y linfáticos y se difunden por todo el cuerpo)



Las bacterias presentes en el tracto gastrointestinal, al aumentar la permeabilidad de las paredes de este a causa de la histolisis, penetran en los vasos sanguíneos y linfáticos y se difunden por todo el cuerpo; inicialmente son *Proteus vulgaris*, *Coli putrificus*, *Liquefaciens marnus*, *Vibrión colericus*, etc., y posteriormente, en condiciones anaerobias, los clostridios *welchii*, *putridus*, *gracilis*, *magnus*, etc., productores de gases (sulfhídrico y mercaptanos o tialcoholes), y hongos como *Mucor*, *Penicillium*, *Aspergillus*, etc. Hay factores acelerantes del proceso, como son humedad, temperatura, infecciones previas del sujeto, etc., y factores retardadores, como el uso previo de antibióticos, sequedad ambiental (enterramiento en terreno desértico), etc.

Principales microorganismos que participan

1º.- Fase aerobia

* *Mucor*, **Pseudomonas sp*
 **Coli putrificus*
 **Liquefaciens marnus*,
 **Vibrio colericus*, etc.

y hongos como •*Proteus vulgaris*,
 * *Penicillium*,,
 * *Aspergillus*
 etc.

2º.- Fase anaerobia

C. *clostridios welchii*,
 D. *putridus*,
 E. *gracilis*,
 * *magnus*, etc.,

productores de gases (sulfhídrico y mercaptanos o tialcoholes, carbónico, amoníaco, cianhídrico, etc.),

y

De esta forma se llega a:

d.- Consumo o descomposición de los componentes orgánicos. Es realizado primeramente por las enzimas propias del organismo, y después por las de bacterias y hongos contaminantes. Cabe distinguir :

d.1.- Biotransformación de los hidratos de carbono, que experimentan glicolisis conducente a los ácidos pirúvico, láctico, acético y carbónico, y agua y a varios alcoholes como etílico, metílico, n-propílico, iso-propílico, n-butanol, sec-butanol, etc., en lo que se denomina "neoformación de alcoholes"; precisamente, la presencia de estos alcoholes sirve en toxicología forense para distinguir si el etanol encontrado en sangre procede de ingestión o de neoformación putrefactiva; también se produce metano. Como consecuencia, los tejidos y fluidos adquieren pH ácido.

d.2.- Biotransformaciones de las grasas, que son descompuestas por lipasas y esterases a glicerina y ácidos grasos; los ácidos grasos superiores se saponifican con los iones alcalinos y alcalinotérreos presentes, constituyendo la llamada *adipocira* o *jabón cadavérico*.

d.3.- Biotransformación de las proteínas mediante proteólisis por acción de las enzimas proteinasas, con liberación de los aminoácidos constituyentes; éstos son seguidamente descarboxilados para dar las llamadas aminas de la putrefacción o *ptomaínas*, como histamina, tiramina, triptamina, cadaverina, putrescina, etc. (véase Tabla 5.6) que, a su vez, son destruidas hasta amoníaco, carbónico y agua. Tanto las aminas como el amoníaco cambian el pH del medio de ácido a alcalino.

Desde Clauson y Young (1919), Emerson y colaboradores (1919) y Patty (1921) se sabe que la putrefacción anaerobia de las proteínas libera ácido cianhídrico, aunque en pequeña proporción.

Fase final

*** d.1.- Biotransformación de los hidratos de carbono (glicolisis), con formación de:**

agua

gases: metano,

ácidos: pirúvico, láctico, acético y carbónico,

alcoholes: etílico, metílico, n-propílico, iso-propílico,
n-butanol, sec-butanol, etc.:

= **neoformación de alcoholes.**

●Como consecuencia, los tejidos y fluidos adquieren

ácido

pH

●d.2.- Biotransformaciones de las grasas, hidrólisis por lipasas y esterasas a:

15. glicerina y ácidos grasos;

Los ácidos grasos superiores se saponifican con los iones alcalinos y alcalinotérreos presentes, constituyendo la llamada

adipocira o jabón cadavérico

Por su pH, enlentece la putrefacción

●d.3.- Proteolisis de las proteínas por acción las enzimas proteinasas:

- liberación de los aminoácidos constituyentes;

●estos son seguidamente descarboxilados a las

aminas de la putrefacción o *ptomaínas* :

histamina, tiramina, triptamina, cadaverina, putrescina, etc. que son destruidas hasta

amoníaco, ácido carbónico y agua

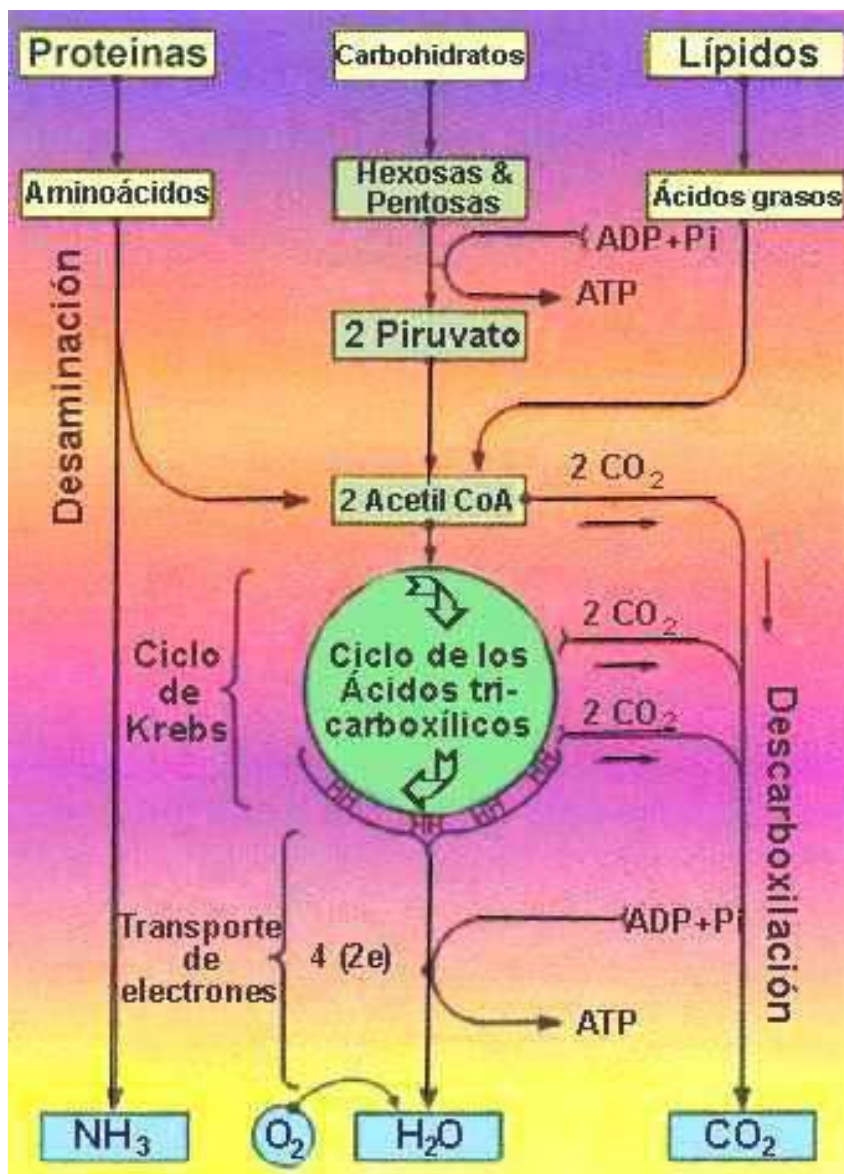
que cambian el **pH** del medio de ácido a **alcalino**

*** liberación de ácido cianhídrico**

Tabla 6. Bases putrefactivas (Ptomaínas)

Ptomaina	Fórmula	Enzima	Microorganismo	Aparición a 20°C
Agmatina	$\begin{matrix} \text{H}_2\text{N} \\ \text{H}_2\text{N} \end{matrix} > \text{C}(\text{NH}) - \text{C}(\text{CH}_2)_4 - \text{NH}_2$	Arginina descarboxilasa	<i>Clostridium propionicum</i>	2.ª semana
β-alanina	$\text{HOOC} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	Aspartato descarboxilasa	<i>E. coli</i> , <i>P. subtilis</i>	1.ª semana
Ac. γ-aminobutírico	$\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_3 - \text{NH}_2$	Glutamato descarboxilasa	<i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i>	1.ª semana
Ac. β-aminoisobutírico	$\text{HOOC} - \text{CH} - (\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$			
Etanolamina	$\text{HO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	Serina descarboxilasa	<i>E. coli</i>	2.ª semana
Etilamina	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	Alanina descarboxilasa		
	$\text{HC} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ HC N CH	Histidina descarboxilasa	<i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i>	4.ª semana
Histamina				
Isoamilamina	$(\text{CH}_3)_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	Leucina descarboxilasa	<i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i>	
Isobutilamina	$(\text{CH}_3)_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	Valina descarboxilasa	<i>P. vulgaris</i>	
Metilamina	$\text{CH}_3 - \text{NH}_2$	Glicina descarboxilasa	<i>P. vulgaris</i>	
β-metilbutilamina	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH} - (\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	Isoleucina descarboxilasa	<i>P. vulgaris</i>	
Pentametilen-diamina (Cadaverina)	$\text{H}_2\text{N} - (\text{CH}_2)_5 - \text{NH}_2$	Lisina descarboxilasa	<i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. cadaveris</i>	3.ª semana
Feniletilamina	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	Tirosina descarboxilasa	<i>E. coli</i> , <i>S. faecali</i>	3.ª semana
Tetrametilen-diamina (Putrescina)	$\text{H}_2\text{N} - (\text{CH}_2)_4 - \text{NH}_2$	Ornitina descarboxilasa	<i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>B. subtilis</i>	4.ª semana
Triptamina	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ NH	Tripófano descarboxilasa	<i>P. vulgaris</i>	
Tiramina	$\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$	Tirosina descarboxilasa	<i>E. coli</i> , <i>S. faecalis</i>	2.ª semana

Globalmente:



Como consecuencia de la liberación de enzimas tisulares y de los cambios de pH comentados, algunos de los compuestos xenobióticos que estuviesen presentes en el cuerpo del sujeto experimentan también cambios en su estructura química, lo que puede alterar grandemente los resultados de los análisis toxicológicos, aunque otros permanecen inalterados; ya el químico toxicólogo alemán C.R. Fresenius (1818-1897) había notado que el alcaloide estricnina resistía la putrefacción hasta once años, mientras que la morfina desaparece rápidamente de los tejidos. Otros muchos investigadores se han ocupado de la estabilidad de tóxicos y medicamentos en cadáveres, pues de este conocimiento depende la correcta interpretación de los análisis toxicológicos, así Steves *et al* (1984), Luna *et al*. (1989), McKinney *et al*. (1995), Moriya y Hashimoto (1996, 1999), Drummer y Gerostamoulos (2002), Skopp (2004), etc., llegan a la conclusión de que los cambios autolíticos, fermentativos y putrefactivos, incluso en tejidos conservados en frigorífico, limitan la utilidad de las muestras al haber tanto degradación como neoformación de productos. [Por ejemplo, los últimos autores citados] Así, demuestran que la síntesis de etilcoína (por condensación de cocaína y etanol) continúa una hora después de la muerte, y que la hidrólisis de cocaína y del plaguicida diclorvos persiste al menos durante 48 horas, aunque con intensidad decreciente.

Los conocimientos actuales, que han sido revisados por Torres y Escobar (2006), pueden resumirse, desde el punto de vista molecular, como sigue:

1.- Son muy lábiles, con poca resistencia a la putrefacción los compuestos con:

MODULO 5. Biotransformaciones de los xenobióticos

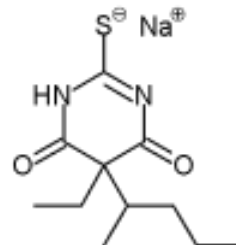
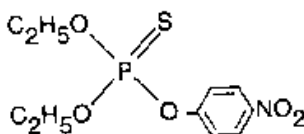
1.1.- Átomo de oxígeno unido a nitrógeno (como en la nitrobenzodiazepina, que es convertida en su 7-aminoderivado por las aminorreductasas).

NO



1.2.- Átomo de azufre unido a carbono (tiopental)

o a fósforo (organofosforados).



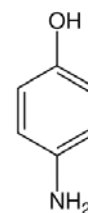
Por el contrario, el ion cianuro se convierte en tiocianato. $\text{CN}^- \rightarrow \text{SCN}^-$

1.3.- Anillos heterocíclicos, como:

1.3.1.- Anillos con oxígeno o azufre, o ambos en el mismo, como en clorpromazina o tioridazina



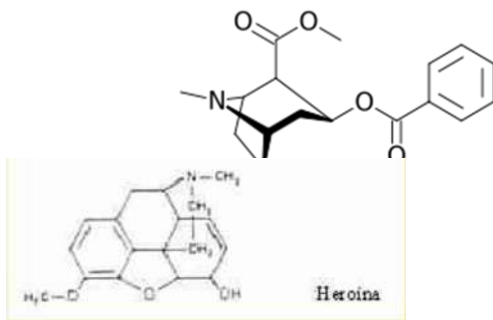
1.4.- Presencia de grupos OH y NH₂ en un mismo anillo (aminofenol)



En definitiva,

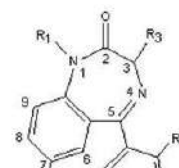
cocaína,

heroína,



algunos antidepresivos, antipsicóticos y benzodiazepinas

presentan menor estabilidad en muestras postmorte que las tomadas a vivos.



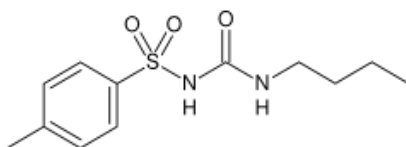
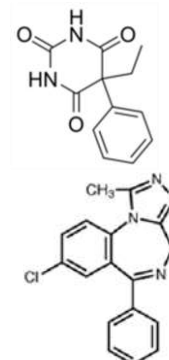
MODULO 5. Biotransformaciones de los xenobióticos

2.- Son bastante estables compuestos con:

2.1.- Átomos de oxígeno y nitrógeno unidos a carbonos (fenobarbital)

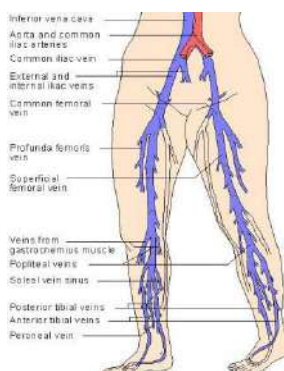
2.2.- Grupos N-H ó N-C (amitriptamina, imipramina, clordiazepóxido, alprazolam)

2.3.- Grupos S-O (sulfamidas, tolbutamida, clorpropamida, etc.)

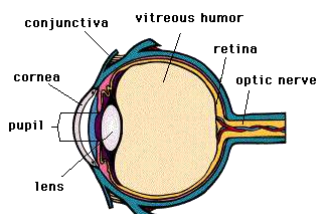


APLICACIÓN FORENSE

Como hemos visto, las biotransformaciones postmorte se desarrollan en la sangre y en todos los órganos, dependiendo de la facilidad de acceso de los microorganismos. Por esta razón, en Toxicología Forense se recomienda tomar como muestra analítica sangre de la vena femoral (en la pierna, cerca de la ingle)



y se está utilizando cada vez más el humor vítreo



dado que, además de estar protegido por la estructura ósea del cráneo, que rodea al globo ocular, su irrigación es escasa lo que le defiende de infecciones por vía hemática y también, como carece de glucosa, no permite neoformación de alcohol por fermentación.

Nivel 3. Para Saber Más.

BIBLIOGRAFÍA

Autor: Manuel Repetto
Profesor Honorario. Facultad de Ciencias. Universidad de Sevilla
Ex-Director del Instituto Nacional de Toxicología en Sevilla
Profesor Titular de Toxicología, jubilado. Universidad de Sevilla

Hawkins DR *Biotransformations*. vols.1-5 Cambridge: Royal Soc. of Chemistry, 1988-1993.

Patty AF. *The production of hydrocyanic acid by bacillus pyocyaneus*. J. of Inf. Dis., 29, 73-77, 1921.

Plant T. *Molecular Toxicology*. London. BIOS Scientific Publishers, 2003.

Repetto M., Repetto G. *Toxicología Fundamental*. Madrid. Díaz de Santos. 2009.

Timbrell JA. Biotransformations of xenobiotics. En: Ballantyne et al. (eds) *General and applied toxicology*. Basingstoke. Macmillan Press, 1994.

Torres E, Escobar P. Estabilidad de algunos fármacos en hígado humano a diferentes períodos de putrefacción. 2º *Congreso Sudamericano: The International Ass. of Forensic Toxicologists*. Santiago. Chile. 2006.

- 1.- ¿En qué se diferencia el anabolismo del catabolismo?
- 2.- Desde el punto de vista toxicológico, la biotransformación o metabolismo de un xenobiótico ¿origina productos mejor eliminables y menos tóxicos?
- 3.- Las transformaciones de los xenobióticos ¿se producen siempre con intervención de enzimas ?
- 4.- Las enzimas ¿existen solo en determinados órganos?
- 5.- Para realizar su función, una molécula de enzima ¿ataca simultáneamente a varias moléculas de sustrato ?
- 6.- ¿Porqué se llama catalizadores a las enzimas?
- 7.- Lo que se expone en la pregunta 7 ¿es siempre verdad?
- 8.- ¿Cuáles son los conjugados más frecuentes?
- 9.- ¿ Cuándo, un conjugado que está en el intestino, puede volver a la sangre, ser redistribuido y ejercer nuevamente su efecto, aunque con menor intensidad por hallarse en menor concentración ?
- 10.- ¿Pueden originarse en el cadáver nuevos tóxicos, que no estaban en el vivo?
- 11.- ¿La presencia de alcohol etílico en un cadáver, según lo dicho en 10, supone que no tenga interés en toxicología forense?
- 12.- ¿Todos los xenobióticos presentes en un individuo tienen la misma resistencia a la putrefacción del cadáver?

RESPUESTAS:

- 1.- ¿En qué se diferencia el anabolismo del catabolismo?

R: en el anabolismo se producen moléculas más complejas a partir de otras simples, con consumo de energía; por el contrario, en el catabolismo se libera energía y moléculas más pequeñas.

- 2.- Desde el punto de vista toxicológico, la biotransformación o metabolismo de un xenobiótico ¿origina productos mejor eliminables y menos tóxicos?

R: No siempre. muchas veces el producto es más reactivo y se une y lesiona a estructuras orgánicas.

- 3.- Las transformaciones de los xenobióticos ¿se producen siempre con intervención de enzimas ?

R: No; por ejemplo: el gas fosgeno se hidroliza con la humedad del pulmón y libera cloro y monóxido de carbono. Y la heroína, solo con la humedad ambiental o de la sangre, pasa de diacetilmorfina a 6-monoacetilmorfina, por liberación de un grupo acetilo.

- 4.- Las enzimas ¿existen solo en determinados órganos?

R: No; están distribuidas por todo el cuerpo pero alcanzan mayor proporción y actividad en unos órganos que en otros. Incluso dentro de un órgano hay zonas con mayor actividad de unas enzimas que en otros lugares del mismo órgano.

5.- Para realizar su función, una molécula de enzima ¿ataca simultáneamente a varias

moléculas de sustrato ? R: No; las reacciones requieren una molécula de enzima por cada molécula de sustrato.

6.- ¿Porqué se llama catalizadores a las enzimas?

R: Porque, tras la acción, la enzima se libera del producto y está disponible para volver a actuar con otra molécula de sustrato.

7.- Lo que se expone en la pregunta 7 ¿es siempre verdad?

R: NO, porque a veces, como ocurre con los compuestos organofosforados, el tóxico se une, conforme pasa el tiempo, fuerte e irreversiblemente a la enzima (lo que se llama *envejecimiento de la unión*) y queda inutilizada.

8.- ¿Cuáles son los conjugados más frecuentes?

R: Los formados con los grupos acetilo, sulfato, glutatión y glucuronato.

9.- ¿ Cuándo, un conjugado que está en el intestino, puede volver a la sangre, ser redistribuido y ejercer nuevamente su efecto, aunque con menor intensidad por hallarse en menor concentración ?

R: Cuando las enzimas de microorganismos presentes en el intestino liberan al conjugado del agente conjugante, y el tóxico queda libre.

10.- ¿Pueden originarse en el cadáver nuevos tóxicos, que no estaban en el vivo?

R: Si; por ejemplo, alcoholes como etílico, propílico, butílico, etc., o ácido cianhídrico que puede pasar a sulfocianato, etc.

11.- ¿La presencia de alcohol etílico en un cadáver, según lo dicho en 10, supone que no tenga interés en toxicología forense?

R: No; La cantidad de etanol neoformado nunca es muy grande (es decir que si la alcoholemia es alta puede admitirse que el individuo bebió); además, como la neoformación incluye a otros alcoholes, si estos no aparecen o lo hacen en pequeña proporción puede estimarse que el etanol fue absorbido.

12.- ¿Todos los xenobióticos presentes en un individuo tienen la misma resistencia a la putrefacción del cadáver?

R: No; por ejemplo, antidepresivos, morfina y cocaína tienen poca persistencia, mientras que estricnina, compuestos metálicos, fenobarbital, etc. pueden encontrarse mucho tiempo después de la muerte.

TOXICOLOGIA DE PLAGUICIDAS:

UNIDAD I

ASPECTOS GENERALES SOBRE LOS PLAGUICIDAS Y SU EFECTO SOBRE EL HOMBRE Y EL AMBIENTE

CONTENIDOS

- Concepto
- Clasificación
- Producción y Comercialización
- Grupos de Exposición
- Efectos en la Salud

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCION
II.	ASPECTOS GENERALES
A.	¿QUE SON LOS PLAGUICIDAS
B.	CLASIFICACION DE LOS PLAGUICIDAS
1.	Según organismo que interesa controlar
2.	Según grupo químico
3.	Según grado de toxicidad
C.	USO DE LOS PLAGUICIDAS
1.	Agrícola
2.	Pecuario
3.	Salud Pública
4.	Doméstico
D.	PRODUCCION Y COMERCIALIZACION DE PLAGUICIDAS
E.	POBLACION EXPUESTA Y GRADO DE EXPOSICION
1.	Trabajadores
2.	Población general
III.	EFFECTO DE LOS PLAGUICIDAS EN EL HOMBRE Y EL AMBIENTE
A.	EFFECTO DE LOS PLAGUICIDAS EN LA SALUD
1.	Efectos agudos
2.	Intoxicaciones en trabajadores menores de edad
3.	Efectos a largo plazo
4.	Hallazgos en los sistemas de vigilancia
B.	PLAGUICIDAS Y ALIMENTOS

1. Contaminación de alimentos
2. Riesgos de contaminación de alimentos para niños
3. Rechazo de alimentos de exportación
4. Plaguicidas y nutrición

C. CONTAMINACION AMBIENTAL

1. Impacto ambiental
2. Experiencias de los países
3. Resistencia de plagas

IV. EJERCICIOS Y ACTIVIDADES

V. BIBLIOGRAFIA

VI. AUTOEVALUACION

VII. GLOSARIO GENERAL DEL CURSO

VII. DIRECCIONES DE INTERNET DONDE SE PUEDE CONSEGUIR INFORMACION SOBRE
PLAGUICIDAS

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Al concluir esta unidad, se espera que usted esté en capacidad de:

- ☐ Elaborar una definición del concepto de plaguicidas, tomando en cuenta los principios activos.
- ☐ Clasificar los principales grupos de plaguicidas, según taxonomías estudiadas.
- ☐ Identificar los principales usos de los plaguicidas.
- ☐ Describir las características básicas del proceso de producción y comercialización de plaguicidas.
- ☐ Identificar los grupos de población que se exponen a los plaguicidas, así como el grado de exposición.
- ☐ Analizar los efectos de los plaguicidas sobre la salud humana.
- ☐ Reconocer los principales problemas de contaminación ocasionados en los alimentos por el uso de plaguicidas.
- ☐ Distinguir los principales problemas que en el ambiente han causado los plaguicidas.

I. INTRODUCCION

Al iniciar el estudio del curso sobre intoxicaciones por plaguicidas, es importante que usted maneje con precisión las definiciones, conceptos y terminología básica, que se le presentarán de manera secuencial a medida que avance en la materia. Esta primera unidad contiene los aspectos generales sobre plaguicidas, el manejo adecuado de estos conceptos, le facilitará la comprensión de las unidades siguientes.

II. ASPECTOS GENERALESII. ASPECTOS GENERALESII. ASPECTOS GENERALESII. ASPECTOS GENERALESII. ASPECTOS GENERALES

A. ¿QUE SON LOS PLAGUICIDAS?A. ¿QUE SON LOS PLAGUICIDAS?A. ¿QUE SON LOS PLAGUICIDAS?A. ¿QUE SON LOS PLAGUICIDAS?

Un plaguicida es cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera o alimentos para animales, también aquellos que pueden administrarse a los animales para combatir insectos arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos.

El término plaguicidas incluye también los siguientes tipos de sustancias:

- Sustancias **reguladoras** del crecimiento de las plantas.
- **Defoliantes**
- **Desecantes**
- Agentes para **reducir la densidad de la fruta**
- Agentes para **evitar la caída prematura de la fruta** y
- Sustancias aplicadas a los cultivos antes o después de la cosecha, para **proteger el producto contra el deterioro**, durante el almacenamiento y transporte (1).

Las preparaciones de plaguicidas incluyen, además del principio activo:

- Sustancias **transportadoras (vehículos)**, usualmente diluyentes, como agua y derivados del petróleo.
- **Aditivos** que modifican las propiedades del líquido, otorgándoles otras características como absorción, retención y adhesión. Hay que tener en cuenta las consecuencias de estas sustancias, que constituyen de por sí gran parte del producto comercial y sus efectos adversos que a veces exceden el de los ingredientes activos. Por ejemplo, el tetracloruro de carbono y el cloroformo, potentes agentes tóxicos hepáticos y del sistema nervioso central, pueden emplearse como ingredientes "inertes" sin ser mencionados en las etiquetas.
- Otras sustancias que puedan tener efectos adversos y que están también presentes en los plaguicidas son las **impurezas**, como por ejemplo las dioxinas (TCDD) presentes en algunos herbicidas clorofenoxi, la etilen-tiourea en fungicidas bis-ditiocarbámicos y el isomaltión en el malatión.

B. CLASIFICACION DE LOS PLAGUICIDAS B. CLASIFICACION DE LOS PLAGUICIDASB. CLASIFICACION DE LOS PLAGUICIDAS

Es importante que usted conozca las tres formas de clasificar los plaguicidas, que son:

Según el tipo de organismo que se desee controlar.

Según el grupo químico.

Según la toxicidad aguda.

1. **Clasificación de los plaguicidas según el organismo . Clasificación de los plaguicidas según el organismo que interesa controlar**

TIPO DE PLAGUICIDA	ORGANISMO QUE INTERESA CONTROLAR
Insecticida: Larvicida Formicida Pulguicida Piojicida Aficida	Larvas de insectos Hormigas Pulgas Piojos Pulgones
Acaricida: Garrapaticida	Garrapatas
Nematicida:	Nemátodos
Molusquicida:	Moluscos
Rodenticida:	Ratas
Avicida: Columbicida	Aves (palomas)
Bacteriostáticos y Bactericida:	Bacterias
Fungicida:	Hongos
Herbicida: Defoliante Arbusticida	Plantas indeseadas

2. Clasificación de los plaguicidas según el grupo químico.

- Bipiridilos
- Carbamatos
- Compuestos órgano-estánicos
- Compuestos organoclorados
- Compuestos organofosforados
- Compuestos organomercuriales
- Triazinas
- Derivados del ácido fenoxiacético
- Derivados del cloronitrofenol
- Piretroides y Piretrinas
- Tiocarbamatos
- Derivados Cumarínicos
- Otros

3. Clasificación según la toxicidad aguda.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado, - sujeta a actualizaciones periódicas, - una clasificación de plaguicidas **según el grado de peligrosidad**, entendiendo ésta como su capacidad de producir daño agudo a la salud cuando se dan una o múltiples exposiciones en un tiempo relativamente corto (2). La clasificación distingue entre:

- a. Formas de mayor y menor **riesgo** de cada producto,
- b. **Ingrediente** activo, y
- c. Formulaciones

Esta clasificación se basa en la **dosis letal mediana** (DL₅₀) aguda, por vía oral o dérmica de las ratas (Ver Cuadro 1).

CUADRO 1

CLASIFICACION DE PLAGUICIDAS SEGUN VIAS DE INGRESO Y TOXICIDAD AGUDA EXPRESADA EN DL₅₀ PARA LA RATA (mg/kg peso corporal)

CLASE	ORAL		DERMICA	
	SOLIDOS*	LIQUIDOS*	SOLIDOS*	LIQUIDOS*
Ia Extremadamente peligroso	5 ó menos	20 ó menos	10 ó menos	40 ó menos
Ib Altamente peligroso	5 - 50	20 – 200	10 - 100	40 - 400
II Moderadamente peligroso	50 - 500	200 – 2000	100 - 1000	400 - 4000
III Ligeramente peligroso	Más de 500	Más de 2000	Más de 1000	Más de 4000

* Estado físico del ingrediente o formulación que se clasifica.

Fuente: International Programme of Chemical Safety. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 1996-1997. Geneva: WHO/IPCS/96.3

Un plaguicida es ubicado en la clase más estricta cuando:

- Existen diferencias en los resultados de la toxicidad según vía de ingreso.
- Si el ingrediente activo produce daño irreversible a los órganos vitales, es altamente volátil, es acumulativo en su efecto, o en observaciones directas se encuentra que es especialmente peligroso o significativamente alergénico para el hombre.

En algunos casos especiales, como sucede con las preparaciones de aerosoles o fumigantes gaseosos o volátiles (acrilonitrilo, fosfinas, bromuro de metilo, etc.), los valores de DL₅₀ oral y dérmica no deben emplearse como base de clasificación, siendo necesario, por lo tanto, utilizar otros criterios tales como los niveles de concentración en el aire). En el Reino Unido se ha propuesto una clasificación basada en la inhalación del producto por las ratas, durante cuatro horas de exposición, de la concentración letal mediana (DL₅₀), para los plaguicidas que se presentan en forma de gas y de material particulado cuyo diámetro no exceda de 50 micras (µm) (3).

TOXIDAD DE LOS PLAGUICIDAS POR GRADO DE INHALACION

TOXICIDAD	CONCENTRACION (mg/l aire)
Muy Tóxico	≤ 0.5
Tóxico	> 0.5 a 2
Poco Tóxico	> 2 a 20

C. DIFERENTES USOS DE LOS PLAGUICIDAS

Los plaguicidas tienen diversos usos, en esta sección describiremos las características y particularidades de cada uno de ellos:

1. Uso en actividades agrícolas

Se estima que en la actualidad aproximadamente el **85%** de los plaguicidas empleados en el mundo se dedica al sector **agropecuario**. Los países desarrollados tienen pérdidas de cosechas en cifras que van desde el 10% hasta el 30%, mientras que en los países en vías de desarrollo las pérdidas alcanzan cifras entre el 40% y el 75% (4, 5, 6).

Los siguientes datos revelan cómo se distribuye el uso de los plaguicidas en los diferentes cultivos a nivel mundial.

CULTIVO	<u>PLAGUICIDA</u>
Algodón, arroz, frutas y hortalizas	Mayor uso de insecticidas
Cereales, soya y caña de azúcar	Demandan el 70% de los herbicidas
Arboles frutales, vid y hortalizas	Demandan el 50% de los fungicidas
Cereales de grano pequeño (trigo y cebada), maíz, arroz y algodón	El 50% de los productos fitosanitarios

Hace algunos años cerca del 85% de los plaguicidas utilizados en Centroamérica habían tenido como objetivo los cultivos de algodón (7). Actualmente, el uso principal de los plaguicidas en estos países está dirigido al cultivo de banano, café, caña de azúcar, hortalizas, plantas ornamentales y granos básicos.

2. **Uso en actividades pecuarias**

La existencia de numerosas especies de ecto y endoparásitos de gran impacto sanitario y económico, ha motivado el uso de plaguicidas en el campo pecuario como antiparasitarios **internos y externos**. Entre los antiparasitarios externos encontramos los garrapaticidas, antimiasmos, antisárnicos y piojicidas; y entre los endoparasitarios, los antihelmínticos, que también actúan contra las moscas y otros artrópodos.

3. **Uso en actividades de salud pública**

Entre las enfermedades que representan un serio problema de salud pública en los países de América Latina y el Caribe merecen destacarse: la malaria, la enfermedad de Chagas y otras tripanosomiasis, el dengue, la oncocercosis, la filariasis, la tripanosomiasis, la esquistosomiasis, la leishmaniosis y la fiebre amarilla. Estas enfermedades son transmitidas por vectores o por medio de huéspedes intermedios, y para controlarlas, la mayor parte de los programas sanitarios de lucha antivectorial, utilizan plaguicidas. Aproximadamente el **10%** de los plaguicidas utilizados a nivel mundial se dedican a este fin. El control biológico que también puede usarse para vectores (11, 12), ha tenido poco desarrollo en el Istmo Centroamericano.

En el Cuadro 2 se presentan los insecticidas más utilizados en los programas para el control de la malaria en los países del Istmo Centroamericano, de 1985 a 1989. En el Cuadro 3 se incluyen los insecticidas utilizados por los programas de malaria en 1989 y la cantidad estimada para 1990 en los mismos países (13). **(ESTE PARRAFO Y LOS CUADROS MENCIONADOS SE ACTUALIZAN O SE ELIMINAN: SAMUEL)**

En América Latina una parte importante de los insecticidas que se usan para fines de **salud pública** siguen siendo **organoclorados**, particularmente el DDT, y aunque el uso con fines agrícolas de este producto esté prohibido o severamente restringido, en algunos países se mantiene su aprobación para las campañas de salud pública.

Un estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) mostró que la mayor demanda de plaguicidas para el control de vectores de enfermedades de importancia en salud pública en áreas urbanas, fue la de insecticidas en las formas de concentrado emulsionable o concentrados de volumen ultrabajo (14). En estas áreas los organoclorados han sido progresivamente reemplazados por piretrinas, piretroides y organofosforados (clorpirifos, diclorvos, fenitrotión, fentión, malatión y temefós) (15).

SAMUEL: SE ACTUALIZA O SE ELIMINA

CUADRO 2

**INSECTICIDAS UTILIZADOS EN LOS PROGRAMAS DE MALARIA
EN PAISES DEL ISTMO CENTROAMERICANO
1985 - 1989**

PLAGUICIDA	AÑO	BELICE	COSTA RICA	EL SALVADOR	GUATEMALA	HONDURAS	NICARAGUA	PANAMA
DDT	1985 1986 1987 1988 1989	X X X X	X				X X X X X	X X X X X
PROPOXUR	1985 1986 1987 1988 1989		X X X X X	X X X X X	 X X X	X X X	X X X X X	X X X X X
FENITROTION	1985 1986 1987 1988 1989				X X X X	X X X X		X X X X X
MALATION	1985 1986 1987 1988 1989		X X X X X					
DELTAMETRIN	1985 1986 1987 1988 1989				X X X X		X X X X X	
CLORFOXIM	1985 1986 1987 1988 1989						X X X	

Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Insecticidas utilizados en los programas de Malaria de Países de América. CP/HPT Washington, 1990.

SAMUEL: SE ACTUALIZA O SE ELIMINA

CUADRO 3

INSECTICIDAS UTILIZADOS POR LOS PROGRAMAS DE MALARIA EN AMERICA CENTRAL EN 1989 Y CANTIDAD ESTIMADA PARA 1990

PAIS	DDT				MALATION		PROPOXUR 50% (kg)		FENITROTION 40% (kg)		OTROS	
	1989		1990		1989	1990 Est.	1989	1990 Est.	1989	1990 Est.	1989	1990 Est.
	100%	75%	100%	75%								
BELICE	8500	17000	8500	7500	-	-	-	-	-	-	-	-
COSTA RICA	-	-	-	-	5754	12000	3509	3000	-	-	2370 a)	4000 a)
EL SALVADOR	-	-	-	-	-	-	49094	13000	-	-	1579 b)	11000 b)
GUATEMALA	-	-	-	-	-	-	18292	37000	58429	200000	8219 c)	12000 c)
	-	-	-	-	-	-	2451	-	130980	146185	-	-
HONDURAS	-	4055 185e)	-	-	-	-	13510	30913	-	-	22612 d)	34191 d)
NICARAGUA	-		-	-	-	-	1044	3000	4503	80000	-	-
PANAMA												
TOTAL	8500	21240	8500	7500	5754	12000	87900	86913	193912	426185	34780	61191

- No se dispone de información.

- a) Costa Rica. Incluye 1230 litros Propoxur 95% y 1170 litros de Malation 57% en 1980 y 2000 litros de cada uno en 1990
- b) El Salvador. En 1989 incluye 315 kg de Bendiocarb 80%, 600 galones Abate en emulsión y 682 galones de Permetrina 5%. En 1990 incluye 7000 kg, 2000 y 2000 galones respectivamente.
- c) Guatemala. En 1989 incluye 6459 kg de Deltametrina 5%, 916 kg de Actellic 40% y 844 kg de Icon 5%.
- d) Nicaragua. Kilos de Deltametrina 2.5%
- e) Panamá. DDT utilizado por una compañía privada.

Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Insecticidas utilizados en los programas de Malaria de Países de América. CP/HPT Washington, 1990.

4. Empleo en actividades domésticas, edificaciones, medios de transporte y servicios de uso público

En estas áreas, las plagas que provocan mayor preocupación son las cucarachas, las moscas y los mosquitos, ya que son transmisores de agentes patógenos para el hombre y otros vertebrados. Por ejemplo, la mosca doméstica recoge y porta muchos agentes patógenos (virus, bacterias, protozoarios, huevos y quistes de helmintos), participando en la transmisión de enfermedades como la disentería, la diarrea, la tifoidea, las intoxicaciones alimentarias y la helmintiasis. Además ha sido señalada como transmisora de la poliomielitis y de algunas enfermedades cutáneas y oculares (16).

El transporte potencial en los aviones de vectores que causan enfermedades a los seres humanos ha sido motivo de constante preocupación. Para las aeronaves se recomienda actualmente el uso de permetrina aplicada sin tripulación, pasajeros o alimentos (17).

D. PRODUCCION Y COMERCIALIZACION DE PLAGUICIDAS

Las cifras de producción global de plaguicidas, en términos de ventas, son más abundantes que las referidas a peso o volumen de ingredientes activos. En el año 1970 la comercialización a nivel mundial alcanzó la cifra de US\$ 2 700 millones, en 1985 de US\$ 15 900 millones, en 1990 se estimaron en US\$ 21 500 millones y en 1996 llegaron a US\$ 30 560 millones (18, 19, 58). Aún teniendo en cuenta factores como la inflación y la conversión monetaria, se estima que el crecimiento global de las ventas fue en 1996 de un 2.2%. En 1994 y 1995 este crecimiento había sido de 5.1% y 4.3%, respectivamente (58).

América Latina tuvo en 1996 el mayor incremento en ventas: un aumento del 16% en dólares, equivalente a un tercio de todo el crecimiento de las ventas mundiales de plaguicidas. En esta región las ventas representaron el 10.4% del total mundial (58).

El uso de estos productos se ha generalizado a tal punto que su empleo en el mundo se incrementó de 1.5 millones de toneladas en 1970 a 3 millones en 1985 y se estima que en los próximos 10 años las ventas se duplicarán, con especial participación de los países en desarrollo.

En 1996, 10 compañías controlaban el mercado mundial, vendiendo 83% del total, en US\$ (ver Cuadro 4) (59).

CUADRO 4
VENTAS MUNDIALES DE PLAGUICIDAS DE
LAS 10 PRINCIPALES COMPAÑIAS, 1996

	COMPAÑIAS	US\$ MILLONES
1.	Novartis (Ciba Geigy – Sandoz)	4.527
2.	Monsanto	2.997
3.	Zeneca	2.630
4.	AgrEvo	2.493
5.	Du Pont	2.472
6.	Bayer	2.360
7.	Rhone-Poulenc	2.210
8.	DowElanco	2.000
9.	Cyanamid	1.989
10.	BASF	1.541

Fuente: (59)

En la actualidad existen en el mundo cerca de 1 500 principios activos de plaguicidas y 60 000 preparados comerciales o formulaciones de los mismos.

En todos los países de América Latina existen plantas formuladoras de plaguicidas en mayor o menor cantidad, e incluso en más de media docena de ellos se hace la síntesis del ingrediente activo. Sobresalen en este campo Guatemala y Costa Rica.

Un hecho de especial importancia en el campo agronómico y toxicológico, verificado por medio de diferentes estudios, ha sido la comprobación de que con frecuencia la **concentración** del ingrediente activo indicada en la etiqueta del producto formulado no corresponde a la realidad, presentándose situaciones tanto por exceso como por defecto. Así mismo, se ha reportado la presencia de **impurezas** tóxicas que hacen que el producto final tenga una toxicidad diferente.

E. POBLACION EXPUESTA Y GRADO DE EXPOSICION

Un hecho muy importante de establecer para quienes se dedican al problema de las intoxicaciones por plaguicidas es aquel que se refiere a la población expuesta al riesgo. Conociendo esta información, los planificadores en salud orientarán las acciones preventivas o curativas hacia

aquellos grupos de más alto riesgo o donde el impacto en la reducción del daño sea mayor.

Se han agrupado a las personas que están expuestas a los efectos de los plaguicidas en dos categorías amplias: los **trabajadores** expuestos según la ocupación que desempeñan y la **población** en general.

1. **Trabajadores**

Desde el punto de vista laboral, existe una gran complejidad en los patrones de uso de los plaguicidas, a la vez que una gran variedad de formas e intensidades de exposición; sin embargo, es la población económicamente activa del sector **agrario** la que tiene una mayor exposición dado que allí se utiliza un **85 %** de los **plaguicidas**.

En el ámbito ocupacional, los trabajadores tienen exposición a plaguicidas:

- ☐ En la fabricación y formulación de estos productos.
- ☐ En su transporte, almacenamiento y expendio.
- ☐ En el sector agrario, incluyendo el cultivo de plantas ornamentales
- ☐ En actividades pecuarias.
- ☐ En la industria forestal.
- ☐ En campañas de salud pública.
- ☐ En campañas de fumigación (viviendas, carreteras, vías férreas y bodegas aduanales).

2. **Población General**

El conocimiento e identificación de los grupos de población general a riesgo es importante para el desarrollo de actividades preventivas; al definir cada grupo podrá usted determinar el tipo de medidas a recomendar y ejecutar. Los grupos son los siguientes:

- ☐ Comunidades rurales que viven cerca de donde se hacen aplicaciones aéreas o terrestres.
- ☐ Familiares de trabajadores agrícolas, especialmente niños y mujeres embarazadas.
- ☐ Comunidades urbanas y rurales donde se hacen aplicaciones domésticas o campañas de salud pública.
- ☐ Toda la población que está expuesta a los alimentos y aguas contaminadas por residuos de plaguicidas.

Existen indicadores aplicables a ambos grupos de población expuesta que ayudan a aproximarse al grado de exposición. Estos indicadores son:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ☐ La cantidad utilizada de plaguicida por habitante en cada país. ☐ La cantidad empleada por cada trabajador del sector agrario. ☐ Las proporciones de plaguicidas de alta toxicidad utilizadas en cada país o región. |
|---|

Si usted utiliza estos indicadores buscando la información en su país o región podrá programar mejor las actividades de tratamiento, pero éstas son sólo una parte, siendo indudablemente necesarias aquellas relacionadas con la prevención y educación.

En el Cuadro 5 se presentan los grados e indicadores de exposición para la comunidad en general y trabajadores agrarios en varios países centroamericanos (20, 21). Llama la atención el alto grado de exposición que tiene la población económicamente activa del sector agrario en Costa Rica y Panamá **(SAMUEL ACTUALIZA)**.

POBLACION, CANTIDAD DE PLAGUICIDAS UTILIZADOS Y
ESTIMACION DEL GRADO DE EXPOSICION EN ALGUNOS PAISES DEL ISTMO CENTROAMERICANO

Este cuadro se repite cuando se actualice

PAIS	Población		Población		Plaguicidas		Plaguicidas		GRADO DE EXPOSICION (Kg/persona)	
	Total	Activa	Económicamente	en agro	utilizados	utilizados				
	(Millones aprox.)*	Agraria	(millones kg) (millones kg)		Población Total	Población E.A.				
Costa Rica	3.0	0.5	8.8**	7.0	3.00	14.00				
Panamá	2.5	0.5	6***	5.0	2.40	10.00				
Honduras	5.0	1.6	4**	3.4	0.80	2.12				
Guatemala	9.0	3.0	6**	5.1	0.66	1.70				
El Salvador	5.0	1.0	3**	2.5	0.60	2.50				

Fuentes: * WHO. World Health Statistics Annual. Geneva 1989

** Confederación Universitaria Centroamericana (CSUCA) y Gobierno de Noruega. Diagnóstico sobre el uso e impacto de los plaguicidas en Costa Rica, El Salvador, Guatemala y Honduras, 1989.

*** RAHEA Y. y col. Estudio de las importaciones de pesticidas agropecuarios en Panamá y su influencia en el fortalecimiento de la producción a bajo costo. Universidad de Panamá, 1989.

Existen otros indicadores valiosos, aunque a veces son más difíciles de obtener de manera uniforme. Le citamos a manera de ejemplo tres de ellos:

Cantidad de plaguicidas aplicados, expresada como kg/hectárea por número de cosechas en unidad de tiempo

Cantidad de plaguicidas aplicados, expresada como kg/persona en unidad de tiempo. Este puede ser un buen indicador de riesgo, especialmente si se conoce la peligrosidad del plaguicida en uso y exactamente la población expuesta.

Tendencias en el número de hectáreas rociadas por unidad de tiempo (mes o año).

III. EFECTO DE LOS PLAGUICIDAS EN EL HOMBRE Y EL AMBIENTE

A. EFECTOS DE LOS PLAGUICIDAS EN LA SALUD

Las tasas de **morbilidad y mortalidad** que se presentan en la población trabajadora y la comunidad en general debido al uso de plaguicidas, refleja la relación entre el agente y la persona expuesta, pero además existe una interacción de otros factores que influyen en los niveles con que se da la patología. Tales factores son:

Variables demográficas, aspectos educativos, tiempo de exposición, cultura y comportamiento, susceptibilidad de la persona, factores sociales, estado nutricional, factores económicos.

Debe tenerse en cuenta que si se desea profundizar en este tema, se encontrará que los datos disponibles son limitados para la gran mayoría de los plaguicidas existentes, o bien, que los datos que hay no son plenamente confiables. Esta situación se complica por el hecho de que los datos han sido obtenidos siguiendo **métodos diferentes**, lo que dificulta su comparación y no permite evaluar correctamente el impacto adverso de los plaguicidas sobre la salud.

Considerando la toxicidad aguda y crónica reconocida ya en los plaguicidas, las cantidades crecientes que se utilizan, su amplia **disponibilidad**, y las condiciones precarias de su uso, sorprende la baja prioridad que los gobiernos han asignado a los estudios sobre los problemas que genera el uso de los plaguicidas y, a la vez, llama la atención la escasez de investigaciones que permitan analizar la situación por países o regiones.

Frente a estos planteamientos y necesidades, todas las instituciones y sectores comprometidos en resolver el problema, debemos aumentar nuestros esfuerzos para intervenir los factores de riesgo. Es importante destacar que los países Centroamericanos han venido haciendo grandes esfuerzos para recopilar datos que permitan a sus gobiernos tomar decisiones y elaborar estrategias basadas en casos concretos sobre el efecto de los plaguicidas en la salud. Lamentablemente debemos reconocer que **la escasez de datos epidemiológicos** confiables se ha usado a menudo en los países de la Región para justificar la **falta de acciones** concretas y eficaces para prevenir las intoxicaciones. Sin embargo, pese a ello, no es razonable retardar más las decisiones sino que éstas deben tomarse con base en los conocimientos de que se disponga, sabiendo que, en todo caso el problema será con seguridad mucho mayor de lo que dicen los datos o lo que es posible prever.

Veamos ahora con cierto grado de detalles los efectos de los plaguicidas en la salud, desde cuatro puntos de vista:

1. Los efectos agudos
2. Las intoxicaciones en trabajadores menores de edad

3. Efectos a largo plazo
4. Hallazgos en los sistemas de vigilancia epidemiológica

1. Efectos agudos

Según estimaciones hechas por organismos internacionales, el número de intoxicaciones ocupacionales por plaguicidas en países en vías de desarrollo asciende a 25 millones de casos cada año, a pesar de que estos países sólo utilizan la quinta parte del consumo mundial de plaguicidas. Esta cifra fue estimada teniendo en cuenta que 3% de los trabajadores agrícolas padecen un episodio de intoxicación cada año y que la población de agricultores asciende a 830 millones (22).

Entre los estudios más recientemente realizados por los países centroamericanos destacamos los siguientes:

- En un estudio epidemiológico de intoxicaciones por plaguicidas en **Costa Rica** (23) en el período 1980-1986, se diagnosticaron en los Hospitales de la Caja Costarricense de Seguridad Social (CCSS) 3.347 casos de los cuales 276 fallecieron, lo que corresponde a una **letalidad de 8.3%**; un 62% de los intoxicados laboraban en el sector agropecuario. Se encontraron 50 intoxicaciones laborales en mujeres. La tasa de hospitalización para el año 1984 fue de 20 por 100.000 habitantes. La mayor parte (54.4%) de las **intoxicaciones** laborales ocurrieron en **cultivos de exportación** (23).

Según el Reporte Oficial de Intoxicaciones con Plaguicidas 1996 (55) y el Informe sobre la Situación de Salud en Costa Rica 1996 (56), ambos del Ministerio de Salud, entre 1990 y 1996 se registraron 3600 casos, con una clara tendencia ascendente, pasando de 305 casos en 1990 a 792 en 1996, con un pico de 989 intoxicaciones en 1995, debido en parte a mejoramiento en el sistema de notificación. De los casos de 1996, 379 ocurrieron en el área laboral. En este mismo año se presentaron 34 muertes por esta causa, para una letalidad de 4.3%.

Al comparar el período 1990-1996 con el de 1980-1986, se observa que aunque el número de casos aumentó, la letalidad disminuyó a la mitad.

- En **Guatemala** en el decenio 1987-1996, se registraron 6.981 casos de intoxicación por plaguicidas, atendidos en los centros de asistencia del Ministerio de Salud y del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). El mayor número de casos se registró en 1987 con 1.453 intoxicados y el menor número en 1995, con 121 casos (60).

- En **Honduras** en 1987, se registraron 274 ingresos hospitalarios con diagnóstico de intoxicación por plaguicidas. De ellos 30% pertenecían al sexo femenino. El **8.4%** (23 pacientes) **fallecieron** (25).

En 1992 se realizó un estudio de las intoxicaciones por plaguicidas en la población que asiste al Hospital Regional del Sur (Departamento de Choluteca), entre el 1º de febrero de 1986 al 20 de abril de 1991. Se encontraron 89 casos de intoxicación (promedio, 18 por año), provenientes del área rural en un 53%. El 47% de las intoxicaciones fueron consideradas como moderadas o severas. La relación hombre – mujer fue de 3 a 1. Llamó la atención que el 87% de los intoxicados no usaran medidas de protección contra los plaguicidas y que la principal vía de ingreso fue la oral (54%), seguida de la mixta (24%) y la dérmica (22%). El 37% de las intoxicaciones se debió a carbamatos, 7% a organoclorados, 1% a fosfato de aluminio y 55% a otros, entre los que se destaca el paraquat (61). En el estudio no se menciona si hubo mortalidad.

- En **El Salvador** se revisaron durante 1986 y 1987 las intoxicaciones atendidas en los centros de emergencia y en los hospitales. Se diagnosticaron 9.803 casos de intoxicación por plaguicidas, de los cuales 267 (**2.72%**) **fallecieron**. De los intoxicados, 22.89% pertenecían al sexo femenino(26).

Según Reporte Epidemiológico, entre 1988 y junio de 1995 se presentaron en este país 5.174 casos de intoxicación por plaguicidas, de los cuales el 58% se clasificaron como no intencionales (laborales o accidentales), con una letalidad del 20.8% (1.078 defunciones). De 1.088 casos de intoxicaciones laborales ocurridos en el bienio 1988-89, 35% correspondieron al sexo femenino, al igual que el 31% de las intoxicaciones que requirieron hospitalización en 1992, con una letalidad del 53%. En 1996, el 49% de las intoxicaciones correspondieron a mujeres (62).

En un estudio llevado a cabo en el Hospital Nacional Rosales de San Salvador en el período junio 1995 – mayo 1996, se encontraron 172 casos con diagnóstico de intoxicación por plaguicidas. De ellos el 33% fueron causados por bupiridilos, el 22% por fosfamina (fosforo de aluminio) y el 20% por organofosforados. El 64.5% fueron hombres (63).

- En cuatro regiones de **Nicaragua** se registraron, en el período 1986-1988, 1.913 intoxicaciones por plaguicidas con 86 **muertes (4.5%)**. Se estimó para esta patología en todo el país una tasa de 42 casos por 100.000 habitantes (27).

En este mismo país, solo en 1995 se registraron 1.207 casos de intoxicaciones agudas por plaguicidas, para una tasa de 54 por 100.000 habitantes (57). Este

número equivale al 63% de los casos del trienio 1986-1988.

En 1996 el número de casos se elevó a 1.128. Hasta agosto de 1997 se habían registrado 1.073 intoxicaciones por plaguicidas, de los cuales 435 se clasificaron como casos laborales, 212 accidentales y 398 como intentos de suicidio (64).

- En **Panamá** en el período comprendido entre 1981 y 1990, se reportaron 208 intoxicaciones agudas con hospitalización del paciente en las provincias de Panamá, Veraguas y Chiriquí. Predominaron las intoxicaciones accidentales, seguidas de los intentos de suicidio y las laborales. En Chiriquí, según el reporte semanal de enfermedades transmisibles de los centros de salud y hospitales del Sistema Integrado de Salud, en el período 1990-1993 se registraron 492 casos agudos de intoxicación por plaguicidas, causados principalmente por paraquat, carbofuran y metomil. La cifra correspondiente a 1996 fue de 221 casos en esta misma provincia (65).
- Ejemplos del subregistro de la información se encuentran en dos estudios realizados en Costa Rica, Nicaragua y Panamá. En el primero, el Centro Nacional de Intoxicaciones (CNI) en el período 1978-1980 (28) recopiló 423 intoxicaciones, cuando en un sólo hospital (el de Guápiles, situado en la zona bananera) se reportaron 374 casos (88% de los informados al CNI en dos años).

En el estudio nicaraguense, mediante la aplicación de una encuesta de subregistro de intoxicaciones en la Región de León, se encontró que se estarían reportando en promedio solo el 23% de los casos atendidos (29). Un informe más reciente indica que para 1994 todavía se encontraba un subregistro del 30% de las intoxicaciones en ocho departamentos (57).

En Panamá, luego de que el proyecto PLAGSALUD/MASICA estableciera una boleta única de registro obligatoria en los centros de salud y hospitales de la provincia de Chiriquí, se registraron 221 casos de intoxicación aguda por plaguicidas solo en 1996, cifra muy por encima de los promedios anuales anteriores, sin que se haya aumentado el área sembrada o las importaciones de plaguicidas (65).

Todo lo anterior hace pensar que el problema de las intoxicaciones agudas en nuestros países es mucho más grave de lo que reflejan generalmente cifras como las anteriores, en las que es evidente el subregistro.

Algunos de los factores que contribuyen a esta situación son:

- Bajo o inadecuado registro de intoxicaciones sucedidas en las zonas rurales por el difícil acceso de los campesinos a los servicios de salud en la mayoría de los países.
- Dificultad en el diagnóstico correcto de intoxicaciones, por carecer el personal de salud, de la capacitación y recursos necesarios para tal fin.
- Aunque en los países se ha establecido y se viene cumpliendo la notificación obligatoria de este tipo de intoxicaciones, el cumplimiento no es el deseado.
- Baja cobertura e inoperancia de los sistemas de información como tales.
- Inadecuado reporte de la notificación y/o fallas en el ingreso de la información.

2. Intoxicaciones en trabajadores menores de edad

Las grandes limitaciones de los sistemas de seguridad social en nuestra región han traído como consecuencia la inevitable necesidad de vincular a los **menores** a la **actividad laboral**. El sector agrario no ha sido ajeno a esta situación y es así como en todos nuestros países encontramos niños y menores trabajando en diversas actividades agrícolas en procura de un ingreso que ayude a complementar, al menos en parte, los bajos salarios de sus padres en el campo.

Diversos estudios hechos en la Región nos van mostrando que este grupo no es ajeno a los efectos nocivos de los plaguicidas:

- En **Costa Rica** un estudio epidemiológico efectuado entre 1980 y 1986 mostró que el **20%** de las **intoxicaciones** laborales habían ocurrido en **menores** de 18 años, quienes según la legislación costarricense no pueden manipular plaguicidas ni exponerse a ellos (30). En 1996, esta cifra fue del 4% (56) **OJO! ESTA CIFRA DEBE SER RATIFICADA Y COMPLETADA POR BESSIE.**
- En una investigación realizada en **Nicaragua** para valorar los efectos de la ubicación de los aeródromos agrícolas sobre el **nivel de colinesterasa plasmática** en niños, se encontraron niveles **bajos** de la enzima en 2.9% de los no expuestos, 10.5% de los niños al otro lado de la calle de la pista y **35.3%** en los **niños** expuestos a los desechos de la pista (31).

El Programa de Vigilancia Epidemiológica de Plaguicidas de **este mismo país** informa de 140 casos (12% del total) ocurridos en menores de 14 años en 1996 y de 136 casos (12.7% del total) en 1997, hasta agosto. De estos, 46 casos se presentaron en menores de 4 años (64)

- En **Guatemala** el IGSS reportó la atención de 70 casos de menores de edad en el trienio 1994 – 1996, lo cual equivale al 16.4% de los pacientes que solicitaron atención médica por esta causa en dicho período (60).
- En el estudio de **Honduras** mencionado arriba, el 9% de los casos de intoxicación correspondió a menores de 14 años (61).
- Según el estudio del Hospital Nacional Rosales de **San Salvador**, el 20.3% de las intoxicaciones registradas en el período junio 95 a mayo 96, se presentó en menores de 18 años (63).

3. Efectos a largo plazo

Son los procesos patológicos que se desarrollan en el organismo, generalmente por la exposición repetida a dosis bajas, luego de un período de latencia.

En las unidades siguientes serán presentados los efectos a largo plazo encontrados hasta el presente para los plaguicidas estudiados en este curso.

Los estudios que se citan a continuación muestran algunos problemas a largo plazo que han venido apareciendo en los países del Istmo Centroamericano por el uso de plaguicidas.

- a. En un estudio sobre **tumores malignos** poco frecuentes en la niñez atendidos en el Hospital Nacional de Niños de **Costa Rica**, un **71%** de ellos provenían de **zonas rurales agrícolas**. Los autores sugieren una relación entre la distribución geográfica de los tumores y el uso indiscriminado de plaguicidas en diferentes cultivos (32).
- b. En Costa Rica se realizaron estudios epidemiológicos y de laboratorio en 72 pacientes estériles pertenecientes a una población de 630 **trabajadores bananeros** en edad reproductiva que aplicaron por tiempos variables, el nematicida 1,2 dibromo-3-cloropropano (DBCP). Se encontró una correlación positiva ($r=0.99$) altamente significativa entre el número de horas de aplicación y el porcentaje de **estériles**. A su vez la tendencia a disminuir, observada en el conteo espermático de oligospermia a azospermia conforme se aumenta la dosis (horas de aplicación) es también compatible con una mayor dosis de DBCP en los trabajadores más expuestos (33). Luego de este estudio se continúan presentando en este país reclamaciones por este mismo hecho ante los organismos competentes.

OJO! AGREGAR ESTUDIO DE DONA MEGLER (SAMUEL)

4. Hallazgos en los sistemas de vigilancia epidemiológica

El uso indiscriminado de los plaguicidas tal como lo venimos analizando, genera problemas en diversas áreas del quehacer humano y repercute en forma adversa principalmente en los ecosistemas y en la salud de las personas.

La **vigilancia epidemiológica**, una de las aplicaciones más interesantes del método epidemiológico, es un instrumento que contribuye a atenuar, minimizar o controlar efectivamente, y con bases objetivas y científicas, un problema determinado de salud pública.

Podemos entender como vigilancia epidemiológica al conjunto de actividades que permiten reunir la información indispensable para conocer las tendencias de la conducta y características de la enfermedad, detectar o prever cualquier cambio que pueda ocurrir por alteraciones en los factores condicionantes con el fin de recomendar oportunamente sobre bases firmes las medidas que conduzcan a la prevención y control de la enfermedad.

Varios países de la Región han venido estableciendo, de acuerdo con los recursos disponibles, sistemas de vigilancia que les permitan no sólo detectar precozmente alteraciones en la salud de las personas expuestas a plaguicidas, sino lo que es más importante, tratar de controlar los factores de riesgo existentes mediante la aplicación de las medidas correctivas necesarias. Dentro de ellos sobresalen los sistemas dirigidos a poblaciones expuestas directa o indirectamente a plaguicidas inhibidores de las colinesterasas.

Algunos de los resultados hasta ahora obtenidos son los siguientes:

1. En Honduras, un estudio efectuado en 1981 en la población de una comunidad vecina a una zona arrocera en donde se efectúan rociados aéreos constantes durante todo el año, encontró que el 9.1% de la muestra de dicha población tenía una disminución del 25% o más del nivel de actividad colinesterásica (34).
2. En Nicaragua (Departamentos de León y Chinandega), en 1984 se vigilaron 1960 trabajadores expuestos a plaguicidas. Se encontraron valores de actividad colinesterásica inferiores al 75% en 151 casos (8%) (35)

H. PLAGUICIDAS Y ALIMENTOS

1. La contaminación de alimentos por residuos tóxicos de los plaguicidas

En este apartado usted podrá apreciar como la comunidad en general se expone continuamente a los plaguicidas debido a la contaminación de los alimentos con estos productos.

Verá que además de la bioacumulación que causan algunos plaguicidas en la cadena alimentaria, existen otras formas de contaminación de los alimentos como las siguientes:

- a. El **uso excesivo** de plaguicidas en el sector agropecuario.
- b. La recolección de los productos agrícolas sin esperar el **intervalo de seguridad** (período de carencia).
- c. La **contaminación** durante el almacenamiento, transporte, expendio o la preparación de los alimentos.

No olvide que la contaminación de los alimentos se presenta especialmente en las etapas finales del desarrollo de los cultivos y durante el almacenamiento de los productos agrícolas.

El **tipo** de plaguicida, la **frecuencia** en la aplicación a los cultivos y la **cantidad** utilizada, son factores que determinan el grado de contaminación de los productos cosechados. La frecuencia ha variado desde dos aplicaciones para el control de plagas en climas templados hasta cerca de cincuenta aplicaciones en regiones calurosas y húmedas.

Así mismo se ha observado que bajo **condiciones climáticas** de sequedad y calor se pueden encontrar altos niveles de residuos de productos de transformación de ciertos plaguicidas no persistentes, como por ejemplo el paraoxón que se encontró en plantaciones donde se había aplicado paratión 28 días antes.

Se puede afirmar que en la actualidad es frecuente identificar residuos de plaguicidas en los alimentos y en muchos casos se detectan concentraciones de éstos arriba de los **límites de tolerancia** recomendados por la FAO/OMS.

La cantidad de plaguicidas que permanecen en los productos de cosecha depende del tipo de plaguicida, de la cantidad y frecuencia de las aplicaciones, de la recolección, de la pluviosidad local y la radiación solar, que favorecen el arrastre y los diferentes procesos de degradación del ingrediente activo de cada plaguicida.

Por tal razón, usted y el personal de su servicio de salud necesitan reconocer que esta es una realidad que podría estar afectando a la población que atienden y que por lo tanto hay que mantenerla presente para fines de diagnóstico de casos.

A continuación se presentan estudios efectuados en diversos países, para determinar residuos de plaguicidas en algunos alimentos.

a. ESTUDIOS EN COSTA RICA

En 1981 la Oficina de Cooperación Técnica Alemana (GTZ) y la de Sanidad Vegetal, realizaron análisis de 105 muestras de productos alimenticios para detectar residuos de **organoclorados**, encontrando que 15 muestras tenían residuos más altos que los permitidos en la República Federal Alemana (36).

En 1983 y 1984 se analizaron 51 muestras de **leche humana** provenientes de diferentes zonas de Costa Rica, hallándose residuos de **DDT** total en concentraciones promedio de 1.27 mg/kg en muestras provenientes de la costa atlántica y del pacífico y concentraciones menores en la región de la meseta central (37).

OJO! FALTA ACTUALIZACION DE BESSI – GLORIA RUTH ENVÍA LO RELACIONADO CON EL

SALVADOR

Un hallazgo importante fue la detección de concentraciones de clorotalonil en muestras de algunas hortalizas, que contenían:

El tomate, 0.8 ppm

La lechuga, 0.7 ppm

El apio, 13.8 mg/kg y...

El culantro 0.1 ppm

Para una ensalada fresca que pueda comer una persona y que esté preparada con:

150gr. de tomate 150gr. de lechuga, 20gr. de apio y 10gr. de culantro, se encontró que contenía 0.432mg de clorotalonil. Lo que representa 14.4 veces la ingestión diaria aceptable

En otra investigación efectuada en 1987, fueron analizadas 35 muestras de **leche de vaca** provenientes del área del volcán Poás. Se detectaron residuos de organoclorados (alfa-HCH, lindano, DDT, DDE y DDD), en el 80% de las muestras (38).

b. ESTUDIOS EN GUATEMALA

Existe en este país mucha información sobre residuos de plaguicidas **organoclorados en leche humana**. El primer estudio se realizó en 1971 encontrándose un nivel máximo de

12.2 mg/kg de DDT, que es casi 250 veces mayor que el nivel de 0.05 mg/kg en leche de vaca, aceptado por la FAO/OMS.

En 1979 se prohibió por completo el uso agrícola del DDT en Guatemala y como consecuencia descendieron los niveles de concentración de residuos en la leche. En 1982 el nivel máximo fue de 3.37 mg/kg, que equivalía al 36% del valor máximo encontrado en 1974. Este valor es aún 70 veces mayor que el límite internacionalmente aceptado de 0.05 mg/kg (39).

OJO! FALTA ACTUALIZACION POR PAUL CHINCHILLA

Esto significa que la contaminación, una vez ocurrida, persiste por muchos años en el tejido adiposo o que se ha continuado usando este plaguicida en forma clandestina.

c. ESTUDIOS EN NICARAGUA

En 1985 - 1986 dos laboratorios de la República Federal Alemana (RFA) tomaron muestras de **peces** del lago de Xolotlán y analizaron hígado y filetes de 30 y 34 pescados respectivamente. Los niveles encontrados de **toxafeno** en los hígados estuvieron entre de 0.15 a 19.5 mg/kg y en los filetes se comprobó la presencia de este compuesto en 15 de las 34 muestras analizadas sobrepasando el nivel permitido en la RFA, en donde es de 0.04 mg/kg (40). El Codex Alimentarius de la OPS/83 no tiene límites para el toxafeno.

El Centro para la Investigación en Recursos Acuáticos de Nicaragua hizo determinación de residuos de plaguicidas organoclorados en leche materna y grasa corporal de mujeres que habitan en la cuenca del río Atoya, ubicado en el departamento de Chinandega, el cual es el departamento que reporta el mayor número de casos de intoxicación aguda y en donde se cultivó el algodón entre 1950 y 1970. Se analizaron 93 muestras de grasa abdominal y 210 de leche materna en el período comprendido de mayo de 1994 a febrero de 1995. En todas las muestras de encontró pp-DDE y en el 74% se encontró pp-DDT. Se detectaron dieldrin, endrin y heptacloro epóxido en el 20%, 9.4% y 8.9% del total de muestras, respectivamente (66).

d. ESTUDIOS EN PANAMA

En el Centro de Investigación de Tecnología Nuclear de la Universidad de Panamá se realizó un estudio para determinar residuos de **malation** marcado con carbono-14 en **maíz y frijol**. Las semillas tratadas fueron almacenadas durante 9 meses y con el tiempo los residuos totales del plaguicida disminuyeron hasta en 53% para el frijol y en 68% para el maíz. Un hecho relevante fue que el 45% del residuo se encontró en el agua empleada para la cocción. Este hallazgo tiene gran importancia porque culturalmente nuestras comunidades consumen, especialmente en el caso del frijol, el caldo junto con los granos (41).

En diciembre de 1987 se enviaron 5 muestras de **leche materna** de una región del país al laboratorio de Química Ecológica de la RFA recibándose los resultados de 4 muestras que se detallan a continuación:

No. de la Muestra	PCB Mg/kg	Toxafeno mg/kg	DDE mg/kg
1	0.05	68	10
2	0.35	67	39
4	0.06	7.8	4.4
5	0.05	6.4	9.7

Los residuos de plaguicidas encontrados en la **leche materna** sobrepasan los límites permitidos en la leche de vaca por las leyes de los E.E.U.U. y de la RFA (0.02 mg/kg). En ambos países sería prohibida la venta de leche con niveles tan altos de plaguicidas (42).

Después de revisar los resultados de investigaciones en leche humana en diferentes países de América, podría afirmarse que, en esos países tanto la acumulación de residuos de plaguicidas en la madre, como la exposición del niño lactante son muy superiores a lo encontrado en países desarrollados de la región y que las concentraciones de DDT y sus metabolitos en muestras de leche materna procedentes de comunidades agrícolas, son más elevadas que en las procedentes de los centros urbanos (43), posiblemente debido a una mayor exposición secundaria a la manipulación de los plaguicidas, los animales y pastos a los cuales se les aplica y un consumo mayor de alimentos contaminados.

2. Riesgos de contaminación de alimentos para niños

Debemos reconocer que los niños son más vulnerables que los adultos a los efectos tóxicos de los plaguicidas a causa de:

- a. Su inmadurez fisiológica.
- b. Por encontrarse en período de crecimiento.
- c. Porque proporcionalmente consumen más alimentos por peso corporal que los adultos, y porque entre los alimentos que más consumen sobresalen las frutas y verduras; que contienen los más altos niveles de concentración de residuos de plaguicidas.

El Consejo de Defensa de Recursos Naturales (NRDC) de los EUA, en 1989 al evaluar 23 plaguicidas, estimó que su exposición en los niños pre-escolares era cuatro veces mayor que la de mujeres adultas, siendo que para algunos plaguicidas, la exposición llegó a ser 10 a 18 veces más alta en los niños que la de ellas (44).

El NRDC y la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los EUA consideran que la exposición de niños pre-escolares a plaguicidas carcinogénicos, es totalmente inaceptable y representa un alto riesgo para la salud (44).

No debemos olvidar que los carcinógenos alteran el DNA e inician más fácilmente el proceso de carcinogenicidad durante períodos de rápida división celular como sucede en los infantes.

El NRDC también ha calculado que el 50% o más del riesgo de desarrollar cáncer durante la vida de una persona, se deriva del consumo de frutas contaminadas con ciertos plaguicidas carcinogénicos durante los cinco primeros años de vida (44).

3. Rechazo de alimentos de exportación

Como usted podrá observar a través de esta lectura, el rechazo de productos de exportación por parte de los países desarrollados conlleva no solo problemas de tipo económico en el precio del producto y cierre temporal de mercados, sino también de salud pública, pues en varias oportunidades se ha reportado la comercialización de los alimentos rechazados en el exterior, dentro del mismo país exportador.

En Costa Rica durante el año fiscal de 1988, se informó de seis cargamentos de vegetales confiscados por la Food and Drug Administration (FDA), el organismo estadounidense encargado de la administración de alimentos y drogas, por contener residuos tóxicos en niveles más altos que los permitidos en el país importador o por carecer de tolerancias registradas (45).

En el año fiscal de 1989 fueron 17 las detenciones de cargamentos de productos agrícolas provenientes de este país (46) y en 1990, 31 por detectárseles metamidofós (47).

La detección de metamidofós, el monocrotofós, el clorotalonil y el dibromuro de etilo (EDB) motivaron en E.U.A. el rechazo de alimentos provenientes de Guatemala durante el año fiscal de 1990 (47).

OJO! LA DRA. PARDO (GUATEMALA) Y GLORIA RUTH (EL SALVADOR) ACTUALIZAN

4. Plaguicidas y nutrición

Es importante recordar que una dieta equilibrada contribuye a proteger en una u otra forma al organismo contra los efectos de los productos químicos. La **malnutrición** puede **aumentar** la **vulnerabilidad** de nuestro organismo a diversos contaminantes ambientales. Ciertas carencias dietéticas en aminoácidos, vitaminas y minerales, pueden influir sobre el efecto tóxico de un agente químico. Estas deficiencias pueden alterar el proceso de **biotransformación** de las sustancias tóxicas mediante la **inhibición** de las **enzimas microsómicas**. Las deficiencias cualitativas y cuantitativas de proteínas en la dieta producen una disminución de estas enzimas; lo cual puede tener un efecto adverso en la biotransformación de los xenobióticos, al producirse sustancias más tóxicas que las originales.

Se ha demostrado que la **toxicidad** de varios plaguicidas suministrados por vía oral es **mayor** en animales mantenidos con **dietas deficientes en proteínas**. El paratión, por ejemplo, resulta ocho veces más tóxico en ratas bajo dieta de 3.5% de caseína que bajo la normal de 26% (48, 49). Igualmente se ha observado que dietas ricas en proteínas y grasas protegen contra la acción de este plaguicida (50) y que la actividad colinesterásica es mayor en hígado y suero de ratas alimentadas con dietas que contenían mayor cantidad de caseína (51).

C. CONTAMINACION AMBIENTAL

1. Impacto ambiental

Entendemos por impacto ambiental al conjunto de fenómenos naturales o antropogénicos capaces de ocasionar modificaciones sobre el ambiente o sus componentes bióticos. En el caso de los plaguicidas, en general, estos efectos son negativos y percibidos en la calidad de los componentes ambientales y sobre la salud y el bienestar de las poblaciones.

Entre las propiedades de los plaguicidas que hacen se les considere contaminantes ambientales están la **toxicidad, la estabilidad y la persistencia**.

Estas propiedades son las que facilitan la contaminación de agua, suelo y aire, unidas a otros factores como los propiciados por el hombre en su afán de dominio de la naturaleza e industrialización, tal como ocurre en las siguientes formas de contaminación:

a. Contaminación del agua

La contaminación de cursos y masas de agua por plaguicidas ocurre por la descarga de residuos industriales y sobrantes de agua del lavado de equipos, por su aplicación directa al agua, por el desplazamiento de plaguicidas arrastrados por las lluvias hacia los cauces, por las aplicaciones aéreas cercanas a los ríos y lagos, y por el uso indebido de estos productos como instrumentos de pesca, para mencionar solo las formas más comunes de contaminar las aguas.

b. Contaminación del suelo

La evaluación del grado de contaminación del suelo por plaguicidas es de

particular importancia, debido a la transferencia de estos contaminantes a los alimentos. En el caso de la ganadería, los residuos de plaguicidas organoclorados pasan del suelo al forraje y finalmente son absorbidos por los animales, depositándose en su grasa, aumentando así las concentraciones de residuos en la carne y la leche.

c. Contaminación del aire

Los plaguicidas que tienen alta tensión de vapor, se volatilizan con facilidad durante la operación o inmediatamente después de ella. La aplicación aérea no controlada puede ocasionar la contaminación del aire de poblados próximos a zonas agrícolas y causar intoxicaciones en las poblaciones expuestas.

2. Experiencias de contaminación ambiental

En nuestros países, existen numerosos ejemplos de contaminación de agua, suelo y aire, pudiéndose asegurar que existe una exposición continua y elevada en nuestras comunidades.

- En **Costa Rica** se analizaron 125 muestras de agua con el fin de estudiar la factibilidad de la cría de peces en ríos de la zona Atlántica y afluentes del Lago Arenal. Se encontraron residuos de organoclorados y fosforados en 13 muestras. El producto detectado con mayor frecuencia fue el clorotalonil, fungicida que se utiliza ampliamente en los cultivos de banano de la zona Atlántica. Otro residuo detectado fue cloropirifós-etil, que probablemente se libera de las bolsas plásticas impregnadas con 1% del producto que se utilizan para proteger los racimos de banano. Además se encontraron residuos de paraquat (45).

También se han detectado altas concentraciones de cobre y arsénico en suelos, consecuencia del empleo de fungicidas cúpricos utilizados anteriormente en las plantaciones bananeras y arseniato de plomo en el cultivo del café (30).

En suelos de cultivo de hortalizas se detectó metamidofós (55 a 65% del producto) 10 días después de la aplicación (36).

En huevos de ocho especies de pájaros acuáticos se encontraron residuos de epóxido de heptacloro, endrín, DDT, DDE y DDD. Además se observó una relación inversamente proporcional entre el grosor de la cáscara de los huevos y la cantidad de residuos de p, p' -DDE en el huevo en siete especies estudiadas, lo que puede influir en las posibilidades de extinción de estas especies (52).

- En **Honduras** en 1986 se realizó una investigación, por parte de instituciones oficiales, sobre los efectos del uso de plaguicidas en la cuenca hidrográfica del Río Guacerique, la cual abastece una represa de agua potable para Tegucigalpa. El DDT excedió en este estudio los límites recomendados por la EPA en los Estados Unidos (53).
- En **Nicaragua** se han realizado estudios en el Instituto de Química Ecológica, sobre el toxafeno (polichloro camphene) insecticida de uso especialmente contra plagas de algodón. Hoy en día, el toxafeno ya no tiene ningún valor en su función como insecticida, por la alta resistencia de las plagas; sin embargo, se sigue utilizando como adhesivo para otros insecticidas tales como malathión y etilometilparatión.

La información existente sobre la toxicidad del clorofeno, principalmente por sus propiedades mutagenéticas y cancerígenas (estas últimas aún no comprobadas en humanos) y sus efectos en la biota acuática, suelos, agua y cadena alimentaria, motivaron a realizar investigaciones en el medio ambiente. Se tomaron muestras de aguas industriales, del sedimento del lago Xolotlán, de una planta de algodón y de pozos de agua potable, en las cuales se encontró que las aguas residuales de la industria llevan cantidades inmensas de toxafeno (500 mg/kg) al desembocar al lago Xolotlán, en cuyas aguas se encontraron de 0.09 a 1.4 mg/kg.

En la empresa de algodón se encontraron hasta 1000 mg/kg en plantas que se usan después de la cosecha para la alimentación del ganado mientras que en la fibra del algodón se encontró entre 12 a 50 mg/kg. En agua potable de pozos de Chinandega (una región algodonera), se encontraron hasta 25 mg/kg, demostrando con esto que la población toma agua con niveles más altos que los permitidos por la RFA (40).

Otro **problema** que se ha presentado en varios países ha sido el **almacenamiento** incorrecto de los plaguicidas. Lo que más llama la atención es que esta situación se ha dado inclusive en las instituciones estatales encargadas de las campañas de salud pública.

Entre los problemas ocasionados por los plaguicidas en la contaminación ambiental no podemos pasar por alto lo referente a la inactivación y destino final de los remanentes y envases de plaguicidas, que en los países de América Latina, generalmente, son inadecuados.

Los compuestos de mayor persistencia, como los insecticidas organoclorados, son los más frecuentemente implicados en las situaciones de contaminación ambiental, ya sea en el lugar de la aplicación o por movimiento a través del ambiente, de manera especial en cursos de agua siendo eventualmente depositados en los lagos y océanos. Tanto en los suelos como en las aguas aumentan sus concentraciones. Sus residuos se acumulan en forma progresiva en la cadena alimentaria, siendo más notable en peces, aves y aún en mamíferos. Los fenómenos de bioacumulación y biomagnificación son de especial importancia en el caso de estos plaguicidas.

3. Resistencia de las plagas a la aplicación de plaguicidas

Otro de los problemas ambientales derivado del uso de plaguicidas y que tiene serias repercusiones sobre las posibilidades de controlar las plagas agrícolas o los vectores de enfermedades, es la resistencia.

La aplicación de plaguicidas en forma repetida o en dosis inadecuadas, propicia la selección de individuos de plagas que pueden tolerar dosis más altas que las requeridas para matar a la mayoría de la población. El fenómeno de la **resistencia** se conoce desde 1911 y se ha incrementado desde 1947 con la introducción y aplicación en gran escala de los **plaguicidas sintéticos** y ocurre en grupos tan diversos como insectos, ácaros, hongos, plantas y roedores.

La resistencia en los artrópodos ha mostrado un incremento notable. En 1965 se registraron 182 cepas resistentes; en 1986, 228; en 1977, 364 y en 1980, 432 (54).

En Costa Rica se han detectado plagas que no responden a productos químicos antes efectivos, como el insecto Liriomyza a piretroides, metil paratión y metamidofós; la Phytophthora al metalaxil; la maleza Echinocloa colonum al propanil y el zancudo Aedes aegypti los organoclorados y organofosforados (30).

Ante los problemas de resistencia en las plagas, la tendencia inmediata en el agricultor ha sido la de aumentar la concentración, incrementar la frecuencia de las aplicaciones o lo que es peor aún emplear mezclas de varios plaguicidas ("cocteles"). En países del Istmo Centroamericano se llegó a practicar hasta 70 aplicaciones por temporada en el cultivo de algodón con un gasto en plaguicidas que llegó a representar entre 30 y 50% de los costos de producción.

Entre los mecanismos por los cuales se genera la resistencia pueden mencionarse el desarrollo de enzimas que biotransforman el plaguicida, modificaciones en el lugar de acción de éste o que hacen más lenta la penetración del mismo.

TENGA PRESENTE QUE:

La resistencia de las plagas a los plaguicidas y las tendencias inmediatas que aún persisten, en algunos agricultores, como aumentar la concentración, incrementar la frecuencia de las aplicaciones y usar mezclas ("cocteles"), son factores que aumentan la contaminación ambiental.

IV. EJERCICIOS Y ACTIVIDADES

RESUMENES

Elabore en las siguientes dos hojas resúmenes que usted pueda derivar del estudio del tema. Recuerde que el valor de un esquema o un resumen desde el punto de vista del aprendizaje reside en el proceso de hacerlos.

*En este punto le recomendamos que regrese a los objetivos de aprendizaje y los vuelva a leer detenidamente . . .
¿ Cree que los alcanzó ? . . .*

Este análisis le permitirá autoevaluarse y definir si hay temas que debe volver a repasar.

Si considera que alcanzó los objetivos propuestos, usted está listo para llenar su hoja de autoevaluación.

ADELANTE !!

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLINICA**

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. FAO. International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides. Rome, Food Agriculture Organization of the United Nations. 28 pp. 1986.
2. International Programme of Chemical Safety. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and Guidelines to Classification 1996-1997. Geneva IPCS 1996 WHO/IPCS/96.
3. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Pesticides Branch. Pesticides Safety Precautiones Scheme. London, United Kingdom, Ministry of Agriculture, 1979.
4. Edwards C.A. Agrochemicals as Environmental Pollutants. In: Van Hofsten B. and Ekstrom G. ed. Control of Pesticide applications and Residues in food. A guide and directory 1986. Uppsala, Swedish. Science Press pp 1-19, 1986
5. World Bank. World development report. New York, USA, World Bank, 1982.
6. Food and Agriculture Organization. Agriculture: Toward 2000. Tome Italia, FAO, 1981.
7. Instituto Centroamericano de Investigación y Tecnología (ICAITI) Seminario Regional sobre uso y manejo de los plaguicidas en Centro América. Cuatemala City. Guatemala, 261 pp. 1978
8. United Nations Environment Programme. The State of the Environment. Nairobi, Kenya UNEP, 1985.
9. UNEP, Agro-industry and the environment. Post harvest loss reduction. Industry and Environment 4 (1):1-22, 1981.
10. FAO. Prevention of post-harvest food losses. Rome. Food and Agriculture organization of the United Nations, 120 pp, 1985
11. SMITH, A. and Lossev, O. Pesticides and equipment requirements for national vector control programmes in developing countries 1978-1984. Unpublished WHO document VBC/81.4 Geneva, 1981.
12. WHO. Biological Control of Vectors of disease: Sixth report of the WHO Expert committee on Vector Biology and Control Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 679), 1982.
13. Organización Panamericana de la Salud. Insecticidas utilizados en los programas de Malaria de Países de América CP/HPT Washington, 1990.
14. SMITH, A. and Graz N.G. Urban vector and Rodent Control Services. Unpublished WHO document WHO/VBC/84.4 Geneva, 1984.
15. WHO. Urban Vector and pest control: eleventh report of the WHO Expert Committee on vector Biology and Control. Geneva World Health Organization (WHO Technical Report Series No. 767), 1988
16. Keiding, J. The house-fly: Biology and Control. Geneva, Switzerland, WHO, Vector Biology and control Division, 1976 WHO/VBC/76.650, p.81

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

17. World Health Organization. SAFE USE OF PESTICIDES. Geneva. 1991 (WHO Technical Report Series)
18. Wood Machenzic and Co. The pesticide World Market: Current trends and development of new products. GIFAP Bulletin 9(9):2-6, 1983.
19. World Health Organization and United Nations Environment Programme. Public health impact of pesticides used in agriculture. Geneva-Switzerland, WHO, 1990.
20. Confederación Universitaria Centroamericana (CSUCA) y Gobierno de Noruega. Diagnóstico sobre el uso e impacto de los plaguicidas en Costa Rica, El Salvador, Guatemala y Honduras, 1989.
21. RAHEA Y. y col. Estudio de las importaciones de pesticidas agropecuarios en Panamá y su influencia en el fortalecimiento de la producción a bajo costo. Universidad de Panamá, 1989.
22. JEYARATNAM J. Acute Pesticide Poisoning: A Mayor Global Health Problem, in Wld Hlth Statist. Quart, 43 (1990).
23. WESSELLING, C et al. Estudio epidemiológico de intoxicaciones con plaguicidas en Costa Rica. OPS/Universidad Nacional. S.José, 1988.
24. SAMAYOA, M.A et al. Diagnóstico sobre el uso e impacto de los plaguicidas en Guatemala. CSUCA/U.San Carlos/Ministerio de Cooperación para el Desarrollo de Noruega. Guatemala, 1988.
25. AGUILAR H. Diagnóstico sobre el uso e impacto de los plaguicidas en América Central: Caso de Honduras. CSUCA/Universidad Nacional Autónoma de Honduras/Ministerio de Cooperación para el desarrollo de Noruega. Tegucigalpa, 1988.
26. LOPEZ E. y col. Diagnóstico sobre el uso e impacto de los plaguicidas en el Salvador. CSUCA/Universidad de El Salvador/ Ministerio de Cooperación para el Desarrollo de Noruega. San Salvador, 1988.
27. MOLINA, G. Efectos a la salud de los Plaguicidas Agrícolas. Estudio de situación e iniciativas de la Organización en países de la Región de las Américas. México, 1990.
28. ALBERT, L. Plaguicidas y Salud en América Latina. México, 1990 (en preparación).
29. KEIFER M., Pacheco F. Reporte de encuesta de subregistro de intoxicaciones con plaguicidas sobre el año 1989, Región II León, Nicaragua. 1991.
30. WESSELLING, C. y Trivelato M. Plaguicidas Medio Ambiente y Salud, Costa Rica. Proyecto Masica/OPS. San José, 1990.
31. McCONNEL et al. 1989 en: APPEL J. et BECK I.M. Diagnóstico global sobre plaguicidas en Nicaragua y sus efectos a la salud humana y al medio ambiente. Masica/CSUCA/OPS. Managua, 1990.
32. LOBO, F. et al. Tumores malignos poco frecuentes en el niño: aspectos clínicos y epidemiológicos. Bol.Med.Hosp.Infante. Mex. 42(11):670-676, 1985.
33. RAMIREZ, A.L y Ramírez C.M. Esterilidad masculina causada por la exposición laboral al nematicida 1,2 dibromo- 3 cloropropano. Act. Med. Cost. Vol 23(3):219-222, 1980.

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

34. HONDURAS. Contaminación del medio ambiente. In: XXVII Reunión de Ministros de Salud Pública y XII de Directores Generales de Salud de Centroamérica y Panamá. San José Costa Rica, 1982.
35. COLE, D.C. y col. Vigilancia de las enfermedades provocadas por plaguicidas: La experiencia Nicaragüense. Bol.Of.Sanitaria Panamericana. 105(3), 1988.
36. GTZ. Cooperación Técnica Alemana 1982. Informe de la Oficina de Cooperación Técnica del Convenio Costarricense Alemán de Sanidad Vegetal. Costa Rica, 1988.
37. CASTILLO, L.E y Wesselling C. Diagnóstico de la problemática de los plaguicidas en Costa Rica. Universidad Nacional Heredia, 1987.
38. RUIZ, D. y Rojas J. L. Residuos de organofosforados en leche de vaca. Ciencias veterinarias 10(3):19, 1988.
39. DE CAMPOS, M. Problemas Asociados con el uso de Plaguicidas en Guatemala. OPS/Lucam. Seminario sobre problemas asociados con el uso de plaguicidas en Centroamérica y Panamá. San José, Costa Rica, 1987.
40. Consulta personal, Dr. Feliciano Pacheco, Ministerio de Salud Nicaragua.
41. INTERNATIONAL Atomic Energy Agency. Studies of the Magnitude and nature of pesticide residues in stored products using radiotracer techniques. Vienna, 1990.
42. Consulta personal, Dr. Eduardo Lucas Mora, PANAMA
43. ALBERT, L. Residuos de plaguicidas organoclorados en leche materna y riesgo para la salud. Bol.Of.Sanit.Panam. 91(1) 1981.
44. EPA Journal. Pesticides and Food Safety. Vol. 16 No. 3, 1990.
45. GTZ. Cooperación Técnica Alemana. Informe de la Oficina de Cooperación Técnica del Convenio Costarricense Aleman de Sanidad Vegetal. Costa Rica, 1990.
46. PROEXAG. Detenciones de productos agrícolas de Centro América en los puertos de entrada de EE.UU., en el año fiscal de 1989. Programa de la Agencia Internacional para el Desarrollo de los EE.UU. (USAID), para la promoción de exportaciones agrícolas. Preparado por: Program Evaluation Branch (HFC-UZ), 1989.
47. DEPARTMENT of Health and Humans Services. Food and Drug Administration/ Import Operations Branch. World Import Detention Summary. Fiscal Year 1990. Rockville, MD, USA 1991.
48. BOYD E M. Dietary protein and pesticide toxicity in male weanling rats. Bull WHO 40(5):801-805, 1969.48.
49. BOYD E M et al. The acute oral toxicity of parathion in relation to dietary protein. Arch Toxicol 24(3):238-253, 1969
50. PURSHOHAM T. Effect of high-fat and high protein diets on toxicity of parathion and diclorvos. Arch Environ Health 38(3):168-171, 1983.
51. CASTERLINI JL Jr, Williams CH. Effect of pesticide admininstration upon esterase activities in serum and

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

- tissues of rats fed variable casein diets. Toxicol Appl Pharmacol 14(2):266-275, 1969.
52. HIDALGO, C. Determinación de residuos de plaguicidas organoclorados en huevos de ocho especies de aves acuáticas que anidan en la Isla Pájaros. Guanacaste. Universidad de Costa Rica. Costa Rica, 1986.
53. BUESO, J.A. et al. Efectos de los plaguicidas en Honduras. Tegucigalpa, 1987.
54. United Nations Environment Programme. The State of the World Environment. Nairobi, Kenya, UNEP, 1987.
55. Ministerio de Salud (Costa Rica). Reporte oficial de intoxicaciones con plaguicidas 1996. [Http ://www.netsalud.sa.cr/ms/estadist/intxpub.htm](http://www.netsalud.sa.cr/ms/estadist/intxpub.htm).
56. Ministerio de Salud (Costa Rica). Situación de salud de Costa Rica 1996. [Http ://www.netsalud.sa.cr/ms/memoria/cap1-2.htm](http://www.netsalud.sa.cr/ms/memoria/cap1-2.htm).
57. OPS Nicaragua. Boletín Epidemiológico No. 10. [Http ://www.ops.org.ni/ops-ni/p-salud/bol-10-4.htm](http://www.ops.org.ni/ops-ni/p-salud/bol-10-4.htm).
58. PANUPS. Global pesticide market grows in 1996. Pesticide Action Network North America Updates Service (March 17, 1997). [Http://www.panna.org/panna](http://www.panna.org/panna)
59. PANUPS. Top ten agrochemical companies in 1996. Pesticide Action Network North America Updates Service(April 30, 1997). [Http://www.panna.org/panna](http://www.panna.org/panna)
60. **AQUÍ VIENE REFERENCIA DE GUATEMALA (HERIBERTO)**
61. Arias F. et al. Estudio sobre políticas fitosanitarias en Honduras. Tegucigalpa: mimeografiado, 1997.
62. Zeledón B., Buchheit B. Evaluación de la política fitosanitaria en El Salvador. San Salvador: Mimeografiado, 1997.
63. Zúñiga PA, Ruiz EN, Hernández M. Intoxicaciones más frecuentes en pacientes del Hospital Rosales, período junio 95, mayo 96. San Salvador: Hospital Nacional Rosales, 1996.
64. Programa de Plaguicidas MINSA CENTRAL (Nicaragua). Incidencia de intoxicaciones en 1996 y 1997. Bol. Epidem. E Informativo, VI(11).
65. Pereira A. Políticas fitosanitarias en Panamá. Panamá: Mimeografiado, 1997.
66. Centro para la Investigación en Recursos Acuáticos de Nicaragua.

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

UNIDAD I.

**PLAGUICIDAS
DE TIPO ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS**

CONTENIDOS

-	Características generales	
-	Toxicocinética toxicodinámica	y
-	Diagnóstico tratamiento	y
-	Pronóstico seguimiento	y

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCION
II.	PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS
A.	CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS
1.	Organofosforados
2.	Carbamatos
B.	TOXICOCINETICA Y TOXICODINAMICA DE PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS
1.	Vías de absorción, procesos de biotransformación y de eliminación
2.	Mecanismos de acción sobre el organismo
	Ejercicios intratexto
C.	DIAGNOSTICO DE LA INTOXICACION AGUDA
1.	Historia clínica
2.	Examen físico
3.	Pruebas de laboratorio
4.	Diagnóstico diferencial
	Ejercicios intratexto
D.	TRATAMIENTO
1.	Primeros auxilios
2.	Tratamiento médico
	Ejercicios intratexto
E.	PRONOSTICO Y SEGUIMIENTO
III.	BIBLIOGRAFIA
IV.	AUTOEVALUACION

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA

ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA

I. INTRODUCCION

Al desarrollar los contenidos de la primera unidad, usted entró de una manera general al amplio e interesante mundo de los plaguicidas. Seguramente ha logrado comprender la importancia que éstos tienen sobre todo para la producción agrícola en nuestros países. Sin embargo, los riesgos que conlleva su utilización, hace necesario que profundicemos en el estudio, a partir de esta unidad, sobre los daños que su uso inadecuado provocan en el ser humano, para poder ejecutar las acciones que, como profesionales de la medicina, debemos realizar para salvar el mayor número posible de personas mediante el manejo correcto del paciente intoxicado por plaguicidas.

Esta Unidad II "**Plaguicidas de tipo organofosforados y carbamatos**" le permitirá obtener los conocimientos básicos necesarios para determinar los efectos tóxicos de estos compuestos químicos en el ser humano y adquirir las habilidades necesarias para elevar la calidad de la atención que brinda a los pacientes con intoxicación por organofosforados y carbamatos.

Si usted está listo, adelante, la unidad es suya.

II. PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS

A. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS

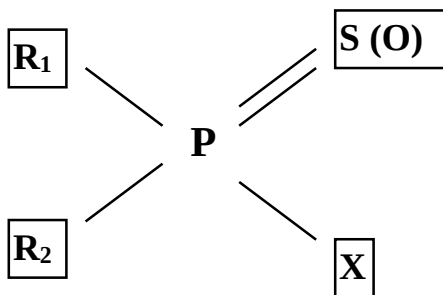
1. Organofosforados

Bajo esta denominación se incluyen más de 200 sustancias químicas que se emplean principalmente como insecticidas y nematocidas; sin embargo, algunas de ellas se utilizan también como herbicidas, fungicidas, plastificantes y flúidos hidráulicos (en la industria) y como arma de guerra química.

Los organofosforados son ésteres del ácido fosfórico (unión de un ácido y un alcohol) y una variedad de alcoholes, generalmente liposolubles.

Su estructura básica es:

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA**



en donde R_1 y R_2 pueden ser alquilo, alcoxi, ariloxi, amido u otros y X puede ser un grupo haluro, fenoxi, tiofenoxi, fosfato, carboxilato, etc.

Cuando el **átomo que se une al fósforo** con el **doble enlace** es el **oxígeno**, el compuesto se denomina **OXON**, y es un **potente inhibidor** de la enzima **colinesterasa** y de otras esterasas. Sin embargo, con el oxígeno en esta posición, también se favorece la hidrólisis del compuesto, especialmente bajo condiciones alcalinas. Para hacer estos compuestos más resistentes a esta hidrólisis, y por consiguiente, para prolongar su vida media en el ambiente, muchos organofosforados **presentan** un átomo de **azufre en vez** del átomo de **oxígeno**. Estos organofosforados se denominan **TIONES**. Los **tiones** son inhibidores pobres de la colinesterasa, pero **penetran** las membranas biológicas más **rápidamente** que los **oxones**. La sustitución de uno de los radicales oxígenos del átomo de fósforo, por un átomo de flúor, formando el fluorofosfato de alquilo correspondiente, generalmente potencia su acción anticolinesterásica y, especialmente, dificulta la regeneración de las enzimas inhibidas.

En el ambiente, los **tiones** se **convierten en oxones** por acción del oxígeno y la luz solar, y **en el organismo por acción de las enzimas microsomaes del hígado**. En otras palabras, los **tiones** son sustancias **altamente tóxicas** por su **habilidad de atravesar las barreras biológicas** y por la **facilidad de convertirse en oxones dentro del organismo**.

Los efectos fisiológicos dañinos de estos compuestos se descubrieron a finales de la década de los treinta, pero no fue sino hasta la década siguiente que empezaron a comercializarse como plaguicidas.

Dentro de las propiedades fisicoquímicas de los organofosforados podemos resaltar las siguientes.

- La mayor parte de ellos son liposolubles, lo que favorece su penetración al organismo.

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA

- Poseen baja presión de vapor, con excepción de algunos pocos (por ejemplo, el diclorvos). Esto los hace poco volátiles.
- La principal forma de degradación en el ambiente es la **hidrólisis**, especialmente bajo condiciones **alcalinas**, lo que tiene importancia en el proceso de destrucción del plaguicida.

A continuación se presentan ejemplos de nombres comerciales y comunes de los plaguicidas organofosforados más conocidos.

NOMBRE COMUN	NOMBRE COMERCIAL
Pirimiphos-methyl	Actellic
Pyrazophos	Afugan
Fenitrothion	Agrotion
Coumaphos	Asuntol, Co-Ral
Fenthion	Baytex, Lebaycid
Dicrotophos	Bidrin
Phenthoate	Cidial 50L
Terbuphos	Counter
Profenophos	Curacron, Tambo
Azinphos-methyl	Gusathion
Triazophos	Hostathion
Isoxathion	Karphos
Malathion	Maltox, Carbofos, Cythion
Ethoprop	Mocap
Fenamiphos	Nemacur
Diazinon	Spectracide Diazinon, Basodin
Methamidophos	Tamaron, Metamidofos, Monitor, M.T.D.
Tetrachlorvinphos	Tetrachlorvinfos, Gardona
Parathion	Thiophos, Folidol, Bladan
Triclorphon	Triclorphon, Diptorex
DDVP, Dichlorvos	Vapona

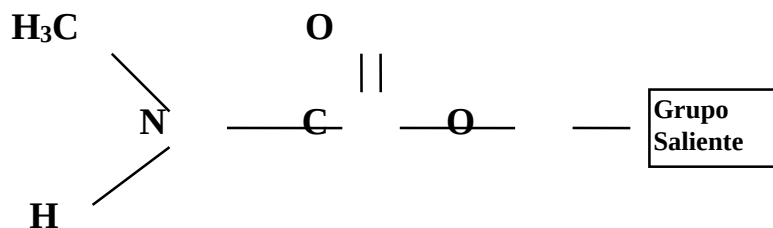
2. Carbamatos

El grupo químico de los carbamatos corresponde a ésteres derivados de los ácidos N-

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA

metil ó dimetil carbámico y comprende más de 25 compuestos que se emplean como insecticidas y algunos como fungicidas, herbicidas o nematocidas .

La estructura básica de los carbamatos es la siguiente:



Del mismo modo que los organofosforados, los carbamatos son fácilmente hidrolizables en soluciones alcalinas

Seguidamente se incluyen ejemplos de nombres de plaguicidas carbamatos más conocidos.

NOMBRE COMUN

NOMBRE COMERCIAL

Aldicarb

Aldicarb, Temik

Propoxur

Baygon, Uden, Okebo

Benomyl

Benlate

Carbofuran

Curater, Furadan, Carbofuran

Methomyl

Lannate, Nodrin

Methiocarb

Mesuro

**B. TOXICOCINETICA Y TOXICODINAMICA DE PLAGUICIDAS
ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS**

**1. Vías de absorción, procesos de biotransformación
y de eliminación**

Los organofosforados ingresan al organismo por las vías cutánea, respiratoria y digestiva.

Las dos primeras constituyen las rutas más comunes de penetración en intoxicaciones

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA

laborales y la última es más frecuente en intoxicaciones de otro origen.

Las propiedades liposolubles de estas sustancias y el tipo de disolvente que se emplea con el ingrediente activo (parte biológicamente activa del plaguicida), unidos a las frecuentes lesiones cutáneas que suele presentar el individuo que las manipula, **facilitan** su penetración por esa vía.

Por inhalación se absorben cuando se trabaja durante su formulación, mezcla, aplicación o almacenamiento, o cuando se presentan incendios o derrames.

El ingreso por vía oral ocurre mediante ingestión voluntaria o accidental, o por alimentos que hayan sido **excesivamente** expuestos a estos plaguicidas.

La vida media de los compuestos organofosforados y de sus productos de biotransformación, es decir, de conversión metabólica, es relativamente corta. Dicho proceso de transformación se lleva a cabo mediante la presencia de enzimas oxidasas, hidrolasas y glutathion-S-transferasas, principalmente hepáticas y puede dar como resultado metabolitos más tóxicos.

La **eliminación** de los organofosforados es **rápida** y tiene lugar por la **orina** y, en menor cantidad, por heces y aire expirado; su **máxima excreción** se alcanza a los **dos días**; luego disminuye rápidamente.

Los carbamatos, del mismo modo que los organofosforados, ingresan al organismo por las vías cutánea, respiratoria y digestiva. **No se acumulan** en el organismo; su biotransformación se realiza a través de tres mecanismos básicos: **hidrólisis**, **oxidación** y **conjugación**. La eliminación se hace principalmente por vía urinaria.

2. Mecanismos de acción sobre el organismo

Aunque los organofosforados y los carbamatos poseen grupos químicos diferentes, el **mecanismo a través** del cual producen **toxicidad** es **similar** y se asocia con la **inhibición de la acetil-colinesterasa** (ACh), la enzima responsable de la **destrucción y terminación** de la **actividad biológica del neurotransmisor acetilcolina** (AC). Con la acumulación de la AC se altera el funcionamiento normal del impulso nervioso.

En el caso de algunos organofosforados se inhibe también la esterasa neuropática (NTE) y esta inhibición, junto con el incremento del Ca^{2+} intracelular por alteración de la enzima calcio-calmodulina-quinasa II, parecen constituir el mecanismo de producción de la neuropatía retardada. La NTE puede ser utilizada como un biomarcador de efecto,

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA

predictor del desarrollo de neuropatía periférica retardada inducida por organofosforados.

Analicemos, en primer lugar, de qué manera la enzima acetil-colinesterasa actúa sobre la acetilcolina, para luego estudiar la forma como los organofosforados y los carbamatos afectan la actividad de la colinesterasa, alterando de esta manera, la función de la acetilcolina en la transmisión de los impulsos nerviosos.

En el citoplasma de la terminal axónica de las neuronas presinápticas del tipo colinérgico, que utilizan la acetilcolina como neurotransmisor, existen unas vesículas especiales que contienen acetilcolina. El impulso nervioso causa la liberación de este neurotransmisor al espacio sináptico; la acetilcolina se difunde en el espacio sináptico hasta ponerse en contacto con un receptor colinérgico específico, situado en la membrana post-sináptica. Este receptor es de naturaleza proteínica con alta afinidad por la acetilcolina. Por acción de esta última, se modifica la conformación del receptor, provocando cambios en la permeabilidad de la membrana a los cationes de sodio y potasio o ambos, lo que altera el potencial de membrana de la neurona post-sináptica, haciéndola partícipe de la transmisión del impulso nervioso.

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA

Las sinapsis colinérgicas se localizan en las fibras nerviosas autónomas preganglionares, en todas las fibras parasimpáticas posganglionares, en las terminaciones nerviosas a la médula adrenal (que embriológicamente hablando es un ganglio), y en terminaciones nerviosas a ciertas glándulas sudoríparas y vasos sanguíneos. Las sinapsis neuromusculares también son colinérgicas.

Se conocen dos tipos de sinapsis colinérgicas: las **muscarínicas** y las **nicotínicas**, que se diferencian entre sí por el tipo de receptor, su localización y su función fisiológica. Reciben su nombre debido a que la nicotina y la muscarina producen una **respuesta similar** a aquella de la **acetilcolina**. Las **sinapsis neuromusculares** y las **preganglionares** son **nicotínicas**, mientras que las **post-ganglionares** son generalmente del tipo **muscarínico**. Las sinapsis nicotínicas son inhibidas por curare o su principal sustancia activa, la d-tubocurarina, mientras que las sinapsis muscarínicas son inhibidas por atropina. Los **receptores condicionan los signos y síntomas** de los **efectos muscarínicos y nicotínicos**.

La acetilcolinesterasa produce, como hemos dicho, la inactivación de la acetilcolina, con la consiguiente interrupción de la transmisión del impulso nervioso. La acción de la acetilcolina es muy rápida: se estima que es capaz de hidrolizar una molécula de acetilcolina en ácido acético y colina en 1 milisegundo. La reacción química producida en este proceso es:

Paso 1: Acetilcolina + enzima (Acetilcolinesterasa) $\rightarrow$ Colina + *Acetilcolinesterasa acetilada*

Paso 2: *Acetilcolinesterasa acetilada* + H₂O $\rightarrow$ Acetilcolinesterasa + ácido acético

La colina puede regresar a la membrana presináptica y ser reutilizada en la síntesis de la acetilcolina. En la figura No. 1 podemos observar un esquema en el que se representa la transmisión nerviosa en la sinapsis colinérgica.

Las colinesterasas, es decir, las enzimas que producen la hidrólisis de la acetilcolina pueden ser de dos tipos, a saber:

- La colinesterasa verdadera, acetilcolinesterasa, colinesterasa eritrocitaria, específica o de tipo **e**, se encuentra unida a las membranas de las neuronas, en las sinapsis ganglionares de la estructura neuromuscular del organismo y en los

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA

eritrocitos.

- La pseudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica, también denominada butirilcolinesterasa, colinesterasa plasmática o de tipo **S**, está presente generalmente en forma soluble en casi todos los tejidos (principalmente hígado) y en el plasma, pero en poca concentración en el sistema nervioso central y periférico. Dicha enzima también es inhibida por los plaguicidas organofosforados y carbamatos, pero **sin** manifestación de **síntomas clínicos**.

UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES

COLINESTERASA VERDADERA : Biomarcador de elección para utilizar en los sistemas de vigilancia de la exposición crónica y en casos de intoxicación aguda.

PSEUDOCOLINESTERASA : La medición de su actividad constituye una ayuda importante para el diagnóstico de las intoxicaciones agudas

ESTERASA NEUROPÁTICA (NTE) : Se utiliza para el diagnóstico de la neuropatía retardada producida por algunos plaguicidas OF. Se determina en linfocitos humanos.

Veamos seguidamente de qué manera los plaguicidas de tipo organofosforados y carbamatos actúan sobre el organismo humano inhibiendo, como hemos dicho, la **actividad colinesterásica**, es decir, comportándose como sustancias **anticolinesterásicas** (permitiendo así que la acetilcolina siga ejerciendo su actividad).

Estos compuestos reaccionan con la enzima de manera similar a la acetilcolina:

PASO 1: AB + acetilcolinesterasa ----> B + acetilcolinesterasa modificada (A)

PASO 2: Acetilcolinesterasa modificada (A) + H₂O ----> A + Acetilcolinesterasa.

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA

AB representa la molécula del organofosforado o carbamato. En el primer paso, la parte ácida (**A**) del plaguicida se incorpora covalentemente en el sitio activo de la enzima, mientras que se libera su fracción alcohólica (**B**).

En el segundo paso, una molécula de agua libera la parte ácida (**A**) del plaguicida, dejando la enzima libre y, por lo tanto, **reactivada**. Este proceso de reactivación dura menos tiempo con los carbamatos, mientras que con los organofosforados puede ser mucho más prolongado e incluso llegar a ser **irreversible**. De ahí que, clínicamente hablando, los carbamatos se consideran **inhibidores reversibles**, por cuanto, en poco tiempo dejan la enzima libre, mientras que a los organofosforados se les llama **inhibidores irreversibles** ya que, como acabamos de anotar, el proceso de reactivación tarda mucho más tiempo, lo que hace que la enzima pierda sus propiedades catalizadoras.

Una vez comprendida la forma como éstos compuestos actúan en el organismo humano, el problema se reduce a determinar qué compuestos pueden utilizarse como antídotos. Así tenemos, entonces que, para la intoxicación tanto con plaguicidas organofosforados como con carbamatos, deben emplearse **bloqueadores** de los receptores colinérgicos (atropina, por ejemplo). De esta forma se impide que el **exceso** de **acetilcolina** continúe actuando sobre el receptor. En el caso de los organofosforados también puede hacerse necesario reactivar la enzima. Esta reactivación de la enzima fosforilada puede **acelerarse** utilizando **oximas**, que actuarán liberando el grupo ácido que se ha incorporado al centro activo de la enzima. En las **intoxicaciones** con **carbamatos**, está contraindicado utilizar **oximas** como antídoto.

La **estructura química** de cada organofosforado tiene **importancia** respecto a su **efecto** sobre la enzima, al aumentar o disminuir la reactividad del átomo de fósforo con grupos nucleofílicos; es decir, la **estructura** de estos compuestos influyen sobre el nivel de **toxicidad**. Se ha observado, además, que puede existir selectividad en la inhibición de la colinesterasa plasmática o de la eritrocitaria, según el tipo de compuesto organofosforado de que se trate. Por ejemplo, los siguientes compuestos producen una mayor inhibición de la pseudocolinesterasa: clorpirifós, demetón, diazinón, diclorvós, malatión, mipafós y triclorfón; una mayor inhibición de la colinesterasa eritrocitaria la producen el dimefós, mevinfós, paratión y metilparatión. Cuando la acetilcolinesterasa es inhibida en forma irreversible por un organofosforado, la restauración de la actividad enzimática depende del tipo de derivado del ácido fosfórico y de la síntesis de nuevas moléculas de enzima.

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA

La estructura química del carbamato también es importante para predecir el grado de toxicidad, pero en este caso la razón es diferente a la ya explicada con los organofosforados. Los carbamatos más tóxicos son aquellos que mejor se acoplan al centro activo de la enzima (ejemplos: Carbofuran, Aldicarb, metomil). La reactividad química de los carbamatos es muy similar en todos ellos.

C. DIAGNOSTICO DE LA INTOXICACION AGUDA

1. Historia clínica

La historia clínica debe enfatizar la búsqueda de antecedentes laborales de la persona intoxicada, esta información es de gran importancia no sólo para determinar si la intoxicación es de origen laboral, accidental, o con fines de suicidio, sino para recoger datos útiles, que permitan conocer, al máximo, detalles tales como:

- Vía(s) de penetración y tiempo de exposición.
- Composición química del plaguicida, (siempre y cuando pueda revisarse la etiqueta o la persona esté en capacidad de suministrar esa información).
- Cantidad de producto a que ha sido expuesto el paciente.
- Tratamientos caseros que se hayan administrado.
- Posible contaminación de otras personas.
- Otros

2. Examen físico

En el momento de efectuar el examen físico debe tenerse presente que en la intoxicación por plaguicidas inhibidores de colinesterasas, la aparición de signos y síntomas depende del grado de inhibición de la enzima y, en alguna medida, de la rapidez de este proceso. Los signos y síntomas pueden variar en intensidad y frecuencia, según el grado de intoxicación. En la intoxicación por organofosforados se pueden presentar tres formas clínicas: La

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

primera es la intoxicación aguda ; la segunda, el síndrome intermedio y la última, la neurotoxicidad. tardía. En la intoxicación por carbamatos solo se presenta intoxicación aguda ya que son rápidamente degradados. En el cuadro siguiente se encuentran las manifestaciones clínicas de la intoxicación por inhibidores de la colinesterasa, entendiéndose entonces, que solo las manifestaciones de la intoxicación aguda son comunes para organofosforados y carbamatos.

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS

INTOXICACIÓN AGUDA (ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS)	NEUROTOXICIDAD INTERMEDIA O SÍNDROME INTERMEDIO (ORGANOFOSFORADOS NEUROTOXICOS)	NEUROTOXICIDAD TARDÍA (ORGANOFOSFORADOS NEUROTOXICOS)

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA

Dependiendo de la actividad de los organofosforados o carbamatos, a nivel de los **receptores muscarínicos** o **nicotínicos**, los signos y síntomas de la intoxicación pueden agruparse, a su vez, en tres síndromes de base colinérgica, a saber: el **muscarínico**, el **nicotínico**, y el del **sistema nervioso central**.

A continuación se presentan los signos y síntomas más frecuentes según receptores afectados.

SINDROME MUSCARINICO *	
OJOS	Dificultad de acomodación Epífora Hiperemia conjuntival Miosis Visión borrosa
MEMBRANAS MUCOSAS	Hiperemia Rinorrea
PULMON-BRONQUIOS	Broncorrea Cianosis Disnea Dolor torácico Espiración difícil por broncoconstricción y broncorrea Tos
TRACTO DIGESTIVO	Anorexia Cólico Incontinencia fecal Diarrea Náuseas Sialorrea Tenesmo Vómito
CORAZON-VASOS	Bloqueo cardíaco Bradicardia Arritmias Hipotensión
VEJIGA	Disuria Micción involuntaria
PIEL	Diaforesis
GLANDULAS EXOCRINAS	Hipersecreción Sudoración

* **Receptores muscarínicos especialmente en músculo liso, corazón y glándulas exocrinas.**

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD EN TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

SINDROME NICOTINICO	
SINAPSIS GANGLIONARES	Cefalea Hipertensión pasajera Mareo Palidez Taquicardia
MUSCULO ESQUELETICO (Placa motora)	Calambres Debilidad generalizada (incl. músculos respiratorios) Fasciculaciones Mialgias Parálisis flácida

SINDROME DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Ansiedad Ataxia Babinski Cefalea Coma Confusión Convulsiones Depresión Depresión de centros respiratorio y circulatorio Perturbación mental Irritabilidad Somnolencia

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

3. Pruebas de laboratorio

La determinación de la actividad colinesterásica en sangre es la prueba de laboratorio que se utiliza como ayuda diagnóstica en la intoxicación por plaguicidas organofosforados y carbamatos.

En la actualidad se cuenta con una amplia gama de métodos de laboratorio para medir la inhibición de la colinesterasa, los cuales se utilizan de acuerdo con los recursos disponibles en cada país. Es muy importante tener presente, al momento de interpretar un resultado de la actividad de la colinesterasa, cuál fue el método utilizado y los valores normales que se obtienen localmente con ese método. A continuación se describen los más conocidos y utilizados actualmente:

**VALORES DE ACTIVIDAD COLINESTERASICA
SEGUN DIFERENTES METODOS**

METODO	SUSTRATO	TEMPERATURA °C	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA	UNIDADES
Tintométrico Papeles reactivos para determinar ACh [Pharmachim CheA-R]		24 - 45	Plasma o suero	Normales 2,3 - 3,5 Elevados: 4.0 - 5,0 Ligeramente disminuídos: 1,8 - 2,0 Moderadam. disminuídos: 1,5 - 1,6 Fuertemen. disminuídos: 1,0 Excesiv. disminuídos: 0,0 - 0,5	UI/ml
Tintométrico (Edson) [Lovibond ^R]	Perclorato de acetilcolina	10 - 45	Sangre total	Normales 100% y 87,5% Sobreexposición 75% y 62,5% Sobreexp. seria 50% y 37,5% Sobreexp. muy seria 25%, 12,5 y 0%.	Porcentaje de actividad

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

VALORES DE ACTIVIDAD COLINESTERASICA

SEGUN DIFERENTES METODOS (continuación)

METODO	SUSTRATO	TEMPERATURA °C	MUESTRA	VALORES DE REFERENCIA	UNIDADES
Electrométrico (Michel) ▲ Ph	Cloruro o bromuro de acetilcolina	25	Eritrocitos Plasma	Hombres 0,766 ± 0.007 Mujeres 0,750 ± 0.008 Hombres 0,953 ± 0.012 Mujeres 0,817 ± 0.017	▲pH/hora
Espectrofotométrico [Merck ^R] ▲ A 405 nm	Yoduro de S-butilil- tiocolina	25	Suero o Plasma	Hombres 2,3 - 7,4 Mujeres 2,0 - 6,7	KU/l
Espectrofotométrico [Boehringer ^R] ▲ A 405 nm	Yoduro de butiril- tiocolina	25 30 37	Suero o Plasma	Niños, hombres, mujeres >40 años 25°C = 3.500 - 8.500 30°C = 4.300 - 10.500 37°C = 5.400 - 13.200	U/l
				Mujeres (16-39 años) no embarazadas y sin anticonceptivos orales 25°C = 2.800 - 7.400 30°C = 3.500 - 9.200 37°C = 4.300 - 11.500	
				Mujeres (18-41 años) embarazadas o tomando anticonceptivos orales 25°C = 2.400 - 6.000 30°C = 3.000 - 7.400 37°C = 3.700 - 9.300	
Espectrofotométrico [Colorímetro EQM Research] ▲ A 440 nm	Yoduro de acetilcolina	21 - 40	Eritrocitos	X 3,6 U/ml (1,79 - 5,22 X 25,0 U/g Hb (20,5 - 32,9) X 2,9 KU/l (892 U.A.) ^{b)}	U/ml U/g Hb
	Yoduro de bu- tiriltiocolina		Plasma	X 2,86 U/ml (1,92-4,03)	
Titrimétrico (Consumo de NaOH 0.01N)				0.34 - 0.45 Permisible 0.30 - 0.34 Exposición <0.30 Presuntivo de intoxicación	ml NaOH 0.01N

- a) UI = Unidad Internacional: cantidad de enzima que cataliza la transformación de un micromole de sustrato por minuto bajo condiciones específicas.
Katal: Unidad de enzima que cataliza la transformación de un mole de sustrato por segundo bajo condiciones específicas.

- b) Unidad Arbitraria: 1000 X Absorbancia de la enzima/Absorbancia de la hemoglobina

AL MOMENTO DE INTERPRETAR UN RESULTADO DE COLINESTERASA, VERIFIQUE EL METODO UTILIZADO Y LOS VALORES NORMALES CON ESTE METODO.

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

Los métodos tintométricos (los papeles reactivos Pharmachim CheA^R y el método Lovibond^R) y el espectrofotométrico con el colorímetro EQM Research^R se consideran métodos de campo. Los otros métodos espectrofotométricos, el electrométrico de Michel y el titrimétrico requieren procesamiento de los especímenes de sangre en un laboratorio.

Es importante recordar que el descenso de la pseudocolinesterasa en el plasma y/o de la actividad colinesterásica de los eritrocitos, constituyen los índices bioquímicos más relevantes para el diagnóstico, ya que hacen evidente la absorción de organofosforados y carbamatos.

Si el diagnóstico de la intoxicación se basa en la inhibición de la actividad colinesterásica, éste debe hacerse cuando la disminución sea del 25% o más.

La depresión enzimática aparece por lo general inmediatamente después de producirse una absorción significativa de los inhibidores, o dentro de las 24 horas siguientes.

La enzima plasmática se deprime y recupera antes que la eritrocitaria. El descenso en la primera, persiste generalmente por varios días, hasta unas pocas semanas; en cambio, la eritrocitaria permanece deprimida por más tiempo (algunas veces de uno a tres meses), motivo por el cual la determinación de sus niveles constituye **el análisis de elección en los sistemas de vigilancia para intoxicación crónica.**

Para una adecuada interpretación de los resultados de laboratorio, es necesario recordar que, en ciertas condiciones, la actividad colinesterásica plasmática y eritrocitaria está disminuida en ausencia de inhibición química, ya que alrededor del 3% de los individuos tienen un nivel bajo de colinesterasa determinado genéticamente. Los pacientes con parasitismo intestinal, enfermedad hepática avanzada, desnutrición, alcoholismo crónico y diabetes (entre otras), muestran baja

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA

actividad de colinesterasa plasmática.

Otras pruebas de laboratorio pueden practicarse en la orina ya que los organofosforados son hidrolizados en el organismo a fosfatos alquílicos y fenoles, que a menudo pueden determinarse en la orina hasta 48 horas después de transcurrida la exposición.

En el caso de los carbamatos es posible utilizar como indicadores biológicos algunos de sus metabolitos en orina, empleando cromatografía de gases; tal sucede con el 1-naftol en la exposición a carbaril y con el 2-isopropoxifenol en la del propoxur.

Además de las pruebas de laboratorio ya señaladas, pueden efectuarse otras que contribuyen a definir, con mayor precisión, otras alteraciones presentes en este tipo de intoxicación, tales como hipoxemia, acidosis metabólica, hiperglicemia, hiperkalemia, niveles disminuidos de alanina amino transferasa (ALAT) y aspartato aminotransferasa (ASAT), aumento de gamaglobulina, trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinopenia, leucocitosis con neutrofilia y linfocitopenia; esta última se presenta en intoxicaciones agudas.

Sin embargo, no espere los resultados del laboratorio para iniciar el tratamiento de una persona intoxicada, sobre todo si los datos orientan hacia la presencia de plaguicidas organofosforados y carbamatos.

Dado el contexto en el que generalmente ocurren las intoxicaciones por plaguicidas, no siempre es posible conocer sus antecedentes, ya sea porque el paciente no está en condiciones de suministrar datos para una adecuada historia clínica, o porque no lo acompaña una persona que pueda brindar la información requerida. Por otro lado, puede ocurrir que no se disponga de laboratorio para efectuar las pruebas correspondientes. Ante esta situación y la necesidad de esclarecer o de confirmar el diagnóstico de una intoxicación por organofosforados y carbamatos, se puede recurrir a la prueba diagnóstica-terapéutica con atropina.

La prueba atropínica consiste en administrar sulfato de atropina al 1 X 1000 en una dosis única de 1 mg en adultos y 0.01 mg/kg en los niños, por vía intravenosa y observar al paciente. Si el paciente no tiene una intoxicación por organofosforados o carbamatos, aparecerá en pocos minutos taquicardia, rubicundez facial, sequedad de la boca y midriasis. Ninguno de estos signos y síntomas aparecerán si realmente se trata de una intoxicación por organofosforados o carbamatos.

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA

4. Diagnóstico diferencial

Debido a que existen algunas patologías o situaciones que pueden ser semejantes al cuadro presentado por los intoxicados con inhibidores de las colinesterasas, es necesario conocerlas, para establecer -en el menor tiempo posible-, el diagnóstico diferencial que asegure una conducta terapéutica acertada. Podemos mencionar, como las más relevantes, las siguientes:

- Síndrome convulsivo
- Estado de coma hipo e hiperglicémico
- Estados de coma provocados por otras causas
- Intoxicaciones con otros tóxicos, tales como fluoracetato de sodio, hidrocarburos clorados, depresores del sistema nervioso central (como los alcoholes étlico y metílico, los opiáceos).
- Intoxicación paralítica por mariscos (marea roja)
- Cuadros neuropsiquiátricos, como neurosis conversiva
- Enfermedad diarreica aguda
- Edema pulmonar agudo asociado a otras etiologías
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Hiperreactividad bronquial
- Micetismo (intoxicación por hongos)

La clave para evitar errores consiste en conocer los antecedentes de exposición, la realización de una buena historia clínica y un buen examen físico recordando los síndromes nicotínico, muscarínico y del SNC, propios de la intoxicación por inhibidores de colinesterasa.

D. TRATAMIENTO

1. MEDIDAS DE SOPORTE DE LAS FUNCIONES VITALES.

Las medidas de soporte juegan un rol muy importante para la atención de pacientes con intoxicación aguda por plaguicidas. Muchas veces de su adecuada aplicación depende la vida del paciente. Si se sospecha que existe intoxicación aguda por plaguicidas, debe brindarse atención médica inmediata.

Vigile las vías respiratorias

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA

- Garantice permeabilidad de las vías respiratorias, retire cuerpos extraños, restos de vómito y aspire secreciones.
- Si el paciente está inconsciente, colóquelo en posición de decúbito lateral izquierdo.
- Vigilar la respiración, si ésta se encuentra deprimida debe administrarse oxígeno húmedo a un flujo de 4 - 6 L /min., o aplicar ventilación pulmonar asistida.
- En falla respiratoria severa, debe mantenerse la ventilación mecánica pulmonar durante el tiempo necesario. La mejoría clínica y la concentración de los gases arteriales son parámetros útiles para determinar cuando retirar el ventilador.

Vigile la función cardiopulmonar

- En los casos en que se presente depresión cardiorrespiratoria deben realizarse las maniobras de resucitación, monitoreo de funciones vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria).
- Canalice vena para administrar líquidos (solución salina isotónica, suero glucosado etc.), evitar el desequilibrio hidroelectrolítico y administrar medicamentos, tales como el diazepam para tratar las convulsiones.

2. ELIMINACIÓN DE LA SUSTANCIA TÓXICA.

El objetivo del rescate o eliminación de la sustancia tóxica está dirigido a dos aspectos fundamentales.

- a) Disminuir o evitar la absorción por medio de las medidas de descontaminación.
- b) Aumentar la eliminación de la sustancia tóxica absorbida.

Descontaminación: Va a depender de la vía de penetración, tiempo transcurrido desde el momento de la exposición, tipo de formulación, etc.

Quien la realice debe tomar las todas las medidas para evitar su propia contaminación.

- **Vía inhalatoria**

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

⇒ Retirar al individuo del sitio de exposición y trasladarlo a un lugar ventilado.

⇒ Administrar oxígeno.

- **Vía cutánea**

⇒ Quitar la ropa, lavar el cabello y la piel contaminada con abundante agua y jabón, haciendo énfasis en los espacios interdigitales y debajo de las uñas. Utilizar guantes impermeables y evitar friccionar con violencia. Debe evitarse la manipulación de ropas y otros objetos contaminados sin tomar las debidas precauciones.

⇒ En caso de contacto ocular, irrigar con abundante agua o solución salina isotónica a baja presión durante 15 minutos o más.

- **Vía digestiva**

Si el paciente está consciente administrar carbón activado a las siguientes dosis:

⇒

Adultos 1 g/kg de peso corporal diluídos en 300 ml de agua.

Niños 0.5 g/kg de peso corporal diluídos en 100 ml de agua.

⇒ Lavado gástrico.

En los casos de alteración del estado de consciencia debe protegerse adecuadamente la vía aérea mediante la entubación endotraqueal antes de realizar la maniobra de lavado gástrico. De la aplicación adecuada de la técnica del lavado gástrico depende el éxito de esta maniobra.

La máxima utilidad del lavado gástrico es las primeras 4 horas postrior a la ingesta. Colocar sonda nasogástrica y aspirar el contenido gástrico, posteriormente realizar el lavado con solución salina isotónica, con solución de bicarbonato de sodio al 5 % o agua corriente limpia con una cantidad de líquidos no menor de 5 L en el adulto y hasta que el líquido salga claro y sin olor a tóxico. En los niños la cantidad de líquido

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA

a utilizar va a depender de la edad. Se recomienda administrar en cada irrigación la cantidad de 200 - 300 ml en el adulto y 15 ml/kg en el niño.

Cuando el tóxico ingerido contiene como vehículo un hidrocarburo derivado del petróleo, como por ejemplo kerosene, se deben extremar las medidas de protección de la vía respiratoria antes de realizar las maniobras de rescate digestivo, por el riesgo de producir neumonitis química por aspiración.

Concluido el lavado gástrico se debe administrar una dosis de carbón activado que puede repetirse cada 4 horas de ser necesario a 0.5 g/kg de peso corporal en adultos y en los niños a 0.25 g/kg de peso corporal.

Cuando se administra carbón activado éste debe ir asociado al uso de catárticos (si el paciente no presenta diarrea). Las dosis de los catárticos más conocidos son:

Sulfato de Magnesio o de Sodio (tener precaución con los pacientes que presentan alteración de la función renal o cardíaca) :

Adultos y mayores de 12 años : 20 - 30 g

Menores de 12 años : 250 mg/kg de peso corporal.

Sorbitol

Adultos y mayores de 12 años : 1 g/kg de peso corporal

Menores de 12 años : 0.5 g/kg de peso corporal.

Manitol

3 - 4 ml/kg de peso corporal.

Cuando no se disponga de carbón activado ni se cuente con los medios adecuados para realizar lavado gástrico y si el paciente está consciente, se puede recurrir a la inducción del vómito, el cual puede realizarse por medio de maniobras mecánicas o administrando jarabe de ipecacuana.

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

Dosis de del Jarabe de Ipeca:

EDAD	DOSIS	FLUIDO
6 a 12 meses	5 ml	10 ml / kg
13 meses a 5 años	7.5 ml	15 ml / kg
6 a 12 años	15 ml	120 - 240 ml
Mayores de 12 años	30 ml	200 - 300 ml

Si a los 20 - 30 minutos no se ha producido el vómito se puede repetir la dosis, si aún no se presenta realizar lavado gástrico.

Aumentar la excreción del tóxico

Para favorecer la eliminación del tóxico absorbido debe mantenerse una diuresis de por lo menos 50 - 60 ml/hora.

3. ANTÍDOTOS.

Para tratar la intoxicación por organofosforados y carbamatos se debe utilizar como antídoto **atropina** y en el caso de los organofosforados puede ser necesaria la utilización de **oximas** (Pralidoxima u Obidoxima)

Al definir una conducta terapéutica utilizando atropina, es necesario tomar en consideración que el objetivo de la terapia es antagonizar los efectos producidos por la excesiva concentración de la acetilcolina. La atropina no reactiva la colinesterasa ni acelera la eliminación de los organofosforados, sino que controla las manifestaciones **muscarínicas**, no así las nicotínicas.

Nunca debe atropinizarse a un paciente cianótico. Antes de administrar atropina, debe suministrarse adecuada oxigenación tisular con el fin de minimizar el riesgo de fibrilación ventricular.

Administrar atropina muy lentamente por la vía intravenosa.

Dosis :

Adultos : 1 - 5 mg /dosis

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA

Niños 0.01 - 0.05 mg/kg de peso corporal

La dosis debe aplicarse cada 5 a 10 minutos hasta obtener la atropinización (rubor facial, sequedad de las mucosas, taquicardia, midriasis).

Lograda la atropinización, debe mantenerse el tiempo necesario hasta obtener la mejoría clínica. La atropina no debe suspenderse bruscamente para evitar el fenómeno de rebote (reintoxicación). La dosis se va disminuyendo al tiempo que se vigila que no aparezcan nuevamente manifestaciones clínicas de intoxicación, en cuyo caso debe reiniciarse la dosis previa de atropina.

El delirio, la agitación psicomotriz y las arritmias cardíacas son los principales signos de toxicidad atropínica; al aparecer éstos debe suspenderse la administración del fármaco.

Cuando se utilizan **oximas** en el tratamiento, se debe recordar que **se indican solamente en intoxicación por organofosforados**, ya que ellas actúan reactivando la enzima acetilcolinesterasa al liberarla de la molécula del plaguicida. Se contrarresta así las manifestaciones nicotínicas y de sistema nervioso central. Deben utilizarse en las primeras 24 a 36 horas del inicio de la intoxicación.

Las oximas más utilizadas son la pralidoxima y la obidoxima, las cuales se conocen con los siguientes nombres:

Protopam^R o 2 - PAM^R : Cloruro de pralidoxima

Contrathion^R : Mesilato de pralidoxima

Toxogonin^R : Cloruro de obidoxima

La dosis de **pralidoxima** debe administrarse de acuerdo con el siguiente esquema:

Dosis inicial:

- ⇒ Adultos y niños mayores de 12 años : 1 - 2 g diluidos en 100 - 200 ml de suero glucosado al 5% ó solución salina isotónica. Pasar a no más de 0.2 gramos por minuto (10 - 20 ml/min.).
- ⇒ Niños menores de 12 años : 20 - 40 mg/kg. de peso corporal, diluido en solución a razón de 10 ml/kg de peso corporal. Debe inyectarse muy lentamente.

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA

Continuar con una infusión de mantenimiento de una solución al 1% (1 g en 100 ml de solución salina isotónica). Administrar a la dosis de 200 - 500 mg/hora en adultos y 5 - 10 mg/kg/hora en niños.

Si no es posible administrar el medicamento por vía intravenosa puede hacerse mediante inyección intramuscular profunda.

Por el riesgo de una crisis hipertensiva o una falla respiratoria, debe vigilarse la presión arterial y el patrón respiratorio. Si esto ocurriera, es necesario suspender inmediatamente la administración del fármaco.

La dosis de **obidoxima** es:

⇒ Adultos: 250 mg/dosis. Puede repetirse a las 2 y 4 horas de la primera dosis.

⇒ Niños : 4 - 8 mg/kg de peso corporal, dosis única.

El empleo de oximas puede reducir la cantidad de atropina requerida en las intoxicaciones.

4. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.

a) Convulsiones:

Si se presentan convulsiones, debe administrarse diazepam en dosis de 10 mg en el adulto ; se puede repetir cada 5 a 10 minutos hasta controlar la convulsión, con un máximo de 3 dosis.

La dosis pediátrica es de 0.25 a 0.4 mg/kg de peso corporal cada 5 minutos hasta un máximo de 3 dosis.

b) Edema pulmonar:

Con base en la severidad del edema pulmonar no cardiogénico, utilizar :

- ◇ Oxígeno terapia
- ◇ Posición sentada del paciente
- ◇ Valorar uso de diuréticos y digitálicos
- ◇ Recordar no administrar teofilina, aminofilina ni morfina.

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

c) Arritmias:

Tratar según el tipo de arritmia que se presente.

Fármacos contraindicados:

- ◇ Teofilina y aminofilina, por la predisposición a las arritmias.
- ◇ Morfina, fenotiazinas y barbitúricos, por causar depresión del Sistema Nervioso Central.

No debe administrarse profilácticamente atropina u oximas a trabajadores expuestos a plaguicidas inhibidores de las colinesterasas.

5. OTRAS MEDIDAS

En la etiqueta del producto el médico encontrará indicaciones sobre las sustancias a la que se expuso la persona intoxicada, el tratamiento y donde conseguir información adicional. Por estas razones, siempre que se pueda, se debe solicitar la etiqueta y una muestra del tóxico.

No olvide que es obligatorio reportar el caso a las autoridades de salud de su país indicando el agente causal.

E. PRONOSTICO Y SEGUIMIENTO

La intoxicación por inhibidores de la colinesterasa constituye una emergencia que tiene alta mortalidad. Muchos son los factores que juegan un papel importante en el pronóstico de la intoxicación. Dentro de los más sobresalientes podemos mencionar:

- ◇ Dosis y toxicidad aguda del plaguicida
- ◇ Vías de absorción
- ◇ Rapidez de acceso a los centros de atención
- ◇ Aplicación oportuna y adecuada de las medidas de soporte
- ◇ Prontitud en el diagnóstico correcto
- ◇ Calidad de la asistencia médica, y

FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA

◇ Disponibilidad de los antídotos

Si el paciente logra superar la fase aguda de la intoxicación, el seguimiento debe hacerse con base en la evaluación clínica, y en la determinación de la actividad colinesterásica, evaluando la recuperación de la actividad de la enzima en los días y semanas subsiguientes.

Deberá vigilarse de manera especial la recuperación de los daños ocurridos en el sistema nervioso central y en el periférico, así como también en las funciones neuromusculares.

Debe aprovecharse esta oportunidad para impartir educación al paciente y a sus familiares sobre los riesgos en el manejo de los plaguicidas y sobre las medidas de prevención y protección, a fin de evitar casos similares.

Debido a que la intoxicación por plaguicidas organofosforados produce efectos tardíos, sobre todo en el sistema nervioso central y periférico, una vez superada la fase aguda, es necesario llevar a cabo un control médico de seguimiento, para detectarlos oportunamente.

F. EFECTOS A LARGO PLAZO

Efectos a largo plazo son los procesos patológicos que se desarrollan en el organismo luego de un período de latencia y se deben a la exposición repetida. Los plaguicidas organofosforados se han asociado a los siguientes efectos de este tipo :

a) Efectos mutagénicos:

- ◇ Crossingover de cromátides hermanas en fibroblastos de pulmones embrionarios humanos. Nichols y cols. Generalmente ocurre en una sola tira de DNA, si se da en las dos tiras ya es irreversible.
- ◇ Alquilación del DNA.
- ◇ Mutagénesis en células somáticas y germinales en *Drosophila* (mosca de la fruta) con dimetoato.

b) Efectos teratogénicos:

- ◇ Teratogénesis en ratas albinas con fosfamidón.

c) Efectos carcinogénicos:

Linfoma No Hodgkin en trabajadores agrícolas con diacínón, dichlorvos y malathion. Este es aún un tema de discusión.

**FACULTAD DE MEDICINA DE MANAGUA
ESPECIALIDAD DE TOXICOLOGÍA CLÍNICA**

Ahora que ha concluido el estudio de esta Unidad, regrese y lea los objetivos . . . ¿Cree que los alcanzó? . . . Este análisis le permitirá saber qué partes del Curso debe volver a repasar. Si considera que alcanzó los objetivos propuestos, no espere más y pase a la sección de autoevaluación.

ADELANTE !!

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

III. BIBLIOGRAFIA

1. Acetylcholinesterase inhibitors: Case study of mixtures of contaminants with similar biological effects. In: Drinking Water and Health. Vol 9 Selected Issues in Risk Assessment. National Academy Press. Washington D.C., 1989
2. Córdoba D., Cadavid S. y Ramos J.I. Inhibidores de colinesterasas. In: Córdoba D. Toxicología. 2a. ed. Ediciones Corporación de Estudios Médicos. Medellín, 1991.
3. De Toledo Salgado P.E. y De Fernícola N. A.G.G. Nociones generales de toxicología ocupacional. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud/ Secretaría del Estado de la Salud Sao Paulo, Brasil/ Facultad de Ciencias Farmacéuticas UNESP Metepec, Estado de México, 1989.
4. Ecobichon D.J. et al. Neurotoxic effects of pesticides. In: Baker S.R. and Willkinson Ch. F The effect of pesticides on human health. Princenton. N.Y. USA, 1990.
5. Ecobichon D.J. Toxic effects of pesticides. In: Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. Fourth Edition. Macmillan Publishing Company. New York, 1990.
6. Henao, S. y Corey G. Plaguicidas inhibidores de las colinesterasas. (Serie Vigilancia 11).Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. ECO/OPS/OMS. Metepec, Estado de México, 1991.
7. International Programme on Chemical Safety. Carbamate pesticides: a general introduction. Environmental Health Criteria No. 64. Geneva, Switzerland, IPCS, 1986.
8. International Programme on Chemical Safety. Organophosphorous insecticides: A general introduction. Environmental Health Criteria No. 63. Geneva, Switzerland, WHO/ILO, 1986.
9. Morgan D.P. Recognition and Management of pesticide poisoning. Environmental Protection Agency, fourth Ed. Washington, 1989.
10. Parathion in: Poisindex toxicologic management. Vol 17, U.S.A. (Exp. 2/29/92)
11. Touza P.H., Rojas C.D. y Pérez C.R. Manual Práctico de Toxicología. La Habana, Cuba, 1988.
12. World Health Organization. Safe use of pesticides. Geneva: WHO (Technical Report Series), 1991.
13. Ladrón de Guevara J., Moya V. Toxicología médica, clínica y laboral. Madrid, Interamericana McGraw-Hill, 1995.
14. Jeyaratnam J. Maroni M. Organophosphorous compounds. Toxicology 91 (1994) 15-27.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

15. Lotti, M. Treatment of acute organophosphate poisoning. The Medical Journal of Australia. Vol 154 (1991) 51-55.
16. OPS/OMS. Plaguicidas y salud en las Américas. Serie Ambiental 2. Washington, OPS, 1993.
17. The Royal Society of Chemistry. European directory of agrochemical products, 2nd Ed.
18. Fogel E. Patología toxicológica. 184-185,1995.
19. Liver function among a group of organophosphorus pesticides sprayers in Egypt. Journal de Toxicologie Clinique et Experimentale 10(7-8): 427-35,1990 Nov-Dec.
20. Cantor K P y cols. Pesticides and other agricultural risk factors for non-hodgkin' lymphoma among men in Iowa and Minnesota. Cancer research. 52(9):2447-55,1992 may 1.
21. Repetto M y col. Toxicología avanzada. Madrid, Diaz de Santos, 1995.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

IV. AUTOEVALUACION

1. Explique en qué radica la diferencia entre un tion y un oxon, indicando su importancia en cuanto al manejo de pacientes con intoxicación por plaguicidas.
2. Complete la información que falta en el siguiente cuadro sobre los plaguicidas organofosforados:

CARACTERISTICAS	IMPORTANCIA
-Son solubles en grasa	
	Presentan baja volatilidad
-Se degradan mediante hidrólisis	
	Es por ello que estas sustancias demuestran su capacidad inhibidora

3. Ilustre mediante un esquema el mecanismo colinérgico de transmisión nerviosa y basándose en el esquema, explique la importancia clínica y terapéutica de su conocimiento.
4. La intoxicación por plaguicidas inhibidores de la colinesterasa dan lugar a tres síndromes específicos, a saber :
 - a) Muscarínico
 - b) Nicotínico y
 - c) Del sistema nervioso central

Escriba en el paréntesis de la derecha la letra (a, b, c) que corresponda según el síndrome al al que pertenezca cada signo o síntoma de la lista siguiente :

◇ Cefalea	()
◇ Convulsiones	()

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

- ◇ Disnea ()
 - ◇ Hipersecreción glandular ()
 - ◇ Coma ()
 - ◇ Bradicardia ()
 - ◇ Taquicardia ()
 - ◇ Miosis ()
 - ◇ Depresión de los centros respiratorios y circulatorios ()
 - ◇ Fasciculaciones ()
 - ◇ Debilidad generalizada (incl. Músculos respiratorios) ()
 - ◇ Diarrea ()
5. ¿Qué importancia tiene el conocimiento de que la colinesterasa plasmática se deprime y recupera antes que la eritrocitaria y que la actividad de ésta última permanece deprimida por más tiempo?
6. Explique en qué consiste la **irreversibilidad de la inhibición de la colinesterasa** por los organofosforados, desde el punto de vista clínico, destacando qué importancia tiene este hecho en el manejo del paciente.
7. Indique en qué casos se usa la prueba diagnóstica con atropina y describa en qué consiste.
8. Enumere las medidas para soporte de las funciones vitales y aquellas encaminadas a descontaminar al paciente, según vía de entrada.
9. Indique a continuación qué efecto se espera obtener en un paciente cuando se le aplican los siguientes tratamientos:

TRATAMIENTO	EFEECTO ESPERADO
Atropinización	
Aplicación de oximas	
Aplicación de catárticos	

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Oxigenación	

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

V. RESPUESTAS

1. Explique en qué radica la diferencia entre un tion y un oxon, indicando su importancia en cuanto al manejo de pacientes con intoxicación por plaguicidas.

Cuando el **átomo que se une al fósforo** con el **doble enlace** es el **oxígeno**, el compuesto se denomina **OXON**, y es un **potente inhibidor** de la enzima **colinesterasa** y de otras esterases. Sin embargo, con el oxígeno en esta posición, también se favorece la hidrólisis del compuesto, especialmente bajo condiciones alcalinas. Para hacer estos compuestos más resistentes a esta hidrólisis, y por consiguiente, para prolongar su vida media en el ambiente, muchos organofosforados **presentan** un átomo de **azufre en vez** del átomo de **oxígeno**. Estos organofosforados se denominan **TIONES**. Los **tion**es son inhibidores pobres de la colinesterasa, pero **penetran** las membranas biológicas más **rápidamente** que los **oxones**. Los **tion**es, una vez absorbidos, se transforman metabólicamente en oxones. Por ello, las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser leves, lo cual puede dar una falsa idea de la severidad.

2. Complete la información que falta sobre los plaguicidas organofosforados en el cuadro que aparece a continuación:

CARACTERISTICAS	IMPORTANCIA
- Son solubles en grasa	Favorecen penetración al organismo
- Poseen baja presión de vapor	Presentan baja volatilidad
- Se degradan mediante hidrólisis	- Facilitan destrucción del plaguicida
- Estructura química que permite ocupar sitio activo de la colinesterasa	Es por ello que estas sustancias demuestran su capacidad inhibidora

3. Ilustre mediante un esquema el mecanismo colinérgico de transmisión nerviosa y basándose en el esquema, explique la importancia clínica y terapéutica de su conocimiento.

Esquema: Figura No. 1.

- ◇ La acetilcolina se une a receptores específicos para estimular las neuronas post sinápticas.
- ◇ En casos de intoxicación por OF y carbamatos, la colinesterasa es inhibida por estas sustancias, lo cual hace que se produzca una estimulación permanente de los receptores colinérgicos (muscarínicos y nicotínicos) por la acetilcolina.
- ◇ La administración de atropina bloquea la estimulación permanente de los receptores colinérgicos y de esta forma, revierte los efectos muscarínicos.
- ◇ En el caso de las intoxicaciones por OF se produce una inhibición más fuerte de la acetilcolinesterasa, por lo cual se deben utilizar oximas en el tratamiento. Estas, revierten los efectos nicotínicos.

4. La intoxicación por plaguicidas inhibidores de la colinesterasa dan lugar a tres síndromes específicos, a saber :

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

- a) Muscarínico
- b) Nicotínico y
- c) Del sistema nervioso central

Escriba en el paréntesis de la derecha la letra (a, b, c) que corresponda según el síndrome al al que pertenezca cada signo o síntoma de la lista siguiente :

◇ Cefalea	(b)
◇ Convulsiones	(c)
◇ Disnea	(a)
◇ Hipersecreción glandular	(a)
◇ Coma	(c)
◇ Bradicardia	(a)
◇ Taquicardia	(b)
◇ Miosis	(a)
◇ Depresión de los centros respiratorios y circulatorios	(c)
◇ Fasciculaciones	(b)
◇ Debilidad generalizada (incl. Músculos respiratorios)	(b)
◇ Diarrea	(a)

5. ¿Qué importancia tiene el conocimiento de que la colinesterasa plasmática se deprime y recupera antes que la eritrocitaria y que la actividad de ésta última permanece deprimida por más tiempo?

- ◇ Colinesterasa plasmática : útil en el diagnóstico de la intoxicación aguda por inhibidores de la colinesterasa
- ◇ Colinesterasa eritrocitaria : útil en el seguimiento del paciente intoxicado y en la vigilancia epidemiológica de la intoxicación crónica

6. Explique en qué consiste la **irreversibilidad de la inhibición de la colinesterasa** por los organofosforados, desde el punto de vista clínico, destacando qué importancia tiene este hecho en el manejo del paciente.

En la intoxicación por los organofosforados la unión de éstos con la colinesterasa es muy fuerte y no se reactiva espontáneamente, por lo que los signos y síntomas persisten mucho tiempo. Ello hace que en el manejo del paciente deban utilizarse, además de los bloqueadores de los receptores colinérgicos, reactivadores de la enzima. Además, el paciente debe ser vigilado por un período más prolongado.

7. Indique en qué casos se usa la prueba diagnóstica con atropina y describa en qué consiste.

Por el contexto en el que generalmente ocurren las intoxicaciones por plaguicidas, no siempre es posible conocer sus antecedentes, ya sea porque el paciente no está en condiciones de suministrar datos para una adecuada anamnesis, o porque no lo acompaña una persona que pueda brindar la información

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

requerida. Por otro lado, puede ocurrir que no se disponga de laboratorio para efectuar las pruebas correspondientes. Ante esta situación y la necesidad de esclarecer o de confirmar el diagnóstico, se puede recurrir a la prueba diagnóstica-terapéutica con atropina.

La prueba de atropina consiste en administrar sulfato de atropina al 1 X 1000 en una dosis única de 1 mg en adultos y 0.01 mg/kg en los niños por la vía intravenosa y observar al paciente. Si éste no tiene una intoxicación por organofosforados o carbamatos aparecerá en pocos minutos taquicardia, rubicundez facial, sequedad de la boca y midriasis. Ninguno de estos signos y síntomas aparecerán si realmente se trata de una intoxicación por organofosforados o carbamatos.

8. Enumere las medidas para soporte de funciones vitales y aquellas encaminadas a descontaminar al paciente, según vía de entrada.

Ver numeral 4 del texto (tratamiento)

9. Indique a continuación qué efecto se espera obtener en un paciente cuando se le aplican los siguientes tratamientos:

TRATAMIENTO	EFEECTO ESPERADO
Atropinización	Control de los efectos muscarínicos
Aplicación de oximas	Reactivación de la colinesterasa en intoxicaciones por OF y control de los efectos nicotínicos
Aplicación de catárticos	Disminuir absorción e incrementar excreción rápida del tóxico
Oxigenación	Reducir riesgo de arritmias cardíacas por uso de atropina y mejorar oxigenación tisular

**Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica**

TOXICOLOGIA MEDICAMENTOS

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
MANAGUA**

UNIDAD 3

INTOXICACIONES MEDICAMENTOSAS

AUTOR: GRUPO DOCENTE.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

CONTENIDO

1. INTOXICACION POR AINES
2. INTOXICACIÓN POR ASPIRINA
3. INTOXICACIÓN POR Acetoaminofen
4. INTOXICACIÓN POR BENZODIACEPINAS
5. INTOXICACIÓN POR BARBITÚRICOS
6. INTOXICACIÓN POR ANTICONVULSIVANTES
7. INTOXICACIÓN POR CARBAMAZEPINA
8. INTOXICACIÓN POR TEOFILINA
9. INTOXICACIÓN POR DIGITALICOS
10. INTOXICACIÓN POR ANTIDEPRESIVOS
11. INTOXICACIÓN POR OPIODES
12. INTOXICACIÓN POR ANTIARRÍTMICOS
13. INTOXICACIÓN POR ANTIBIOTICOS

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

I- INTOXICACIÓN POR AINES

- 1- INTRODUCCION
- 2- TOXICO CINÉTICA
- 3- DOSIS TOXICA
- 4- MECANISMOS DE TOXICIDAD
- 5- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- 6- TRATAMIENTO
- 7- CASO CLINICO

II- INTOXICACIÓN POR ASPIRINA

- 1- INTRODUCCION
- 2- TOXICO CINÉTICA
- 3- MECANISMOS DE TOXICIDAD
- 4- DOSIS TOXICA
- 5- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- 6- DIAGNOSTICO
- 7- TRATAMIENTO
- 8- CASO CLINICO

III- INTOXICACIÓN POR ACETAMINOFEN

- 1- INTRODUCCION
- 2- CLASIFICACION

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

- 3- PRESENTACION
- 4- EFECTOS FARMACOLOGICOS
- 5- DOSIS TOXICA
- 6- TOXICO CINÉTICA
- 7- MECANISMOS DE TOXICIDAD
- 8- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- 9- DIAGNOSTICO
- 10- TRATAMIENTO
- 11- CASO CLINICO

IV- INTOXICACIÓN POR BENZODIACEPINAS

- 1- INTRODUCCION
- 2- CLASIFICACION
- 3- USOS
- 4- TOXICO CINÉTICA
- 5- MECANISMOS DE TOXICIDAD
- 6- DOSIS TOXICA
- 7- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- 8- DIAGNOSTICO
- 9- TRATAMIENTO
- 10- CASO CLINICO

V- INTOXICACIÓN POR BARBITURICOS

- 1- USOS
- 2- TOXICO CINÉTICA
- 3- MECANISMOS DE TOXICIDAD
- 4- DOSIS TOXICA
- 5- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- 6- DIAGNOSTICO
- 7- TRATAMIENTO
- 8- CASO CLÍNICO

VI- INTOXICACIÓN POR ANTICONVULSIVANTES

- 1- INTRODUCCION
- 2- INTOXICACION POR FENITOINA
 - a. TOXICO CINÉTICA
 - b. MECANISMOS DE TOXICIDAD
 - c. DOSIS TOXICA
 - d. DIAGNOSTICO
 - e. LABORATORIO

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

- f. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
- g. TRATAMIENTO

3- INTOXICACION POR CARBAMAZEPINA

- a. TOXICO CINÉTICA
- b. INTERACCIONES
- c. MECANISMOS DE TOXICIDAD
- d. EFECTOS CLÍNICOS
- e. DIAGNOSTICO
- f. TRATAMIENTO

4- CASO CLINICO

VII- INTOXICACIÓN POR TEOFILINA

- 1- ESTRUCTURA QUIMICA
- 2- TOXICO CINÉTICA
- 3- TOXICODINAMIA
- 4- USOS
- 5- DOSIS TERAPEUTICA
- 6- FISIOPATOLOGIA
- 7- DOSIS TOXICA
- 8- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
 - a. Intoxicación aguda
 - b. Intoxicación crónica
- 9- DIAGNOSTICO
- 10- TRATAMIENTO
- 11- CASO CLÍNICO

VIII- INTOXICACIÓN POR DIGITALICOS

- 1- USOS
- 2- MECANISMOS DE TOXICIDAD
- 3- FARMACOCINETICA
- 4- DOSIS TOXICA
- 5- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- 6- FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD
- 7- DIAGNOSTICO
- 8- TRATAMIENTO
- 9- CASO CLÍNICO

IX- INTOXICACIÓN POR ANTIDEPRESIVOS

- 1- CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS
- 2- CLASIFICACION

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

- 3- FARMACO CINÉTICA
- 4- ACCIONES FARMACOLOGICAS
- 5- INTERACCIONES
- 6- MECANISMOS DE TOXICIDAD
- 7- DOSIS TOXICA
- 8- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- 9- TRATAMIENTO
- 10- CASO CLÍNICO

X- INTOXICACIÓN POR OPIOIDES

- 1- INTRODUCCION
- 2- MECANISMO DE ACCION
- 3- CLASIFICACION
- 4- EFECTOS FARMACOLOGICOS
- 5- TOXICO CINÉTICA
- 6- DOSIS TOXICA
- 7- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- 8- TRATAMIENTO
- 9- CASO CLÍNICO

XI- INTOXICACIÓN POR ANTIARRÍTMICOS

- 1- CLASIFICACION
- 2- ANTIARRITMICOS Ia
 - a. MECANISMOS DE TOXICIDAD
 - b. DOSIS TOXICA
 - c. MANIFESTACIONES CLÍNICAS
 - d. DIAGNOSTICO
 - e. TRATAMIENTO
- 3- BETABLOQUEADORES ADRENERGICOS
 - a. MECANISMOS DE TOXICIDAD
 - b. DOSIS TOXICA
 - c. MANIFESTACIONES CLÍNICAS
 - d. DIAGNOSTICO
 - e. TRATAMIENTO
- 4- ANTAGONISTAS DEL CALCIO
 - a. MECANISMOS DE TOXICIDAD
 - b. DOSIS TOXICA
 - c. MANIFESTACIONES CLÍNICAS
 - d. DIAGNOSTICO
 - e. TRATAMIENTO

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

- 5- ANTIARRITMICOS TIPO III
 - a. MECANISMOS DE TOXICIDAD
 - b. DOSIS TOXICA
 - c. MANIFESTACIONES CLÍNICAS
 - d. DIAGNOSTICO
 - e. TRATAMIENTO
- 6- CASO CLINICO

XII- INTOXICACIÓN POR ANTIBIÓTICOS

- 1- USOS
- 2- TOXICO CINÉTICA
- 3- MECANISMOS DE TOXICIDAD
- 4- DOSIS TOXICA
- 5- MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- 6- DIAGNOSTICO
- 7- TRATAMIENTO
- 8- CASO CLÍNICO

**Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica**

OBJETIVOS DEL APRENDIZAJE

Al concluir esta Unidad, se espera que usted esté en capacidad de:

- Conocer la epidemiología de las intoxicaciones medicamentosas.
- Describir los procesos fisiopatológicos que ocurren con sobredosis o intoxicaciones por medicamentos.
- Indicar las dosis tóxicas de los medicamentos estudiados en esta Unidad.
- Identificar la sintomatología específica por cada tipo de intoxicación medicamentosa.
- Realizar los diagnósticos adecuados.
- Realizar las medidas de primeros auxilios de las
- Indicar las medidas de descontaminación en cada tipo de intoxicación.
- Manejar el uso de antídotos en las intoxicaciones medicamentosas que lo requieran y lo dispongan.
- Conocer y tratar las complicaciones de las intoxicaciones medicamentosas

**Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica**

Introducción

Los desastres tóxicos en la población usando dosis terapéuticas de drogas farmacéuticas han ocurrido desde hace mucho tiempo. Estas tragedias han ocurrido generalmente sin intención debido a la pobre seguridad existente o comprobación de efectos adversos antes de su salida al mercado.

Las complicaciones de las técnicas de ingeniería genética pueden haber contribuido a los desastres más recientes, los cuales involucraron al triptófano y el síndrome mialgia –eosinofilia.

En septiembre y octubre de 1937 más de 100 muertes fueron asociadas con el uso de una preparación de sulfa “ Elixir de sulfa Massengil” el cual contenía 72% de dietilenglicol como vehículo para la droga.

Muy poco era conocido de la toxicidad del dietilenglicol y muchas personas sufrieron insuficiencia renal y posteriormente murieron. Como resultado de esa tragedia los Estados Unidos instauraron pruebas experimentales en animales de los productos antes de su venta.

Treinta años después, otra gran catástrofe ocurrió con la liberación de la talidomida, que fue usada como sedante hipnótico en mujeres embarazadas provocando más de

5000 casos de malformaciones congénitas.

En 1981 una gran cantidad de neonatos murieron con síndrome de dificultad respiratoria caracterizado por acidosis metabólica severa, depresión respiratoria con jadeo y encefalopatía.

Previo al desarrollo del cuadro clínico ellos habían recibido múltiples inyecciones de una solución de cloruro de sodio bacteriostático y agua bacteriostática, ambas contenían 0.9% de alcohol benzílico, generando una acumulación de cantidades elevadas de alcohol benzílico, y la formación de un metabolito el ácido benzoico el cual fue el responsable de este síndrome.

En 1989-1990 el síndrome de mialgia – eosinofilia, un síndrome debilitante parecido al síndrome del aceite tóxico, se desarrolló en más de 1500 personas que habían tomado L-triptófano. Estos pacientes se presentaban con características parecida a la esclerodermia y eosinofilia.

Las investigaciones revelaron que todos los pacientes habían ingerido triptófano

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

producido por una única compañía. Esta compañía había introducido recientemente un nuevo proceso en su producción, el cual involucraba un proceso genético. Un contaminante producido por este proceso se ha sugerido como responsable de esta patología.

Otro desastre muy conocido fue la intoxicación y muerte de siete personas que ingirieron acetaminofén contaminado con cianuro.

DROGAS ANTIINFLAMATORIAS NO ESTEROIDEAS

Introducción

Aunque la exposición crónica a drogas antiinflamatorias no esteroideas puede llevar a falla renal aguda, daño gastroduodenal, colitis, injuria hepática, ocasionalmente neutropenia, elevación de presión arterial, las sobredosis agudas son relativamente benignas.

Algunas intoxicaciones agudas son complicadas por falla renal aguda, disfunción hepática, convulsiones, apnea, depresión respiratoria, acidosis metabólica, colapso cardiovascular, paro cardíaco y coma. Algunas sobredosis pueden inducir falla multisistémica las cuales son reversibles.

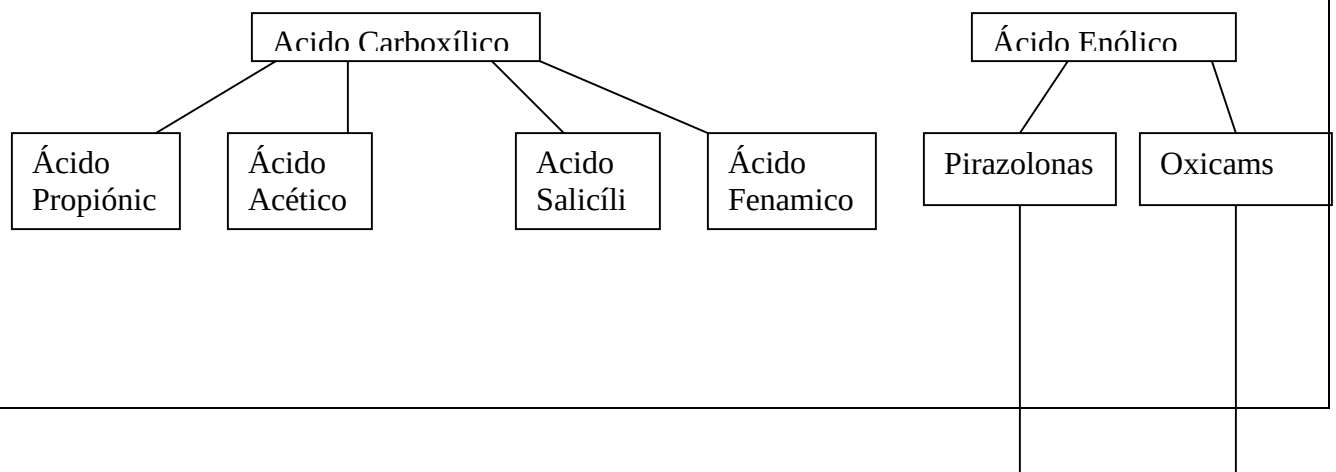
Se ha estimado que más de 100 millones de prescripciones son hechas para

fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aproximadamente 15 millones de pacientes en los EE.UU. usan este tipo de agentes. En 1991 fueron reportadas 43,773 exposiciones con AINES excluyendo salicilatos a los centros antiveneno.

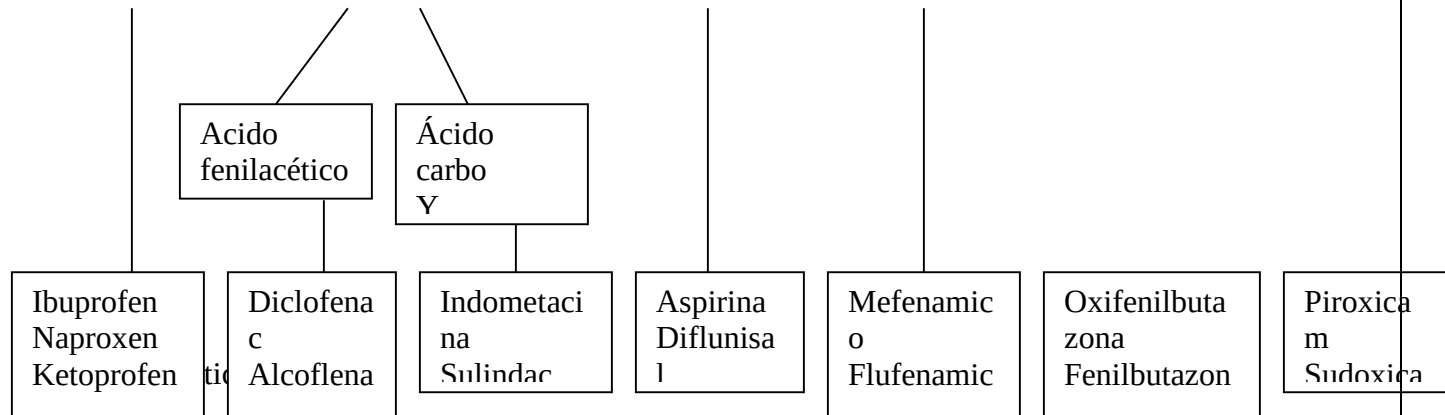
Hubo 7 muertes (0.016%), 103 intoxicaciones severas y 766 intoxicaciones moderadas, comparadas con intoxicaciones por acetaminofén y salicilato, la intoxicación por AINES es más benigna. Por ejemplo de 11,760 exposiciones por salicilatos ocurrieron 54 muertes, 138 intoxicaciones mayores y 1124 intoxicaciones moderadas y de 82,855 exposiciones a acetaminofén se reportaron 50 muertes, 188 intoxicaciones severas y 1240 intoxicaciones moderadas.

Encontrando que las fatalidades son 4 veces más por acetaminofén y 25 veces más con salicilatos que con AINES.

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas se clasifican de la siguiente manera



Facultad de Medicina de Managua Especialidad de Toxicología Clínica



La absorción es usualmente rápida, con niveles picos dentro de las dos primeras horas para muchos agentes. La indometacina de liberación sostenida, diclofenac con cubierta entérica, el ácido mefenámico, piroxicam, y dos prodrugs sulindac y nalbumetona requieren de 2-5 horas para alcanzar el pico máximo.

Estos agentes son fuertemente ácidos. Excepto por la aspirina, estas drogas se unen fuertemente a proteína (>90%), con volumen de distribución de aproximadamente 0.1-0.2 L/kg.

El metabolismo hepático es importante para la eliminación de AINES. La eliminación renal de droga in cambiada ocurre por menos de 10% del clearance (excepto indometacina 10-20%).

Sin embargo en falla renal algunos metabolitos puede ser transformados a los compuestos padres y pueden acumularse (ketoprofeno, fenoprofeno, naproxen diflunisal. Algunos compuestos tienen eliminación biliar como carprofen, indometacina, piroxicam, sulindac y en menor proporción ácido meclofenamico, meclofenamate y diclofenac.

La vida media para la mayoría es menos de 8 horas. Fenilbutazona y piroxicam tienen una vida media prolongada de 30 horas, y diflunisal, nalbumetone, naproxen y sulindac tiene vida media entre 8-30 horas.

Dosis Tóxica

Los datos en humanos son insuficientes para poder establecer una adecuada correlación entre la dosis ingerida, la concentración plasmática y los efectos clínicos. Generalmente los síntomas aparecen cuando hay una ingestión de 5-10 veces la dosis terapéutica.

Mecanismo de Toxicidad

Los eventos centrales en la iniciación del daño toxicológico ocurren por que los AINES son desacoplates de la fosforilación oxidativa en la mitocondria, durante la absorción de la droga el enterocito tiene deficiencia de ATP, iniciando una cascada de eventos dañinos para la célula.

El efecto combinado de desacoplante de la fosforilación oxidativa y la inhibición de la ciclooxigenasa causa una

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

disminución en la producción de prostaglandinas llevando a una isquemia focal, lo que es especialmente dañino.

Hay un aumento en la permeabilidad intestinal, permitiendo la difusión retrograda de ácido dentro del estomago y duodeno y exposición de la mucosa a los factores agresivos del lumen en el intestino pequeño llevando a inflamación y ulceración.

Los AINES actúan probablemente por inhibición de síntesis de prostaglandinas, las que parecen mantienen la barrera gástrica. Ésta inhibición causa gastritis, ulcera péptica y sangrado intestinal.

Cuadro clínico

Efectos gastrointestinales

Pueden afectar estómago y bulbo duodenal así como el intestino delgado y grueso. Los factores de riesgo para sangrado intestinal serio incluyen edad mayor de 60 años, historia de úlcera péptica, dispepsia con uso de AINES, fumar y beber alcohol, uso prolongado de grandes dosis de AINES, uso concomitante de esteroides y enfermedad seria concomitante.

Las úlceras tienden a ser más gástricas que duodenal. La injuria es difusa, hemorragias, petequias, erosiones, úlceras. Los síntomas no reflejan extensión del daño de la mucosa y ocurren sin demostración de injuria de la mucosa. Las úlceras tienden a ser silenciosas hasta que sangrado y perforación ocurre después de semanas de terapia.

La injuria no es prevenida con bloqueadores H₂, sucralfate o antiácidos

pero es posible prevenirla con misoprostol y omeprazole. Las lesiones digestivas revierten rápidamente cuando las drogas son retiradas.

Todas las clases de AINES han sido implicadas en el desarrollo de enteropatía con erosiones, ulceraciones, pérdida de sangre, atrofia de vellosidades. La patogénesis no es muy clara pero parece ser multifactorial.

Efectos Neurológicos

Siguiendo a la ingestión de cinco diclofenac (375 mg), dos ibuprofeno (400 mg), y una indometacina (75 mg), una mujer llegó desorientada, alucinando, con pérdida de la conciencia, y sufrió paro respiratorio. Ella fue manejada con tratamiento de soporte y fue dada de alta el día siguiente.

Efectos Respiratorios.

Muchos AINES han inducido neumonía eosinofílica caracterizada por tos, fiebre baja, debilidad y menos comúnmente linfadenopatía, dolor pleurítico, efusión pleural, edema no cardiogénico, y mialgias difusas. Se ha observado en algunos casos eosinofilia periférica y eritrosedimentación e infiltrados bilaterales.

Efectos Cardiovascular

Se ha observado fibrilación atrial siguiendo a una sobredosis de ibuprofeno. Incrementos en la presión sanguínea se han vistos con el uso de naproxeno e indometacina.

Efectos Renales

Los medicamentos implicados en falla

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

renal son benoxaprofeno, fenoprofeno, ibuprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, zomepirac, diclofenac, naproxeno y sulindac.

La falla renal puede seguir a la inhibición de síntesis de prostaglandinas renales asociado a cambios hemodinámicos secundarios a depleción de volumen asociado a ingesta de alcohol.

Falla renal se ha reportado después de una sobredosis de fenoprofeno y larga sobredosis de ibuprofeno. Los pacientes que ingieren tres gramos o menos y permanecen asintomático durante 4 horas de observación tienen pocos riesgos de desarrollar alguna toxicidad retardada.

Los factores de riesgo mayormente asociada a la falla renal es la edad mayor de 60 años, enfermedad vascular, depleción de volumen, insuficiencia renal preexistente, lupus eritematoso sistémico. Falla renal irreversible se han reportado con ácido mefenámico.

También se ha reportado falla renal aguda posterior a una dosis simple de Ketorolac. La cistitis caracterizada por urgencia, frecuencia, disuria y hematuria se ha observado después del uso de ácido tiaprofenico y en algunos pacientes los síntomas no han resuelto a pesar de la suspensión del medicamento.

Síndrome del Flanco doloroso

Con el uso de suprofeno fue reportado un síndrome caracterizado por dolor agudo en el flanco, que se presentaba unas pocas horas después de la primera o segunda dosis, irradiado al abdomen acompañado por vómitos y náuseas, y acompañado por una rápida aparición de anormalidades renales tales como azoemia y hematuria.

El mecanismo patológico postulado consistía en que había una cristalización difusa aguda de ácido úrico en los túbulos renales.

Efectos Hepáticos

Los factores de riesgos para producirse hepatotoxicidad siguiendo a una sobredosis con AINES incluyen edad avanzada, insuficiencia renal, uso de múltiples drogas, uso de alcohol y grandes dosis de AINES.

Efectos Hematológicos

Una única dosis de aspirina puede incrementar el tiempo de sangrado de una persona de 4 a 7 días, debido a la disminución de la agregación de plaquetas estimulado por el tromboxano A₂.

TRATAMIENTO

Debido a las posibilidades de que los pacientes que ingieren AINES presenten convulsiones, acidosis metabólica y otras complicaciones, estos pacientes deben ser hospitalizados por al menos seis horas y dar una dosis de carbón activado si no se presentan síntomas, pueden ser dado de alta y seguirlos en consulta externa y si se presentaran síntomas estos pacientes deben ser vigilados por convulsión y debe evaluarse el estado ácido base y la función hepática.

Medidas de descontaminación

La emesis es efectiva dentro de las primeras horas postingestión al menos que este contraindicado por convulsión, depresión del sensorio o coma. En general el jarabe de ipecacuana no ser

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

administrado a pacientes que han ingerido ácido mefenámico por que pueden ocurrir convulsiones de 2-12 horas después de la ingestión. Igualmente en niños que han ingerido de 400 mg a más de ibuprofeno, no se debe dar jarabe de ipecacuana por que puede aparecer convulsiones, depresión del sistema nervioso central y apnea posterior a esas ingestiones llevando a aspiración y posible neumonitis.

El lavado gástrico con protección de la vía aérea seguido por aplicación de carbón activado es un procedimiento más útil.

La inducción del vómito se debe hacer cuando en un adulto se ha ingerido 10 veces la dosis terapéutica y en los niños 5 veces la dosis terapéutica en un tiempo no mayor de 4 horas.

El carbón activado se debe administrar cuando se presenta el paciente rápidamente después de la ingestión. Dosis múltiples de carbón activado no son útiles. Un catártico debe estar asociado al uso de carbón activado.

Aumento de la eliminación

La efectividad de la hemodiálisis, hemoperfusión o diálisis peritoneal parece ser limitada debido a la gran unión a proteínas que poseen las drogas.

El uso de colestiramina (4 gramos en 200 ml de agua tres veces al día) ha reducido la vida media de piroxicam y tenoxicam.

Antídoto

No existe antídoto

Medidas de Soporte

El tratamiento sintomático y las medidas de soporte son la base del manejo. El pronóstico es excelente.

Para manejo de la hipotensión debe administrarse líquidos y si es necesario dopamina.

Para las convulsiones se administra diazepam a razón de 5-10 mg en adultos o de 0.3 a 0.5 mg/kg en niños.

Debe garantizarse una vía aérea permeable y una buena oxigenación.

Si hay depresión respiratoria se puede brindar asistencia ventilatoria.

Debe investigarse la función hepática y renal.

Monitorear los signos vitales.

Vigilar por sangrado. Considerar uso de antagonistas H₂ o misoprostol.

En falla renal considerar hemofiltración o hemodiálisis.

CASO CLINICO

Una mujer de 18 años fue llevada a la emergencia después de ingerir 50 tabletas de 200 mg de Ibuprofeno. Presentaba náuseas y dolor abdominal. Sus signos vitales eran PA 120/80, FC 100 x', FR 16 x', T 37.2 ° C. la paciente se encontraba somnolienta y refería dolor a la palpación del abdomen.

- 1- Cuales son los efectos adversos asociados al uso de AINEs?
- 2- Que factores de riesgo investigaría en este paciente?
- 3- Cuales son los efectos tóxicos a investigar?
- 4- Que otros datos investigaría?
- 5- Considera que la paciente ingirió una dosis tóxica?

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

- 6- Que medida de descontaminación indicaría en este caso?
- 7- Cual sería el manejo médico de esta paciente?
- 8- Que utilidad tendría saber el nivel sérico de ibuprofeno?

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

INTOXICACIÓN POR ASPIRINA

Introducción

Los salicilatos son ampliamente usados por sus propiedades analgésicos, antipiréticos y anti-inflamatorias.

Son encontrados en una amplia variedad de prescripciones, preparaciones para la tos, y productos queratolíticos tópicos (metilsalicilato), y en antidiarreicos como peptobismol (sub-salicilato de Bismuto).

Los preparados más usados por sus efectos sistémicos son el salicilato de sodio y sobre todo el ácido acetilsalicílico, el salicilato de metilo se usa para aplicación local como rubefaciente.

Antes de la introducción de envases con cierre de seguridad para niños, la sobredosis de salicilatos fue una de las principales causas de muerte accidental en los niños. Dos cuadros clínicos distintos pueden ocurrir dependiendo si la exposición es aguda o crónica.

Toxicocinética

El ácido acetilsalicílico es un ácido con un pKa de 3 por ello la absorción por vía oral es más rápida con un pH gástrico ácido porque esta no ionizado y es más liposoluble. Esta absorción se retarda con un pH gástrico alcalino por la razón inversa. La absorción se da en la primera hora.

Absorción.

Por vía oral los dos tercios del ácido acetil salicílico se absorben en la primera hora en estómago y en intestino delgado, principalmente en el yeyuno en dosis

terapéuticas, a los treinta minutos los niveles plasmáticos son altos, alcanzándose los picos máximos de concentración sérica a las 2 horas.

En casos de sobredosis masiva, los Salicilatos, y en especial la aspirina, tiende a agregarse como masas sólidas, que dificultan su absorción. Los Salicilatos con recubrimiento entérico tienen una absorción más lenta e irregular que la anteriormente indicada. La absorción rectal es también más lenta e incompleta.

El ácido salicílico y el Salicilato de metilo se absorben con eficacia por la piel, por lo que, en niños lactantes con sistemas enzimáticos inmaduros, o en enfermos con insuficiencia renal o hepática, pueden ocurrir intoxicaciones si se aplican por esta vía.

Distribución:

Después de su absorción, el salicilato se distribuye en casi todos los tejidos del organismo y en casi todos los líquidos transcelulares, principalmente por procesos pasivos pendientes de pH. Puede detectarse en el líquido sinovial, cefalorraquídeo, peritoneal, saliva y leche.

El 80 a 90% se transporta unidos a proteínas, y el resto bajo forma libre, que es la verdaderamente activa.

En los plexos coroideos existe un mecanismo de transporte activo de baja capacidad para el salicilato, en forma no ionizada penetran rápidamente la barrera hematoencefálica siendo la concentración del Salicilato en el LCR del 30 al 50% con respecto a la concentración sanguínea. Cruzan rápidamente la barrera

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

placentaria siendo causa de intoxicaciones intrauterinas.

Biotransformación:

Los Salicilatos se biotransforman en numerosos tejidos, pero la vía hepática es la más importante. Las dos vías principales es la conjugación con glicina y la otra la conjugación con el ácido glucurónico.

Los metabolitos más importantes son el ácido salicílico, el éster o glucuronido fenólico y el éster o acilglucuronido. El ácido gálico y otros ácidos son metabolitos minoritarios.

Eliminación:

Los salicilatos se excretan principalmente por el riñón. Se elimina un 10% en forma de ácido salicílico libre, 75% en forma de ácido salicílico, 10% en forma de glucuronidos salicílico fenólico y un 1% en forma de ácido gálico.

En casos de sobredosis estos se modifican en favor del ácido salicílico libre. La vida media de la aspirina es de 15 minutos, la del salicilato es de 2-3 horas y en dosis altas es 15-30 horas. Los cambios del pH urinario también tienen efectos significativos sobre la excreción de salicilatos, con un pH urinario de 6, una gran fracción de salicilato no está ionizada y difunde retrógradamente muy fácilmente. De este modo el aclaramiento de salicilato es aproximadamente 4 veces mayor con un pH de 8 que con un pH de 6. Tasas altas de flujo urinario reducen la difusión retrograda tubular.

Mecanismo de Toxicidad

Los Salicilatos en el ámbito metabólico actúan como desacoplantes de la fosforilación oxidativa, impidiendo la formación de ATP, bloqueando de esa manera numerosas reacciones que de él dependen. Aumentan el consumo de oxígeno y la producción de CO₂.

Los salicilatos tienen una variedad de efectos tóxicos

La estimulación Central del centro respiratorio resulta en hiperventilación, llevando a alcalosis respiratoria y acidosis metabólica compensatoria y contribuyendo a la deshidratación.

Niveles de 35 mg/dl se asocian con hiperventilación, y niveles de 50 mg/dl con hipernea franca. Según aumentan los niveles plasmáticos de Salicilatos, estos primero actúan como estimulantes y a continuación como depresores del SNC.

Los niveles intra neuronales de los Salicilatos es siempre mayor a la que podría estimarse, en comparación a los fluidos extracelulares. En la fase inicial de estimulación se estimula el vómito y a partir de 27 mg/dl hay frecuente sensación nauseosa. En intoxicaciones graves, los trastornos del SNC son intensos, con confusión, delirio, convulsiones y coma.

Alteran la función de las células pilosas de la cóclea y aumentan la presión en el laberinto, lo que explica el tinnitus e hipoacusia, característico del salicilismo moderado.

Hay efectos intracelulares incluyendo desacoplamiento de fosforilación oxidativa e interrupción del metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Esto produce aumento de la temperatura corporal, con sudoración copiosa, alteración del metabolismo aeróbico de los hidratos de carbono, lo que provoca aumento de los niveles séricos de ácido pirúvico, acetoacético y en mayor valor del ácido láctico.

Además de la alteración del metabolismo de los hidrocarburos se altera el metabolismo de los lípidos y aminoácidos, provocando mayor cantidad de ácidos orgánicos libres.

El aumento de ácido láctico, ácidos orgánicos y de Salicilatos libres provoca acidosis metabólica en conjunto con una alcalosis respiratoria.

La Acidosis no puede compensarse con eficacia por la pérdida de Bicarbonato inicial, al alcanzarse la fase de depresión del SNC, se deprime el centro respiratorio, disminuyendo la respiración y aumentando la concentración de CO_2 , lo que genera una Acidosis respiratoria, que se suma a la Acidosis metabólica y tóxica, anterior.

En esta fase es más marcada la deshidratación, suma de las pérdidas de agua por la orina y sudoración, la pérdida de agua es mayor que la de sodio, lo que provoca una hipernatremia relativa, y si este cuadro es de duración suficiente este se acompañara de hipopotasemia.

Los salicilatos alteran la función plaquetaria y pueden prolongar el tiempo de protrombina.

El mecanismo por el cual se produce edema pulmonar y cerebral es desconocido pero puede estar relacionado con alteración en la integridad capilar.

Dosis Tóxica

El nivel terapéutico del Salicilato en sangre se sitúa en 15 mg %.

El rango terapéutico en dosis única es de 10 mg/ kg y la dosis usual diaria es de 40-60 mg/kg/día. Cada tableta de aspirina contiene 325-650 mg de ácido acetyl salicílico. Un tapón de aceite de wintergreen concentrado contiene 5 gramos de metilsalicilato, equivalente a cerca de 7.5 gr. de aspirina.

A- Ingestión Aguda de 150- 200 mg/ kg puede producir intoxicación leve, severas intoxicaciones es más fácil que aparezcan con ingestiones cercanas a 300-500 mg/kg.

B- Intoxicación Crónica puede ocurrir con ingestiones de más de 100 mg/kg/día por 2 o más días.

Manifestaciones Clínicas

Los pacientes pueden llegar intoxicados siguiendo a una ingestión aguda accidental o sobredosis suicida o como resultado de una sobremedicación repetida crónica por varios días.

En ingestión aguda los vómitos aparecen rápidamente poco después de la ingestión, seguida por hiperpnea, tinnitus, y letargia. Mezcla de alcalemia respiratoria y acidosis metabólica se observa en los gases arteriales cuando son determinados. Con intoxicaciones severas aparece coma, convulsiones, hipoglucemia e hipotermia y puede ocurrir edema pulmonar. La muerte es causada por falla en el sistema nervioso central y colapso cardiovascular.

En intoxicación crónica las víctimas son

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

usualmente niños o adolescentes confundidos. El diagnóstico es frecuentemente encubierto dado que la presentación no es específica. La confusión, deshidratación, y acidosis metabólica son frecuentemente atribuidos a sepsis, neumonía o gastroenteritis.

El edema cerebral y pulmonar son más comunes que con la intoxicación aguda y la intoxicación severa ocurre a niveles más bajos de salicilemia. Sin embargo la tasa de morbilidad y mortalidad son muchas más altas que en la sobredosis aguda

Diagnóstico :

No es difícil si hay una historia de ingestión aguda acompañado por signos y síntomas típicos. En ausencia de una historia de sobredosis, el diagnóstico es sugerido por las características de los gases arteriales los cuales revelan un trastorno mixto con alcalemia respiratoria y acidosis metabólica.

Se puede obtener nivel sérico de salicilato al ingreso del paciente o hacer mediciones seriadas de salicilatos. La acidemia sistémica aumenta las concentraciones de salicilatos en el cerebro empeorando la toxicidad.

En la ingestión aguda el nivel de salicilato es colocado en el nomograma para estimar la toxicidad esperada. Determinaciones únicas no son suficiente dadas la posibilidad de absorción prolongada o retardada de tabletas de liberación lenta o una masa de tabletas o bezoar especialmente después de ingestión masiva. Actualmente muchos toxicólogos han abandonado la dependencia al nomograma para determinar la toxicidad.

En la intoxicación crónica el cuadro clínico se correlaciona pobremente con los niveles séricos y el nomograma no puede ser usado para predecir la toxicidad.

Las concentraciones terapéuticas crónicas en pacientes con artritis van de 100 -300 mg/L (10-30 mg/dl). Un nivel superior que 600 mg/L(60 mg/dl) acompañado por acidosis y estado mental alterado es considerado muy serio.

Otros estudios útiles son los electrolitos, el cálculo del anión gap, glucosa, urea, creatinina, tiempo de protrombina, gases arteriales y radiografía de tórax.

Tratamiento

ABC

Mantener la vía aérea permeable y garantizar una adecuada ventilación. Administrar oxígeno suplementario. Obtener gases arteriales y radiografía de tórax para observar edema pulmonar(más común con intoxicación crónica o severa).

Reemplazar déficit de líquidos y electrolitos causado por vómito e hiperventilación con soluciones cristaloides intravenosos. Hay que ser cauteloso con la terapia de líquidos porque el exceso de líquidos puede contribuir al edema pulmonar.

Monitorear pacientes asintomáticos por un mínimo de seis horas más si se sospecha que se ingirieron comprimidos de liberación lenta. Los pacientes sintomáticos deben ingresarse en una unidad de terapia intensiva.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Descontaminación

La descontaminación no es necesaria para pacientes con intoxicación crónica.

El vómito inducido por jarabe de Ipecacuana puede ser útil para el tratamiento inicial de los niños en su casa si puede ser administrado dentro de los 30 minutos de la exposición. También puede inducirse el vómito con maniobras mecánicas.

En el hospital en ingestiones muy tóxicas debe realizarse el lavado gástrico y luego administrar carbón activado junto a catártico. El lavado gástrico no es necesario en pequeñas ingestiones (menos de 200-300 mg/kg) si el carbón es dado rápidamente.

Con grandes ingestiones de salicilatos (30-60 gramos), grandes dosis de carbón activado son teóricamente necesarias para adsorber todo el salicilato y prevenir la desorción. En tales casos el carbón puede ser dado en varias dosis de 25-50 gramos cada 3-5 horas. El carbón debe ser administrado hasta que el nivel sérico haya descendido claramente.

Aumento de la Eliminación

Alcalinización Urinaria es efectiva en aumentar la excreción de salicilatos, aunque difícil de conseguir en pacientes deshidratados o críticamente enfermo.

En pacientes adultos se puede administrar la siguiente solución; agregar 100 meq de bicarbonato de sodio a un litro de Dw 5% en un cuarto de salino normal e infundir intravenosamente a 200 ml/ hora (3-4 ml/kg/ hora).

Sí el paciente esta deshidratado iniciar con bolos de 10-20 ml/kg. La administración de líquidos y bicarbonato es potencialmente peligrosa en pacientes con alto riesgo de edema pulmonar como en la intoxicación crónica.

A menos que la falla renal este presente, también agregar potasio de 30-40 meq por cada litro de fluido (la depleción de potasio inhibe la alcalinización).

La alcalemia no es una contraindicación para la terapia con bicarbonato, considerando que el paciente tiene un déficit significativo de base dado el pH elevado.

Hemodiálisis es muy efectiva en remover rápidamente los salicilatos y corregir las anormalidades ácidos -bases y trastornos hídricos. Las indicaciones para hemodiálisis son las siguientes:

Pacientes con ingestión aguda y nivel sérico mayor que 1200 mg/L (120 mg/dl) o con acidosis severa y otras manifestaciones de intoxicación.

Pacientes con intoxicación crónica con nivel sérico mayor que 600 mg/L (60 mg/dl) acompañado por acidosis, confusión o letargia especialmente si el paciente es mayor.

Pacientes con manifestaciones severas de intoxicación.

Hemoperfusión. Es también muy efectiva pero no corrige los disturbios ácido base o hídricos. Tratar el coma, las convulsiones, el edema pulmonar y la hipertermia si esta ocurre.

Dosis repetidas de Carbón Activado reduce efectivamente la vida media del

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

salicilato pero no es tan rápido como la diálisis y frecuentemente puede contribuir a la deshidratación y disturbios electrolíticos.

Antídotos

No hay antídoto específico para los salicilatos. El bicarbonato de sodio es dado para prevenir la acidemia y para promover la eliminación del salicilato por el riñón.

Manejo Sintomático

Tratar la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio. No dejar que el pH caiga debajo de 7.4.

Tratar la deshidratación, hipoglucemia, el edema pulmonar y la falla renal si se presentaran.

Caso Clínico

Aspirina

Una mujer de 22 años llega a la emergencia con dolor abdominal, náusea y presento un vómito. Seis horas previo había ingerido media botella de aspirina. La paciente refería dificultad para respirar. No habían antecedentes personales patológicos de importancia.

Los signos vitales eran FC 110 x', FR 30 x', T 37.9° C, PA 120/60, se encontraba diaforética. El resto de examen físico no mostraba alteraciones.

- 1- cual es la dosis tóxica de la aspirina?
- 2- Se relaciona la dosis ingerida con el cuadro clínico?

- 3- Cuales son los principios de evaluación inmediata en pacientes con intoxicación por aspirina?
- 4- Que exámenes solicitaría a este paciente, como confirmaría la absorción de salicilato?
- 5- Cual sería su manejo?
- 6- Que tan efectivo es el uso de carbón activado en el manejo de intoxicación por salicilato, cual sería el rol del lavado gástrico o la irrigación total del intestino?
- 7- Cual es el objetivo de la alcalinización, la usaría en este caso?
- 8- Cuales serían los criterios de hemoperfusión en este paciente?
- 9- Por que es de utilidad el uso de bicarbonato?
- 10- Que sucedería si este paciente tuviera una acidosis metabólica severa y la manejáramos en ventilador con una frecuencia respiratoria de 18 x' y hubo absorción de salicilatos?

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

INTOXICACIÓN POR ACETAMINOFÉN

Introducción :

Los denominados analgésicos de alquitrán, la fenacetina y su metabolito activo, el acetaminofén, son eficaces alternativas de la aspirina como analgésicos-antipirético, pero a diferencia de aquella su actividad anti-inflamatoria es débil y pocas veces tiene utilidad clínica.

Como el acetaminofén es bien tolerado y en general, no presenta muchos de los efectos secundarios de la aspirina, ocupa un lugar de “analgésico doméstico común”, pero la sobredosis aguda causa daño hepático fatal, y más raramente una insuficiencia renal orgánica.

En Gran Bretaña se ven 7,000 hospitalizaciones al año, 1,400 casos con necrosis hepática severa de las cuales 60 casos mueren por insuficiencia hepática. En los EE.UU. se reportaron en 1991 100,000 llamadas telefónicas a centros de toxicología por sobredosis con acetaminofén.

En Nicaragua en investigaciones

realizadas por el Ministerio de Salud se encontró que en el 2000 se presentaron a los hospitales casos de sobredosis e intoxicación con acetaminofén. Los casos mas graves se presentan en los niños que son automedicados por los padres.

El acetaminofén (paracetamol ; N-acetil - p - aminofenol) fue usado por primera vez en medicina por Von Mering en 1893, pero su popularidad data sólo de 1949, dada su eficacia y su elevado cociente tóxico/ terapéutico.

La posible relación entre el síndrome de Reye de los niños y la aspirina hizo que el APAF sustituyera prácticamente a los salicilatos en el campo de la pediatría, actualmente el acetaminofén es el único analgésico y antipirético de uso infantil que se vende sin receta médica.

Clasificación :

El acetaminofén es un producto de síntesis, derivado del p-aminofenol con análogas propiedad de analgesia y antipirexia.

En relación con la aspirina, el acetaminofén no posee efecto de sensibilidad, no produce irritación gastrointestinal, no tiene efectos sobre la coagulación y no se asocia con el Síndrome de Reye en niños; por lo que puede administrarse a asmáticos, a pacientes con úlcera péptica, con alteraciones de la coagulación y en niños que cursan cuadros virales, como varicela o gripe.

Presentación :

Se encuentra en forma liquida, tabletas, cápsulas y supositorios, se vende sólo o mezclado con preparados para la tos.

Facultad de Medicina de Managua Especialidad de Toxicología Clínica

Efectos farmacológicos:

El acetaminofén y la fenacetina tienen efectos analgésicos y antipiréticos que no difieren mayormente de la aspirina.

Sin embargo, como ya hemos mencionado, sus efectos anti-inflamatorios son débiles. El acetaminofén es un débil inhibidor de la biosíntesis de la prostaglandinas, aunque algunas pruebas sugieren que puede ser más activo contra la enzimas del SNC, que a nivel periférico.

Esto puede explicar en parte la bien documentada capacidad para reducir la fiebre (una acción central) y para inducir analgesia.

Es necesario destacar que las dosis únicas o repetidas del acetaminofén no tienen efectos en los sistemas cardiovascular y respiratorio. No hay cambios en el equilibrio ácido - base. No producen irritación gástrica, erosión o hemorragia que pueden causar los salicilatos. Tiene un efecto débil sobre las plaquetas y ninguno sobre el tiempo de sangría o la excreción de ácido úrico.

Dosis Tóxica:

- En adultos la dosis aguda mínima es de 5 a 15 g y la dosis letal en alrededor de 25 g.
- En niños es difícil establecer la dosis tóxica, lo que se puede decir es que niños tratados por cuadros febriles con dosis de 13.3 mg/kg/ 4 h durante varios días, presentan niveles en sangre de 40 mg/ml y no desarrollan hepatotoxicidad. Aunque se considera

un rango tóxico a partir de 140 mg/Kg.

Toxico cinética:

El acetaminofén tiene un pka de 9.5 y se absorbe rápido y casi totalmente en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática llega al máximo en 30 a 60 minutos y la vida media plasmática es de aproximadamente 2 horas con dosis terapéuticas. En sobredosis el pico máximo es a las 2 horas y la vida media se alcanza a las 4 horas.

El acetaminofén tiene una distribución relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales. Su unión a las proteínas plasmáticas es variable, 20 a 50%. Es metabolizado por hígado y conjugado con ácido glucorónico (60%), sulfoconjugación (30%) y 4-7% eliminado incambiado por orina.

Un 4% es metabolizado por citocromo p450 a un metabolito activo que produce hepatotoxicidad la N-acetil benzoquinonimina (NAPQI) el cual normalmente es destoxificado por conjugación con glutatión reducido y eliminado en orina como ácido mercaptúrico y conjugado de Cisteína.

Mecanismo de Toxicidad

Después de una sobredosis el glutatión es depletado a menos del 30% de lo normal, por lo que el NAPQI puede unirse covalentemente a varias macromoléculas hepatocelulares produciendo necrosis. NAPQI se une a grupos sulfidrilos de Cisteína produciendo 3- cistein 5-acetaminofén, el cual se une al hepatocito centrolobulillar causando necrosis dosis dependiente.

Facultad de Medicina de Managua Especialidad de Toxicología Clínica

El NAPQI es un fuerte agente oxidante de enzimas con grupos sulfidrilos.

Las fases de la hepatotoxicidad observada en estudios experimentales son unión covalente con hepatocitos, acumulación de neutrófilos y alteración de la microcirculación. Estos eventos ocurren por depleción de grupos sulfidrilos necesarios para la producción de factor relajante derivado de endotelio.

También ocurre hipoxia tisular ya que se observa alteración en la extracción y utilización del oxígeno. El daño hepático es centrilobular con respeto al espacio periportal.

Los pacientes alcohólicos crónicos son más susceptibles de sufrir intoxicación por acetaminofén debido a que tienen disminuido el glutatión por disminución de síntesis, al contrario los niños parecen ser menos vulnerables que los adultos de tener efectos tóxicos por que los niños tienen mayor conjugación con sulfatos.

Manifestaciones Clínicas:

La presentación de la intoxicación aguda por acetaminofén se puede dividir en cuatro fases

- Período inicial o 1^{ra} fase: inicia rápidamente después de la ingestión y puede durar de 12 a 24 horas. Pueden aparecer náuseas, vómitos, siendo éstos más frecuentes en niños que en adultos también puede verse anorexia, diaforesis y palidez. Este período precoz puede ser totalmente asintomático.

- Período intermedio dentro de las 24 a las 48 horas posteriores a la ingestión, este es un período subclínico en el cual aparecen las primeras alteraciones de enzimas hepáticas con aumento de las transaminasas, pero sin manifestaciones clínicas. Puede haber dolor en cuadrante superior derecho y hepatomegalia. En casos severos la hepatotoxicidad inicia a las 12 -16 horas. Muchos casos no progresan y la función hepática vuelve a lo normal. Si hay desarrollo de daño hepático se pasa a la siguiente etapa.

- Período de alteraciones hepáticas dentro de los 3 a 4 días posteriores a la ingestión en él aparece las manifestaciones de una insuficiencia hepática, ictericia, confusión, somnolencia, coma, manifestaciones éstas de una encefalopatía de origen hepático. Hay aumento de las transaminasas hepáticas, aumento de la bilirrubina y prolongación del tiempo de protrombina. Esta hepatotoxicidad se observa luego de la ingesta de dosis de 200 mg/kg. o de 10 a 15g de paracetamol en el adulto.

Alrededor del 10% de los pacientes que presentan una intoxicación aguda y que no reciben tratamiento específico desarrollan una lesión hepática y de estos el 10 al 20% mueren por insuficiencia hepática.

En este período también puede verse una alteración renal, que puede ser asintomática y que es detectada en exámenes de laboratorio caracterizándose por aumento de creatinina sérica o pueden presentarse oligoanuria con necrosis tubular aguda que debe ser distinguida de la alteraciones renales que pueden

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

observarse en los casos de insuficiencia hepatocelular grave.

Fase 4ta: Resolución completa de disfunción hepática que puede presentarse del cuarto día hasta 2 semanas después.

Con dosis de 800 ug/ml se han observado alteraciones en el Sistema Nervioso Central y alteraciones metabólicas.

Diagnóstico

El diagnóstico se debe basar en el antecedente de exposición, el cuadro clínico y la medición de niveles séricos de acetaminofén.

Con las pruebas diagnosticas persiguen dos objetivos predecir el riesgo de la intoxicación y conocer el grado de lesión de los órganos. Con los métodos actualmente disponibles, la determinación del riesgo de intoxicación por acetaminofén debe basarse en la historia y en la concentración de acetaminofén en el plasma.

El riesgo de desarrollar una encefalopatía hepática, se puede predecir a las 4 hora de la ingesta cuando la concentración en sangre es superior a 200 ug/ml.

El método más fidedigno para averiguar el riesgo de intoxicación después de ingerir una sola dosis de acetaminofén es determinar la concentración de acetaminofén en el plasma. Esta determinación es indispensable cuando la historia indica una ingestión potencialmente tóxica o después de ingerir una cantidad desconocida de acetaminofén.

Una vez se conoce la concentración plasmática de APAF cuatro horas después

como mínimo de ingerido, dicho resultado se lleva al nomograma de Rumack Matthew del tratamiento del acetaminofén.

Cuando los valores están en la línea inferior o por encima de ella, debe considerarse que los pacientes están expuestos a la intoxicación y habrá que tratarlos. La línea inferior está un 25% por debajo de la línea superior que es la propia del nomograma

Por otro lado dada la rapidez de absorción del acetaminofén un valor bajo medido dos a cuatro horas después de la ingestión es suficiente para excluir la intoxicación.

Otros estudios a realizar serían las pruebas hepáticas como transaminasas, bilirrubina, tiempo de coagulación, tiempo de protrombina, pruebas renales urea, creatinina, examen general de orina, se debe realizar glicemia.

Tratamiento :

Este tipo de intoxicación tiene antídoto, elemento a tener presente en el momento de realizar el tratamiento.

El vaciamiento gástrico es útil en las primeras dos horas y el carbón activado puede disminuir la absorción durante las primeras 4 horas después de la ingestión. El lavado gástrico es preferible al jarabe de ipecacuana porque hay que administrar carbón activado y antídoto que se da por vía oral.

Antídoto

El antídoto N-acetilcisteína aporta los radicales sulfidrilos y suple la insuficiencia del sistema del glutatión, la N-acetilcisteína penetra en las células

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

hepáticas. Puede ser administrada por vía oral o por vía intravenosa, esta última será utilizada en casos de alteraciones de la conciencia, náuseas, vómitos y cuando se administró carbón activado por vía oral.

El NAC en el hepatocito es un precursor del glutatión. El glutatión trabaja intracelularmente y no es absorbido por las células por lo que la administración de glutatión directa no sería de beneficio.

La N acetilcisteína es precursor de sulfato conjugado directamente al NAPQI y lo reduce a acetaminofén. Estos son los mecanismos por lo que su administración temprana es beneficioso (< 8 horas).

La administración del antídoto después de 24 horas no impide la formación de NAPQI pero provee beneficio por sus propiedades antioxidantes y su capacidad de afectar la microcirculación mejorando la extracción y liberación de oxígeno.

En un estudio donde pacientes con falla hepática que recibieron NAC después de 10 horas tuvieron una mortalidad de 37% comparado con el 58% de los que no recibieron.

La dosis inicial por vía oral es de 140 mg/kg seguidas de 70 mg/kg cada 4 horas en 17 dosis, la solución se diluye con jugos de frutas o agua hasta llegar al 5% y debe consumirse dentro de la primera hora de preparada.

Tener en cuenta que la acetilcisteína viene en solución estéril al 10 o 20% en frasquitos que contienen 4, 10 y 30 ml. La dosis por vía intravenosa de carga inicial es de 150 mg/kg administrada en 30 minutos, luego se pasarán 50 mg/kg diluidos en 500 ml de glucosa en 4 horas

y luego en perfusión continua por 16 horas a dosis de 100 mg/kg.

En sobredosis crónica, si hay alteración de pruebas hepáticas debe administrarse el antídoto.

Manejo sintomático

Debe tratarse la insuficiencia hepática según las alteraciones, tratar hipoglucemia, los sangrados de tubo digestivo, realizar lavado gástrico, mantener estéril el intestino para minimizar la producción de amonio. Administrar plasma fresco y vitamina K. Tratar insuficiencia renal si se llega a presentar

Caso Clínico

Acetaminofén

Una bebe de 7 meses con un peso de 10 kg, fue evaluada en el servicio de emergencia por presentar convulsión febril. Fue dada de alta con instrucciones de administrar 120 mg de acetaminofén rectal cada 4 horas. La paciente regreso 36 horas después presentando vomito.

Se descubrió que se había estado administrando supositorios de adulto (650 mg), habiéndosele dado 4670 mg en 26 horas. Un nivel de acetaminofén 11 horas después de la última dosis era de 8.4 mg/l. Las pruebas hepáticas un día después del ingreso, eran TGO 5150 y TGP 2845 UI, TP 16.7/ 12.2 sec.

- 1- se le administro una dosis tóxica a la paciente.
- 2- Considera que la paciente tiene una intoxicación aguda?
- 3- Cuales son los efectos tóxicos del acetaminofén?

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

- 4- Es de valor obtener el nivel sérico de acetaminofén?
- 5- Cual es el manejo que indicaría en este paciente?
- 6- Que otros exámenes le gustaría obtener?

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

BENZODIACEPINAS

Introducción

El uso de benzodiazepinas (BZ) está ligado al stress psíquico y social, por lo que la mayoría de las prescripciones no se relacionan con trastornos mentales y sí con diversos problemas médicos.

En general la muerte causada por benzodiazepinas es rara, a menos que esté combinado con otros agentes depresores del SNC como etanol o barbitúricos, sin embargo las BZ solas pueden causar la muerte en ausencia de enfermedades naturales significativas o edad avanzada.

Las muertes han sido reportadas después de administraciones de flunitrazepán, diazepam, alprazolam, triazolam, y flurazepam.

Clasificación:

Debido a la dificultad para clasificar a las BZ desde el punto de vista terapéutico, se ha propuesto una clasificación farmacocinética.

1. Benzodiazepinas de acción prolongada: diazepam, bromazepam, clorazepato, flurazepam, clobazam.

2. Benzodiazepinas de acción intermedia: clonazepam, flunitrazepam y nitrazepam

3. Benzodiazepinas de acción corta: oxazepam, lorazepam, alprazolam.

4. Benzodiazepinas de acción ultracorta: triazolam y midazolam.

Usos:

Ansiolíticos, hipnóticos sedantes, anticonvulsivantes y relajantes musculares.

Absorción, distribución y metabolismo:

La absorción es variable para cada una de las BZ pero generalmente se absorben bien por la vía oral, su uso prolongado y la asociación con otros fármacos (anticolinérgicos, antiácidos, antidepresivos) retrasan su absorción. Por sus características químicas su absorción intramuscular y rectal es errática.

La vía intravenosa por el riesgo de depresión respiratoria se reserva para urgencias y con una velocidad de administración lenta.

Poseen un amplio volumen de distribución y unión a las proteínas plasmáticas.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Atraviesan fácilmente las barreras hematoencefálica, placentaria y se excretan por la leche materna.

Se metabolizan a nivel hepático por reacciones de oxidación y conjugación generando metabolitos activos, cuya vida media plasmática es en general superior a la del compuesto padre.

La vía urinaria es la principal forma de eliminación. La mayoría en forma de metabolitos inactivos. Hasta un 10 % es excretado por las heces.

Parámetros farmacocinéticos de las principales benzodiacepinas:

Nombre	Vd (L/kg.)	Unión a proteínas %	tmax (h)	t ½ (h)	CL (L/h/kg.)	Metabolismo oxi conj	Metabolitos activos
Alprazolam	0.7 - 1	70	1.2 - 1.7	12(9-15)	0.073	x	Hidroxiprazolam
Clordiazepóxido	0.3-0.6	95	1-4(0.5-6)	10(6-28)	0.012-0.030	x	Demetilclordiazepóxido, desmetildiazepán, oxazepán.
Clobazán	0.9-1.8	90	1-4	25(10-49)	0.024-0.036	x	Demoxepán, demetilclobazán
Diazepán	1-2	98	0.5-2	32(14-61)	0.024-0.030	x	N-Desmetildiazepán, 3-hidroxidiazepán.
Desmetildiazepán	0.9-1.3	98		51(51-120)		x	Oxazepán
Lorazepán	0.8-1.6	92	1-2	13(8-25)	0.048-0.078	x	Ninguno
Midazolan	1.1	95	0.5-1	2(1.5-2.5)	0.240-0.488	x	1-Metilhidroximidazolan
Nitrazepán	1.5-2.8	86	2	26(18-48)		x	Ninguno
Oxazepán	0.5-2	97	1-4	7(5-13)	0.036-0.174	X	Ninguno
Temazepán	1.4	97	2.4(0.8-5)	13(7-17)	0.060-0.084	X	Oxazepán
Triazolán	1.3	90	1.3(0.3-4)	2.5(2-5)	0.222-0.528	X	1-Metilhidroxitriazolan

Facultad de Medicina de Managua

Especialidad de Toxicología Clínica

Mecanismo de toxicidad:

Las BZ potencian la acción del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-amino-butírico (GABA) También inhiben otros sistemas neuronales pero el mecanismo está pobremente definido.

Dosis tóxica:

En general la dosis tóxica de las BZ es muy variable.

Por ejemplo, para las de acción larga 500 mg en el adulto y 5 - 8 mg/kg. en el niño, acción intermedia como el flunitrazepán es 20 mg.

Una sobre dosis oral de 15 a 20 veces la dosis terapéutica de diazepam se reportó sin presentar severa depresión del estado de conciencia, sin embargo paro respiratorio ha sido reportado después de la ingestión de 5 mg de triazolam y después de la administración rápida por vía IV de diazepam, midazolam y otras benzodicepinas.

Manifestaciones clínicas:

A menudo la depresión del SNC puede ser observada entre 20 - 120 minutos después de la ingestión, dependiendo del tipo de compuesto.

Se presenta letargia, ataxia, hipotonía, hiporreflexia, somnolencia, estupor hasta llegar al coma el cual es superficial y tranquilo, puede haber paro cardiorrespiratorio.

Generalmente los pacientes en estado de coma inducido por BZ están hiporrefléxicos, con pupilas pequeñas y pueden presentar hipotermia.

Las complicaciones severas se observan con las BZ de acción corta o cuando se ha asociado la ingesta de otros depresores del SNC, paro respiratorio ha ocurrido con las triazolobenzodicepinas tales como triazolam, alprazolam y midazolam.

Paro cardiorrespiratorio se ha observado después de la administración rápida IV de diazepam debido al efecto depresor del SNC o al efecto tóxico del vehículo propilenglicol.

Diagnóstico:

Está basado en la historia de ingestión reciente o de inyección y el cuadro clínico, pueden hacerse mediciones séricas de este tipo de drogas.

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con otros agentes sedantes e hipnóticos, antidepresivos, antipsicóticos y narcóticos. El coma y las pupilas pequeñas no responden a la naloxona pero se pueden revertir con la administración de flumazenil.

Datos de laboratorio:

Los valores séricos de la droga raramente son de valor en la emergencia.

La investigación cualitativa en orina y sangre puede proveer información rápida de exposición.

Otros exámenes incluyen glucosa y gases arteriales.

Tratamiento:

A. Medidas de emergencia y de soporte.

1. Protección de la vía aérea y asistencia respiratoria de ser necesaria.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

2. Tratar el coma, hipotensión e hipotermia si se presentan. La hipotensión generalmente responde con la posición del paciente y la administración de líquidos.

B. Antídoto:

El flumazenil es una BZ específica de los receptores antagonistas que revierten rápidamente el coma.

Debido a que las sobredosis de BZ raramente son fatales el rol del flumazenil como un manejo de rutina no se ha establecido

Este se debe administrar lentamente en la vena a dosis de 0.1-0.2 mg que se pueden repetir de ser necesario hasta no más de 0.3 mg, sin embargo deben tenerse algunas consideraciones antes de administrar flumazenil

1. Se pueden inducir convulsiones si el paciente además asoció una sobre dosis de antidepresivos.
2. Puede desencadenarse un efecto de rebote incluyendo convulsiones e inestabilidad autonómica en pacientes que son adictos a las BZ.
3. La sedación se presenta nuevamente después de 1 a 2 horas de haber retirado el medicamento por lo que puede ser necesario administrar nuevamente.

C. Descontaminación:

Prehospitalaria:

Administrar carbón activado si está disponible, el jarabe de ipecacuana puede ser usado en el lugar del accidente (niños en el hogar) siempre

que se pueda dar a los pocos minutos de ingerido, sin embargo nunca inducir la emesis en pacientes que han ingerido preparados de acción ultracorta como el triazolan debido a que el inicio del coma puede ser rápido y abrupto.

Hospitalaria:

Administrar carbón activado y catártico, el vaciamiento gástrico a través del lavado no es necesario si el carbón se administra prontamente.

Si el paciente tiene alteración del estado de conciencia, proteger la vía aérea antes de realizar el lavado gástrico.

Aumentar la eliminación:

Aumentar la diuresis, la diálisis y la hemoperfusión no son eficaces.
La repetición de dosis de carbón activado no ha sido estudiada.

Caso Clínico

Un muchacho de 4 años de edad fue encontrado por su madre en el piso de la sala, junto a él se encontraron algunas pildoras y una botella que contenía clonazepam. La madre había visto al niño cinco horas antes y se encontraba bien. Al momento de encontrarlo fue incapaz de despertarlo.

Fue llevado al hospital. Los signos vitales presentaban pulso 80 x', PA 80/56, FR 16 x', él respondía a ordenes orales, pero no tenía movimientos espontáneos y no hablaba. Las pupilas se encontraban mióticas y simétricas.

Se administró carbón activado y sulfato de magnesio como catártico. También se

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

administro una dosis de naloxona. 5 horas después de la admisión se encontró ruidos abdominales disminuidos. Durante las primeras 24 horas de hospitalización el paciente cursaba con períodos de agitación y períodos de coma con pupilas mióticas. A las 36 horas el paciente se encontraba alerta, activo y con un comportamiento normal.

La concentración de clonazepam en sangre fue de 69 ng/ml.

- 1- por que el paciente presentaba periodos de depresión y agitación?
- 2- Por que se administro naloxona?
- 3- Por que considera que los ruidos intestinales estaban disminuidos?
- 4- Cual hubiese sido su manejo si usted lo recibe en emergencia?
- 5- Que otra información le interesaría conocer?
- 6- Como encuentra el nivel sérico, cual es el nivel tóxico, cual es la dosis tóxica de las benzodiacepinas?.
- 7- Cual es la diferencia entre ingerir clonazepam en una dosis excesiva aguda o ingerir la misma dosis excesiva en personas que crónicamente toman esta droga?

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

**INTOXICACIÓN
BARBITÚRICOS**

POR

Los barbitúricos son usados como agentes hipnóticos y sedativos, para la inducción de anestesia y para el tratamiento de epilepsia y status epiléptico. Son frecuentemente divididos en cuatro grupos mayores por su actividad farmacológica y uso clínico: acción ultracorta, acción corta, acción intermedia y acción prolongada.

Mecanismo de Toxicidad

Todos los barbitúricos causan depresión generalizada de la actividad neuronal en el cerebro. Estos efectos son primariamente alcanzados por aumento de la inhibición sináptica mediada por GABA.

La hipotensión que ocurre con grandes dosis es causada por depresión del tono simpático central así como por depresión directa de contractilidad cardíaca.

Toxicocinética

Los diferentes agentes tienen diferentes propiedades farmacocinéticas. Los de acción ultracorta son altamente liposolubles y penetran rápidamente al cerebro para inducir anestesia, y rápidamente son redistribuidos a otros tejidos. Por esa razón la duración de los efectos es mucho más corta que la vida media de eliminación de esos

compuestos.

Los barbitúricos de acción prolongada son distribuidos más lentamente y tienen vida media de eliminación prolongada, haciéndolos útiles para el tratamiento de una vez al día para la epilepsia.

La primidona es metabolizado a fenobarbital y feniletilmalonamida, aunque fenobarbital da cuenta de solo cerca del 25% de los metabolitos, es el que tiene mayor actividad anticonvulsivante.

Estos compuestos sufren metabolización hepática y eliminación renal.

Dosis Tóxica

La dosis tóxica de los barbitúricos varía ampliamente y depende de la droga, la ruta y tasa de administración y la tolerancia individual. En general la toxicidad más probable cuando la dosis excede de 5-10 veces la dosis hipnótica. Los usuarios crónicos o abusadores pueden presentar tolerancia a los efectos depresores.

La dosis oral potencialmente fatal de los agentes de acción corta es 2-3 gramos comparados con los 6-10 gramos para el fenobarbital.

Varias muertes han sido reportadas en mujeres jóvenes con abortos terapéuticos después de recibir inyecciones intravenosas rápidas de 1-3 mg/ kg de metohexital.

En el siguiente cuadro se resumen algunas características cinéticas de los barbitúricos y el nivel tóxico.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

DROGA	Vida media de eliminación (h)	Duración usual de efectos (h)	Dosis hipnóticas (adultos. mg)	Nivel tóxico mínimo (mg/L)
Acción Ultracorta				
Methohexital	1-2	< 0.5	50-120	>5
Thiopental	6-46	< 0.5	50-75	>5
Acción Corta				
Pentobarbital	15-48	>3-4	100-200	>10
Secobarbital	15-40	>3-4	100-200	>10
Acción Intermedia				
Amobarbital	8-42	>4-6	65-200	>10
Aprobarbital	14-34	>4-6	40-160	>10
Butobarbital	34-42	>4-6	50-100	>10
Acción Prolongada				
Mefobarbital	11-67	>6-12	50-100	>30
Fenobarbital	80-120	>6-12	100-320	>30

Manifestaciones Clínicas

El inicio de síntomas depende de la droga y la ruta de administración.

Letargia, hablar balbuceante, nistagmus y ataxia son comunes con intoxicaciones de leves a moderadas. Con dosis altas se presenta hipotensión, coma y paro respiratorio. Con coma profundo las pupilas son usualmente pequeñas, el paciente pierde todos los reflejos y parecen estar muertos. Cuando hay anoxia las pupilas pueden estar midriáticas.

La hipotermia es común en pacientes con coma profundo, especialmente si la víctima ha sufrido exposición a ambiente frío. Hipotensión y bradicardia comúnmente acompañan la hipotermia.

La acción depresora de los barbitúricos sobre el sistema nervioso central incluye los centros respiratorios y el resultado es una respiración lenta y superficial, acarreando problemas de equilibrio ácido base que debe ser corregidos rápidamente.

Se produce depresión miocárdica, sobre los vasos sanguíneos los barbitúricos

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

ocasionan aumento de permeabilidad, relajación de la musculatura y disminución del retorno sanguíneo, lo que explica la hipotensión que se observa en estas intoxicaciones.

En el sistema digestivo: podemos encontrar náuseas y vómitos que incrementan el riesgo de deterioro en pacientes comatosos por que puede ocurrir broncoaspiración. Hay una disminución del vaciamiento gástrico y el peristaltismo intestinal lo que permite una absorción prolongada del fármaco. En la piel podemos encontrar lesiones bulosas.

Diagnóstico

Es usualmente basado en la historia de ingestión y debe ser sospechado en pacientes epilépticos con estupor o coma. Aunque las bulas en piel son algunas veces vistas con sobredosis de barbitúricos, estas no son específicas para barbitúricos.

Otras causas de coma deben ser consideradas.

Los niveles séricos específicos de fenobarbital son usualmente disponibles en los laboratorios hospitalarios, concentraciones mayores de 60-80 mg/L son asociados con coma y arriba de 150-200 mg/L se asocia a hipotensión. Para los barbitúricos de acción corta, el coma es probable cuando la concentración sérica excede 20-30 mg/L.

Los barbitúricos son fácilmente detectados en los estudios toxicológicos de rutina.

Otros estudios de laboratorio útiles son los electrolitos, glucosa, urea, creatinina, gases arteriales, oximetría de pulso, radiografía de tórax. EEG puede

encontrarse plano, que en el caso de este tipo de intoxicación no es indicativo de muerte.

Tratamiento

Medidas de emergencia y de soporte

Garantizar una vía aérea permeable y una adecuada ventilación, si es necesario dar ventilación mecánica. Dar oxígeno.

Se debe garantizar una línea venosa, administrar líquido y tratar la hipotensión. Debe manejarse adecuadamente el coma y la hipotermia.

Descontaminación

Prehospitalaria: administrar carbón activado, si hay disponible, la inducción del vómito con jarabe de ipecacuana puede ser útil para el tratamiento inicial en el hogar, si puede administrarse dentro de pocos minutos de la exposición. Si el paciente esta inconsciente nunca inducir el vómito.

Hospital: debe realizarse lavado gástrico, si el paciente esta inconsciente debe protegerse previamente la vía aérea. Luego administrar carbón activado 1 gr / kg y un catártico. El carbón activado puede darse cada 4 horas por 24 horas ya que disminuye la vida media.

Aumento de la eliminación.

Alcalinización de la orina aumenta la eliminación de fenobarbital pero no la de otros barbitúricos. Su valor en sobredosis aguda no esta probado y puede potencialmente contribuir a la sobrecarga de líquidos y al edema pulmonar.

Dosis repetidas de carbón activado disminuyen la vida media de fenobarbital pero no hay evidencia que acorte el coma.

**Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica**

Hemoperfusión puede estar indicado para pacientes severamente intoxicados que no responden a cuidados de soporte.

Antídotos

No hay antídoto específico.

Caso Clínico

Una mujer fue encontrada en coma después de haber ingerido aproximadamente 30 capsulas de una preparación que contenía 100 mg de fenobarbital por capsula. En la emergencia se recibió con signos vitales de PA 80/60, FR 80x', RR 20 x'.

Las pupilas estaban dilatadas y fijas, se encontraba arrefléxica y la paciente no respondía a estímulos. Grandes vesículas y bulas se encontraban en la superficie dorsal de las manos y alrededor de las rodillas.

Su nivel sérico de barbitúrico fue de 4.1 mg/ml.

- 1- ¿qué consideración pronóstica le merece la midriasis en esta paciente?
- 2- ¿Considera una intoxicación severa?
- 3- ¿Por qué la paciente se encontraba hipotensa?
- 4- ¿Se correlaciona el cuadro clínico con el nivel sérico de fenobarbital?
- 5- ¿Qué medidas iniciales haría en este paciente?
- 6- ¿Cuáles son las medidas de descontaminación que realizaría a nuestro paciente?
- 7- ¿Cuál es la dosis tóxica del fenobarbital?
- 8- ¿Tiene la paciente criterios para asistencia ventilatoria?

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

INTOXICACIÓN POR ANTICONVULSIVANTES

Introducción

El manejo del paciente epiléptico tiene como fin conseguir una mejor calidad de vida con una adecuada adaptación educacional, conductual y social. Para conseguir eso, deben controlarse las crisis convulsivas, y poder permitir un adecuado desenvolvimiento del individuo en el medio social.

Las drogas anticonvulsivantes son fundamentales para conseguir este propósito, pero debemos recordar que debe hacerse un adecuado monitoreo de ellas para minimizar los riesgos de tener efectos tóxicos.

Los anticonvulsivantes según su mecanismo de acción pueden dividirse en tres grupos.

- Agentes no sedantes, selectivos: afectan el flujo de iones (especialmente sodio), atraviesan la membrana celular. Ej. Hidantoínas
- Agentes no sedantes, selectivos: que trabajan principalmente por aumento de la acción postsináptico del ácido gamma aminobutírico. Ej. Barbitúricos, primidona y benzodiacepinas.
- Agentes que no esta claro su mecanismo de acción: Trimetadiona y etosuccimida.

Intoxicación por Fenitoína

La difenilhidantoina es el 5,5 difenil 2,4

imidazolidinenona, fue sintetizado en 1908, pero su actividad anticonvulsivante se descubrió sólo en 1938. No posee actividad depresora sobre el sistema nervioso central en dosis tóxica puede producir excitación y en dosis letales puede llegar al coma con rigidez de descerebración.

La fenitoína restablece la normalidad en las neuronas que tienen una excitabilidad anormalmente aumentada, disminuye el flujo en reposo, del ión sodio, y de las corrientes de sodio que fluyen durante los potenciales de acción o la despolarización químicamente inducida, además la entrada del ión calcio esta disminuida durante la despolarización, también puede demorar la activación de la corriente hacia el exterior del ión potasio, durante el potencial de acción, lo cual prolonga el período refractario.

La Fenitoína bloquea selectivamente al foco epiléptico que descarga a alta frecuencia, por eso previene la potenciación sináptica y potenciación post tetánica, limitando la extensión en el cerebro normal.

Toxicocinética

Fenitoína es un ácido débil con un pKa de 8.30. Su absorción oral es errática. El nivel pico se alcanza entre 5 y 8 horas, pero puede llegar a 12 horas. La vida media es de 12 - 36 horas. El volumen de distribución es de 0.6 l / Kg, el 90% se encuentra unido a proteínas.

En neonatos con hipoalbuminemia, e

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

hiperbilirrubinemia aumenta la fracción libre. Hay drogas que desplazan a la fenitoína del sitio de unión con albúmina, tales como fenilbutazona, salicilatos, sulfonamidas, ácido para amino salicílico, y clorotiazida.

Menos del 5% se excreta intacto por la orina. El resto es metabolizado principalmente por acción de las enzimas microsomales hepáticas, el metabolito principal es el derivado parahidroxifenílico el cual se conjuga con glucorónido y es excretado por orina, y una parte excretado por la bilis.

Cuando el rango terapéutico es alcanzado, la concentración aumenta desproporcionadamente, si se aumenta la dosis, por lo que pocos incrementos puede llevar a toxicidad.

Toxicidad

Los signos iniciales de sobredosis con fenitoína usualmente se presentan dentro de 1- 2 horas posteriores a la ingestión y puede persistir por 4- 5 días.

La toxicidad depende de la vía de administración y la duración del tratamiento. Cuando se administra por vía endovenosa a velocidad excesiva los signos tóxicos son las arritmias cardíacas, acompañadas de hipotensión o depresión del sistema nervioso central. La velocidad de infusión tiene que ser a una tasa de 50 mg por minuto y en pacientes cardíacos a 30 mg por minuto.

Efectos adversos no fatales ocurren en los pacientes que tienen una terapia de sostén. La hiperplasia gingival se ve en el 20% de los pacientes, este sobrecrecimiento es debido a un metabolismo alterado del colágeno y

puede ser minimizado por una buena higiene oral.

Los disturbios gastrointestinales son comunes y pueden ser reducidos si se ingiere la droga con alimentos.

La toxicidad aguda usualmente provoca sintomatología del sistema nervioso central, tales como nistagmo, ataxia, disartria, hiperreflexia, alteración mental, y ocasionalmente alucinación.

Los niveles tóxicos de Fenitoína pueden producir paradójicamente convulsiones pero este evento es extremadamente raro y cuando ocurre es en el marco de una sobredosis en un paciente epiléptico.

Pueden presentarse algunas manifestaciones atípicas de intoxicación como son una variedad de efectos metabólicos, endocrinos y hematológicos, tales como hiperglicemia debido a anormalidad en secreción de insulina, hipotiroidismo, osteomalacia, anemia aplásica, y anemia megaloblástica debido a una absorción disminuida de folato y a un metabolismo alterado de folato que responde a ácido fólico

Algunos efectos teratogénicos se han reportado lo que conforma el Síndrome Fetal por Hidantoína como son anormalidades torácicas, defectos neurológicos como microcefalia, cuello corto, fontanela amplia. Ausencia de uñas, hipoplasia de falange distal y otras como hernia, neuroblastoma, acné vulgar, enfermedad hemorrágica del recién nacido.

Diagnóstico

Se hace sobre la base del antecedente de la exposición a la droga, el cuadro clínico

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

existente y se confirma con la medición de niveles sanguíneos de Fenitoína total o libre. Es importante recordar que la fracción libre de Fenitoína es la responsable de los efectos terapéuticos y de los efectos tóxicos del fármaco.

Nivel de 2.1 mcg/ ml de Fenitoína libre no se relacionan con toxicidad. Las muertes han sido reportadas con niveles de 50 - 70 mcg/ ml de Fenitoína total

TOXICIDAD DE FENITOÍNA SEGÚN NIVEL SÉRICO DE LA DROGA

NIVEL MG/ L	SIGNOS Y SÍNTOMAS
< 10	Ninguno
10 -20	Nistagmos leve
20-30	Común el nistagmus y ataxia leve
30 - 40	Ataxia, hablar farfullante, vómito
40- 50	Letargia, confusión, apatía
>50	Movimientos coreoatetoides y postura de opistótonos.

Laboratorio.

Nivel sérico de Fenitoína, pruebas hepáticas, pruebas renales, glucosa en sangre y orina, electrocardiograma.

Diagnóstico diferencial.

En un paciente con nistagmo, ataxia, hiperreactividad y disturbios en la conciencia debe considerarse tumor de fosa posterior, cerebelitis viral aguda, botulismo, histeria etc.

Tratamiento

Se debe garantizar una adecuada permeabilidad de las vías respiratorias, así como una buena ventilación y hemodinamia.

Si la droga fue ingerida y si el paciente se encuentra conciente puede inducirse el vómito con maniobras mecánicas, fundamentalmente en aquellos casos de ingesta accidental en el hogar.

Si el paciente esta inconsciente debe protegerse la vía aérea realizando intubación endotraqueal y hasta después se puede realizar lavado gástrico, posterior al lavado se indica carbón activado a 1 gr / k en adulto ó 0.5 gr /k en niños, con dosis repetida cada 4 horas por un mínimo de 24 horas.

El uso de múltiples dosis de carbón activado ha reducido la vida media en sobredosis de fenitoína de 44.5 horas a 22.3 horas. Se indica además el uso de catárticos por el poder astringente que tiene el carbón activado, tales catárticos pueden ser sorbitol a 1 gr /k o manitol de

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

3-4 cc/ Kg por vía oral.

El lavado intestinal se usa para las preparaciones con cubierta entérica. La diuresis forzada, la exanguinotransfusión, hemodiálisis o plasmaféresis son inefectivas

Antídoto

No existe antídoto para esta intoxicación.

Tratamiento de sostén

Corregir hipotensión con líquidos intravenosos o con vasopresores si es necesario.

Si hay convulsión tratar con diazepam a dosis convencionales.

Tratar arritmias según tipo.

Algunos recomiendan el uso de insulina para la hiperglicemia.

Debe de administrarse suplementos de ácido fólico en mujeres embarazadas que toman fenitoína para disminuir riesgos teratogénicos.

Vitamina K debe administrarse a recién nacidos de madres que toman fenitoína.

Caso Clínico

Un paciente de 38 años de edad fue llevado a la emergencia en estado estuporoso, llegó en compañía de su esposa e hija. La historia médica incluía un hematoma subdural posterior a accidente y tenía diagnóstico de epilepsia postraumática desde hace 10 años. El paciente era controlado con fenitoína, el cual no lo tomaba regularmente y ocasionalmente experimentaba convulsiones. El había presentado dos convulsiones tónico clónicas en su casa.

Los signos vitales en la emergencia eran 120/70, FC 94 x'. El se encontraba

estuporoso pero cooperaba ocasionalmente, sus pupilas estaban reactivas con 4 mm de diámetro. No había nistagmus. Examen cardiopulmonar era normal. El abdomen no presentaba alteraciones. Examen neurológico reveló pares craneales normales, reflejos osteotendinosos simétricos, no evidencia de anomalías cerebelares.

Exámenes de laboratorio:

GB 12,000, HTO 40%, urea 15 mg/ dl, glucose 120 mg/dl, Na 146 meq/l, Cl 108 meq/l, K5.5 meq/L, bicarbonato 15 meq/l, pH 7.34 , pCO₂ 28 mm Hg, pO₂ 92 mm Hg, Ego normal, EKG normal.

- 1- cual es su diagnóstico?
- 2- Solicitaría algún examen?
- 3- Que otros datos solicitaría?
- 4- Cual es el manejo que usted indicaría?

En la emergencia se le administraron 1400 mg de fenitoína mezclado con 100 ml de SSN 0.9% en una infusión a pasar en 20 minutos, previamente fue conectado a un monitor para vigilar frecuencia cardíaca y presión arterial. Diez minutos después de haber iniciado la infusión sonó la alarma, el px tenía una frecuencia de 55 X', y una presión sistólica de 90 mm Hg. Se observó que la infusión casi había terminado solamente le quedaban 10 cc.

- 1- que sucedió con este paciente?
- 2- A que velocidad debe administrarse la infusión intravenosa de fenitoína.
- 3- Cuales son las medidas inmediatas a realizar en el paciente?
- 4- Que tratamiento anticonvulsivante dejaría al paciente?
- 5- Solicitaría algún examen en particular?

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

**INTOXICACIÓN
CARBAMAZEPINA**

POR

La carbamazepina se ha estado utilizando como droga anticonvulsivante desde 1974, pero se utilizó para la neuralgia del trigémino desde 1960. La carbamazepina esta química y estereotípicamente relacionado a los antidepresivos tricíclicos y espacialmente parecido a la fenitoína. En sobredosis muchos de los efectos de la carbamazepina son parecidos a los de intoxicación por fenitoína.

Su acción antiepiléptica parece ser por facilitación de los circuitos inhibitorios GABA- energéticos que se encuentran rodeando al foco de epilepsia, aumenta las descargas de las neuronas nor - adrenérgicas en el Locus Cerúleos, lo que contribuiría a su efecto anticonvulsivante.

Toxicocinética

- Tiempo de pico máximo 6-24 horas
- Volumen de distribución 1- 2 l /k
- Unión a las proteínas 75 - 80%
- Vida media de eliminación 8- 13 horas
- eliminación urinaria 3% incambiado

- metabolización hepática 10- 11 epóxido se conjuga con glucurónidos.

Se absorben lentamente por vía oral, su vida media es de 10- 20 horas, su concentración sérica efectiva fluctúa entre 6-10 mg/ ml. Se fija en un 75% a las proteínas plasmáticas, se excreta en la orina como metabolitos glucurónidos.

Es la droga de elección para las crisis parciales complejas y crisis tónico-clónico generalizadas, a dosis de 20- 30 mg /kg día.

Interacciones

El fenobarbital y la fenitoína pueden aumentar el metabolismo de la carbamazepina. Cuando se administra con el ácido valproíco, las concentraciones de este son disminuidas.

El propoxifeno y la eritromicina inhiben su metabolismo. Disminuye el efecto de los anovulatorios, warfarina y esteroides. Isoniazida y los bloqueadores de canales de calcio aumentan la concentración sérica de carbamazepina.

Toxicidad

La intoxicación aguda y masiva puede llevar al paciente al estupor o al coma, irritabilidad, convulsiones o depresión respiratoria.

Podemos resumir sus efectos según los sistemas afectados.

Efectos clínicos

Efectos neurológicos

El estudio de una serie de pacientes

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

sugiere cuatro estados clínicos

- coma y convulsión con nivel de carbamazepina mayor de 25 mcg/ ml
- alucinación y movimientos coreiformes con nivel entre 15-25 mcg/ ml
- ataxia con nivel de carbamazepina de 11- 15 mcg/ ml
- nistagmos con niveles de 10 mcg/ ml

Efectos cardiovasculares

Las arritmias observadas son taquicardia sinusal, bradiarritmias o conducción atrial retardada.

Efectos respiratorios

Depresión respiratoria, respiración irregular o apnea puede ocurrir dentro de las primeras 24 horas de la intoxicación.

Uso crónico

La administración crónica produce somnolencia, ataxia, diplopía, vértigo y visión borrosa. El paciente puede experimentar náuseas y vómitos por intolerancia gástrica, diarrea o estreñimiento.

En pacientes ancianos se producen cuadros de confusión y agitación. Esto puede desaparecer a la segunda semana de haber iniciado la terapia con carbamazepina. Las reacciones cutáneas exfoliativas son indicación para suspender el tratamiento con esta droga.

La anemia aplásica, agranulocitosis, eosinofilia, linfadenopatías y

esplenomegalias son reacciones de hipersensibilidad. También se ha descrito una hepatitis colestática, otros efectos incluye secreción inadecuada de ADH con la subsiguiente intoxicación hídrica, hiponatremia. También se ha reportado necrosis tubular aguda y un síndrome parecido al lupus eritematoso.

Un síndrome de pseudolinfoma se puede presentar y se caracteriza por linfadenopatía, fiebre, rash y menos comúnmente hepatoesplenomegalia y eosinofilia.

Las malformaciones han sido descritas en infantes nacidos de madres que toman carbamazepina. Esto incluye espina bífida, enfermedad cardíaca, hernia diafragmática, hipoplasia digital e hidronefrosis. El metabolito epóxido de la carbamazepina puede ser mutagénico.

Diagnóstico

Se hace sobre la base del antecedente de la exposición, el cuadro clínico y la medición de los niveles en sangre de carbamazepina. El rango terapéutico es de 6 -8 mg/ l.

Estudios complementarios

Electroencefalograma con actividad delta occipital dominante.

Glucosa, electrolitos séricos se encuentran frecuentemente hipokalemia e hiponatremia. En el EKG encontramos intervalo QT prolongado seguido por prolongación de QRS, defectos de conducción intraventricular e intervalo PR prolongado.

Pruebas hepáticas se pueden observar aumento de transaminasas.

Tratamiento

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Se debe garantizar una adecuada permeabilidad de las vías respiratorias, así como una buena ventilación y hemodinamia.

Si la droga fue ingerida y si el paciente se encuentra consciente puede inducirse el vómito con maniobras mecánicas, fundamentalmente en aquellos casos de ingesta accidental en el hogar.

Si el paciente esta inconsciente debe protegerse la vía aérea realizando intubación endotraqueal y hasta después lavado gástrico, posterior al lavado se indica carbón activado a 1 gr / k en adulto ó 0.5 gr. /k en niños, con dosis repetida cada 4 horas por un mínimo de 24 horas.

El uso de múltiples dosis de carbón activado ha reducido la formación de concreciones y evita la absorción retardada del fármaco, además disminuye la vida media en sobredosis. Se indica además el uso de catárticos por el poder astringente que tiene el carbón activado, tales catárticos pueden ser sorbitol a 1 gr. /k o manitol de 3-4 cc/ kg por vía oral.

El lavado intestinal se usa para las preparaciones con cubierta entérica. La diuresis forzada, diálisis peritoneal y hemodiálisis son inefectivas y potencialmente peligrosas por acción antidiurética de la carbamazepina. La hemoperfusión con carbón puede ser útil para remover la carbamazepina y sus metabolitos.

Antídoto

No existe antídoto para esta intoxicación.

Tratamiento de sostén

Monitorizar los signos vitales, electrolitos, pruebas hepáticas y hacer EKG periódicamente en busca de alteraciones cardíacas durante hospitalización del paciente.

Corregir hipotensión con líquidos intravenosos o con vasopresores si es necesario.

Si hay convulsión tratar con diazepam a dosis convencionales.

Tratar arritmias según tipo.

Caso Clínico

Una mujer de 28 años de edad fue llevada a la emergencia convulsionando. Tenía antecedentes de ser convulsionadora desde hace 5 años. Era manejada con 1200 mg de carbamazepina diario la cual tomaba con regularidad.

Ella estaba deprimida y decidió tomar 13 gr de carbamazepina en un intento de suicidio, una hora después de la ingestión presentó una convulsión .

En la emergencia se recibe estuporosa, con respuesta solo a estímulos dolorosos, cardiopulmonar y abdomen no se encuentran datos patológicos.

Sus signos vitales eran PA 136/80, FC 100 x', T 37 °C.

1- cual es su consideración diagnóstica?

2- Es igual el riesgo de toxicidad en pacientes que ingieren crónicamente carbamazepina de los que ingieren una sobredosis agudamente?

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

- 3- Cual es la dosis tóxica de la carbamazepina?
- 4- Cuales son los efectos tóxicos?
- 5- Explique el manejo en esta paciente?
- 6- Que examen o exámenes solicitaría y que espera encontrar?

El nivel de carbamazepina fue de 35 mg/l.

Cual es el nivel terapéutico?

La paciente evolucionó de la siguiente manera:

A las 18 h. Se encontraba estuporosa.

36 h. Se encontraba más alerta con nistagmus y ataxia.

96 horas Después su examen neurológico era completamente normal.

Corresponde el cuadro clínico a la intoxicación por carbamazepina?

Cuales serían los criterios de alta?

Que manejo posterior le daría?

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

estas liberan principio activo durante 8 - 12 horas.

Los alimentos, los antiácidos y las sobre dosificaciones pueden retardar la absorción digestiva. La administración rectal o parenteral no evita la producción de trastornos gastrointestinales, náuseas y vómitos. Estos síntomas son claramente relacionados con la concentración de teofilina en el plasma.

INTOXICACIÓN POR TEOFILINA

La teofilina (1,3 dimetil xantina) es un derivado xantínico como la cafeína y la teobromina. Es un fármaco ampliamente usado como broncodilatador, posee un estrecho margen terapéutico y es frecuente su utilización en formulaciones de liberación lenta, por todas esas razones fácilmente está involucrada en intoxicaciones, tanto por sobre dosificación como por intento de suicidio.

Estructura Química

La cafeína, la teofilina y la teobromina son xantinas metiladas. La xantina en sí es dioxipurina y tiene relación con el ácido úrico. La solubilidad de las metil xantinas es baja y aumenta mucho con la formación de complejos. El más notable de estos compuestos es el compuesto por teofilina y etilendiamina para formar aminofilina.

Toxicocinética

La absorción por vía oral es rápida y completa. Se obtiene la concentración plasmática máxima entre una y dos horas después de la administración de sustancias de liberación rápida o soluciones orales, y de cuatro a seis horas después de las de liberación lenta, ya que

El 50 -70% circula unido a las proteínas plasmáticas y se distribuye rápidamente por todo el organismo, con un volumen de distribución de 0.5 L/kg. Se elimina por la leche materna, atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica.

El volumen de distribución se incrementa en ancianos, prematuros, cirróticos y en bronquíticos crónicos con acidosis. Se reduce en bronquíticos con alcalosis y en obesos.

La metabolización es principalmente por oxidación hepática (90%) y un 10% se elimina incambiado en la orina. La vida media es muy variable de 3 a 30 horas, con un valor medio de 8 horas en el adulto y es influida por múltiples factores. Se incrementa con patología hepática, cardíaca, edad avanzada y por interacciones medicamentosas, Ej. eritromicina, anticonceptivos orales, cimetidina y el alopurinol. El tabaquismo, los barbitúricos, la hidantoínas y el isoproterenol aumentan su metabolización.

Vida Media: recién nacido	30 horas
< 6 meses	14 horas
adultos	6-12 horas
niños	3.7 horas

Los productos de degradación de la

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

teofilina son la 3- metil xantina(13- 16%), el 1- metil ácido úrico(20 -25%) y el 1,3 dimetil ácido úrico (45-55%). El 1-3 dimetil es metabolizado por citocromo p 450 y produce los metabolitos 1-3 desmetilados y 8 hidroxilado.

Toxicodinamia

La teofilina es un relajante de la musculatura lisa y un inhibidor de los mediadores inflamatorios liberados por los mastocitos. Durante muchos años, su acción broncodilatadora se había explicado por su acción inhibidora de la fosfodiesterasa, pero esta acción es mínima en niveles terapéuticos.

Se han propuesto otros mecanismos tales como translocación del calcio intracelular, acción antagonista de las prostaglandinas, estimulación de las catecolaminas endógenas, actividad β -agonistas, acción antagonista de los receptores de adenosina.

Estimula además el centro respiratorio, esta acción es particularmente prominente en ciertos estados fisiopatológicos como la respiración de Cheyne-Stokes y la Dosis de Mantenimiento

apnea del recién nacido pretérmino, y cuando la respiración esta deprimida por ciertas drogas como los barbitúricos y opiáceos.

Desarrolla un efecto cronotrópico e inotrópico positivo sobre el sistema cardiovascular, produce vasoconstricción cerebral, aumenta la contractilidad del diafragma y aumenta la secreción ácida del estómago.

La emesis inducida por la teoflina es común cuando las concentraciones plasmáticas exceden de 15 ug/ml, esto se explica por su acción a nivel central.

Usos

Sus principales usos se refieren a la esfera respiratoria como es el asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la apnea del recién nacido.

Dosis Terapéuticas

La dosis estándar para la inyección intravenosa de aminofilina es de 5-6 mg /kg a pasar en 20-30 minutos.

	<u>aminofilina intravenosa</u>	<u>teofilina oral</u>
1-9 años de edad	0.9-1.0 mg/kg/h	15-20 mg/kg/día
9-16 años y adultos fumadores saludables	0.8-0.9 mg/kg/h	12-15 mg/hg/ día
adultos saludables no fumadores	0.5-0.6 mg/kg/ h	10-12 mg/kg/día
adultos con disfunción cardíaca o hepática	0.2-0.3 mg/kg/h	5-6 mg/kg/día

Dosis Tóxica

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

El margen terapéutico de la teofilina es entre 10 -20 ug/ml. Su toxicidad aguda está estrechamente relacionada con los niveles plasmáticos siendo tóxicos los niveles superiores a 20 ug/ ml, considerándose una intoxicación moderada entre 40-100 ug/ml y severa superior a 100 ug/ml, en intoxicaciones con preparación de liberación retardada no existe una adecuada correlación entre niveles plasmáticos y gravedad.

Fisiopatología

Temblores, agitación y psicosis se presentan por liberación de catecolaminas. La hiperventilación se presenta por estimulación del centro respiratorio. Las convulsiones se relacionan a la vasoconstricción cerebral y al antagonismo central de adenosina. Si las convulsiones son prolongadas provoca rhabdomiólisis conllevando a un daño renal por obstrucción tubular.

Las arritmias como la fibrilación auricular, taquicardia auricular multifocal y la taquiarritmia se atribuye a una estimulación excesiva del miocardio y se asocia a hipopotasemia, hipofosfatemia y acidosis metabólica. La cardiotoxicidad puede ser exacerbada por inhibición de receptores inhibidores de adenosina a nivel cardiovascular.

Se presenta hipotensión por disminución de resistencias periféricas, así como por pérdida digestiva ocasionada por los vómitos.

La hipopotasemia se explica por la entrada de potasio al espacio intracelular, más que a pérdidas. La liberación de catecolaminas y el stress estimulan glucogenólisis y neoglucogénesis

conllevando a hiperglucemia, también se observa leucocitosis y acidosis láctica. La prolongación del QT se ha observado en muchos casos.

La teofilina aparentemente causa hipercalcemia por regulación beta adrenérgica, debido a que se ha observado que el propanolol reduce el nivel de calcio en pacientes intoxicados por teofilina.

La capacidad en inducir arritmias y en producir una estimulación del SNC (convulsiones, agitación, temblores e hipertonicidad) se ha relacionado con el bloqueo de la síntesis de adenosina.

CUADRO CLÍNICO

Ingestión Aguda

El comienzo de la intoxicación por teofilina suele manifestarse una a dos horas después de tomar una dosis excesiva, o hasta seis a ocho horas después, en compuestos de liberación retardada. La aminofilina intravenosa produce rápidamente la intoxicación porque se alcanzan inmediatamente concentraciones elevadas.

En niveles plasmáticos terapéuticos de teofilina pueden haber manifestaciones de intolerancia como son náuseas, dispepsia, insomnio, cefalea, diarrea y temblores. En intoxicaciones leves los vómitos son frecuentes, pudiendo producirse hemorragia gastrointestinal y dolor abdominal en intoxicaciones severas.

A nivel cardiocirculatorio la taquicardia es muy frecuente. En sobre dosis severas se presentan taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, fibrilación y aleteo auricular.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

La toxicidad sobre el SNC puede manifestarse mediante convulsiones a concentraciones plasmáticas tan bajas como 25 ug/ml, aunque son más frecuentes a concentraciones superiores a 50 ug/ml. Las convulsiones suelen ser de difícil manejo y se asocian a una alta mortalidad.

Se consideran factores significativos de severidad las formulaciones de liberación retardada, los antecedentes patológicos cardíacos y/o hepáticos, la edad avanzada, la hipokalemia, la acidosis metabólica y las arritmias ventriculares.

Intoxicación Crónica

Los síntomas se presentan con concentraciones menores en los pacientes que toman teofilina continuamente en lugar de dosis agudas excesivas.

La intoxicación crónica puede deberse a un aumento reciente de la dosis, al desarrollo de un proceso morboso que altera el metabolismo de la teofilina o la administración de otro fármaco que inhibe la eliminación de la teofilina por oponerse al sistema enzimático p 450.

La inhibición del citocromo p450 prolonga la acción tanto del fármaco original como de su metabolito activo el 1-3 dimetil ácido úrico.

Se caracteriza por molestias digestivas inespecíficas, puede haber convulsiones o arritmias. Es frecuente observar taquicardia auricular multifocal en los pacientes EPOC.

Sobredosis de sustancias de liberación retardada.

Estas sustancias puede llevar a

hipokalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hiperglicemia y acidosis metabólica, náuseas, vómitos, taquicardia sinusal y convulsiones.

Un infarto agudo del miocardio seguido por falla cardíaca ocurrió en una mujer de 26 años después de la ingestión de 25 tabletas de teofilina de liberación retardada (270mg), su concentración sérica de teofilina fue de 32 ug/ml.

Diagnóstico

Se hace basándose en el antecedente de administración del fármaco, el cuadro clínico y se confirma con la determinación del nivel sérico de Teofilina.

De hecho el diagnóstico es clínico, pero requiere confirmación analítica, que nos permitirá conocer la gravedad de la intoxicación y fijar unos criterios terapéuticos.

Niveles plasmáticos superiores a 60 ug/ml a las 4 horas de la ingesta, niveles plasmáticos sobre 30-60 ug/ml más algún criterio clínico de severidad o una vida media de la teofilina superior a 24 horas, permite calificar de grave a la intoxicación.

Otros estudios complementarios son la gasometría, ionograma, glicemia, magnesio, calcio, indispensable el EKG.

Tratamiento :

Se basa en el manejo general del paciente intoxicado, los cuales están en función de:

- a) sostén de funciones vitales
- b) descontaminación
 - medidas que disminuyen absorción

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

- medidas que aumentan la eliminación

- c) tratamiento antidótico
- d) tratamiento sintomático

Sostén de funciones vitales

Garantizar una vía aérea permeable, una adecuada respiración y circulación son prioridades básicas.

Descontaminación digestiva :

La descontaminación digestiva es un factor esencial en paciente intoxicados por teofilina sobre todo los que ingieren preparados de liberación lenta. El jarabe de ipecacuana sólo está indicado en ingestas recientes y en preparados pocos solubles de liberación retardada. El lavado gástrico está indicado en ingesta de dosis tóxicas, si el paciente ha vomitado no es necesario hacerlo.

Es útil el carbón activado para disminuir la absorción de la sustancia, si el paciente está vomitando debe tratarse con metoclopramida a dosis de 10 mg en el adulto y 0.1 mg por kilo en los niños. Si metoclopramida no hace efecto se puede utilizar el ondansetron (antagonista selectivo de la 5-HT₃) a dosis de 0.15 mg por kilo.

Dosis múltiples de carbón activado son útiles para disminuir la vida media y la concentración sérica de teofilina. Incluso el carbón activado está indicado en intoxicaciones por teofilina administrada intravenosamente dada la capacidad del carbón de extraer la sustancia de la circulación y llevarlo hacia el espacio intestinal para poder ser eliminado (diálisis intestinal), además la circulación enterohepática del producto. El

tratamiento con carbón activado puede proseguirse aun cuando se inicie la hemoperfusión.

La irrigación total intestinal ha sido usada exitosamente en pacientes que han ingerido preparados de liberación sostenida. Se usa a una tasa de 1 a 2 litros por metro cuadrado hora en adulto y en niños 500 ml por hora hasta que el afluente rectal sea claro y en la radiografía de abdomen no haya presencia de tabletas radio opacas.

Medidas que Aumentan la Eliminación Hemoperfusión :

Se debe determinar el nivel sérico de teofilina repitiendo cada hora, si se obtiene un valor de 50 ug/ml o mayor, si hay convulsión o arritmia debe hacerse hemoperfusión.

La hemoperfusión aumenta el aclaramiento de la teofilina. Las indicaciones para la hemoperfusión son convulsiones intratables con una duración mayor de 30 minutos, hipotensión persistente que no responde a líquidos y vasopresores, disritmias incontrolables, sobre dosis crónica con un nivel de teofilina mayor de 60 ug/ml y en ingestiones agudas con un nivel sérico de 100 ug/ml.

La hemoperfusión con carbón probablemente es más efectiva que la hemoperfusión por resina sin embargo no es universalmente disponible. Para finalizar la hemoperfusión los criterios a tomar en cuenta son:

Un nivel de teofilina sérico menor de 60 ug/ml en ingestas agudas y 40 ug/ml en sobredosis crónica más la resolución de síntomas serios como convulsiones, arritmias e hipotensión.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Hemodiálisis :

La hemodiálisis es menos efectiva que la hemoperfusión (aclaramientos del 20 al 25% de lo conseguido por hemoperfusión). La diuresis forzada no es efectiva. La diálisis peritoneal es efectiva en intoxicaciones severas donde la hemodiálisis no es disponible, ambos procedimientos son menos efectivos que la hemoperfusión.

La efectividad de la exanguinotransfusión es controversial según los diferentes reportes.

Antídoto :

No existe antídoto para la intoxicación por teofilina.

Tratamiento sintomático:

Es primordial la corrección de las alteraciones electrolíticas y la objetivación seriada de la gasometría, ionograma, glicemia y ECG. Monitorizar magnesio, calcio, monitorizar mioglobina en orina, creatinina sérica y creatinina para detectar rabdiomiólisis.

Arritmias : el tratamiento de los pacientes con arritmias cardíacas debe comenzar por el estudio del estado acidobásico y electrolitos, así como del aporte de oxígeno, con el fin de corregir la hipoxia y la hipopotasemia si existen. El propanolol y verapamil han sido exitosamente usados para tratar pacientes intoxicados por teofilina que presentan taquicardia auricular multifocal y taquicardia supraventricular respectivamente.

La hipotensión: puede ser refractaria a

líquidos y vasopresores tales como dopamina la cual tiene un efecto beta adrenérgico a bajas dosis por lo que vasopresores con propiedades alfa adrenérgicos pueden ser necesarias. El propanolol puede bloquear la propiedades vaso dilatadores y mejora la hipotensión diastólica.

Convulsiones :

Las convulsiones son de difícil manejo y muchas veces no responden al manejo usual (diazepán y fenitoína) por lo que debe ser considerada la anestesia general cuando las convulsiones duran más de una hora en los adultos o media hora en los niños. Considerar el inicio de la hemoperfusión especialmente si el rango sérico de la teofilina está en niveles tóxicos.

En resumen la intoxicación por teofilina es muy grave y se debe actuar rápidamente para preservar la vida. La exposición prolongada produce una intoxicación incluso a concentraciones menores de teofilina en suero que en la intoxicación aguda por teofilina. El tratamiento de estos pacientes consiste en las medidas básicas de sostén, junto con el estudio rápido del paciente en relación con su edad y con los procesos patológicos subyacentes de sus órganos.

La eliminación extracorpórea de la teofilina debe plantearse precozmente para tratar a los pacientes con sobredosis agudas de teofilina antes de que aparezcan fenómenos que puedan amenazar la vida. Las arritmias que ponen en peligro la vida y las convulsiones deben tratarse simultáneamente con otras estrategias terapéuticas.

También deben conocerse enseguida las

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

posibilidades del hospital para llevar a cabo la eliminación y, si no se dispone de esos recursos, se debe trasladar al paciente a un lugar adecuado. Durante todo el tiempo que dura la intoxicación debe procederse a la descontaminación enérgica del tubo digestivo mediante dosis repetida de carbón activado.

Caso Clínico

Teofilina

Una mujer de 18 años llegó a la emergencia con su novio que estaba en status asmático, después el presentó un paro cardiorrespiratorio y no respondió a maniobras de resucitación, muriendo minutos después.

La mujer ingiere 60 tabletas de teofilina de liberación retardada de 300 mg. Ella le informa a la enfermera de su ingestión. Es valorada encontrándola asintomática, PA 130/80, FR 14x', FC 84 x'. Se le indicaron 30 ml de jarabe de ipecacuana y 20 minutos después la paciente vomitó una gran cantidad de píldoras, presentó vómitos en dos ocasiones más.

Luego que el vómito se detuvo, se administro una dosis de carbón activado junto con sorbitol pero lo vomito inmediatamente. Se canalizo y se administraron líquidos intravenosos a base de dextrosa. Una hora después se intento dar otra dosis de carbón activado pero la paciente vomito nuevamente.

Se hicieron mediciones de teofilina el cual se encontraba en 18 ug/ml a las 2 horas después de la ingestión, en 46ug/l a las 5 horas y 83 ug/l 7 horas después de la ingestión. Presento taquicardia, hipotensión y una convulsión tónica-

clónica.

- 1- Que consideraciones tiene al manejo inicial?
- 2- Como considera el cuadro clínico de la paciente en relación a la severidad?
- 3- Cual es la dosis tóxica de la teofilina?
- 4- Que otras medidas de descontaminación se deben considerar en este caso?
- 5- Indique cual es el manejo de esta paciente?
- 6- Cuales serían los criterios a utilizar para indicar una hemoperfusión?

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

de conducción en el nodo auriculoventricular se disminuye, la automaticidad en las fibras de purkinje esta incrementado.

El ión calcio es el denotante que permite el acoplamiento de la despolarización eléctrica de las células cardíacas para provocar la contractilidad. El efecto positivo de los digitálicos resulta de la alteración en el acoplamiento excitación-contracción, el reticulo sarcoplásmico libera y toma el calcio durante cada ciclo cardíaco, y los digitálicos facilitan el inotropismo aumentando la disponibilidad del calcio intracelular.

Los atrios y ventriculos tienen automaticidad y excitabilidad aumentada lo que resulta en extrasistoles y taquiarritmias. La velocidad de conducción esta disminuida en el tejido miocárdico y el tejido del nodo lo que se evidencia en el EKG con intervalo PR prolongado y bloqueo AV.

DIGITALICOS

Usos

Los glicósidos cardíacos se usan en el manejo de la insuficiencia cardíaca congestiva y ciertas arritmias supraventriculares. Puede ser encontrados en algunas plantas tales como el nerium oleander (narciso). Son usados terapéuticamente en forma de tabletas como digoxina y digitoxina. La digoxina es también disponible en capsulas llenas de líquido con una gran biodisponibilidad.

Mecanismo de toxicidad

Los glicosidos cardíacos inhiben la función de la bomba sodio potasio ATPasa. Después de una sobredosis, hay hipercalemia (con intoxicación crónica, los niveles de potasio usualmente son normales o bajos si hay terapia diurética). El tono vagal es potenciado y la velocidad

Las manifestaciones electrofisiológicas iniciales de los efectos terapéuticos y tóxicos de los digitálicos son mediados indirectamente por el efecto vagal aumentado. Inicialmente hay depresión en el seno auricular y el nodo auriculoventricular, efecto que puede ser revertido por el uso de atropina.

Farmacocinética:

La biodisponibilidad de la digoxina tiene rangos de 60-80%, se une entre el 20-25 % a las proteínas plasmáticas, el volumen de distribución de digoxina es muy grande (5-10 L/kg), el pico máximo ocurre entre las 4-6 horas y su vida media de eliminación es de 36 horas, eliminándose diariamente un 35% de la cantidad total que se encuentra en el organismo. Tiene

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

eliminación renal en un 75%.

Dosis Tóxica

Ingestiones agudas de tan poco como un miligramo en un niño y tres miligramos en un adulto puede resultar en concentraciones séricas arriba de los rangos terapéuticos.

Manifestaciones Clínicas

Intoxicación puede ocurrir después de ingestas accidentales o por intento de suicidio, o con terapia crónica. Los signos y síntomas dependen de la cronicidad de la intoxicación.

Sobredosis aguda: un período asintomático de varios minutos a varias horas sigue posterior a la ingesta única de una dosis tóxica de digoxina. Los primeros síntomas pueden ser anorexia, seguido por náusea, vómito y dolor abdominal.

Desórdenes neuropsiquiátricos que incluyen confusión, somnolencia, cefalea, alucinaciones y muy raramente convulsiones. Los disturbios visuales incluyen ambliopía transitoria, fotofobia, escotomas y alteraciones en la visión de color tales como halos amarillos alrededor de puntos luminosos.

Las disrritmias son el efecto directo de las acciones vagotónicas y antiadrenérgicas de los digitálicos. Se ven alteraciones en la frecuencia cardíaca, bradicardia sinusal, paro cardíaco, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, también puede ocurrir fibrilación o taquicardia ventricular. Otro hallazgo es la hiperkalemia.

Intoxicación Crónica

Se presentan disturbios visuales, debilidad,

bradicardia sinusal, fibrilación atrial con respuesta ventricular lenta o ritmo de escape, (bigeminismo o trigeminismo ventricular, taquicardia ventricular, taquicardia bidireccional y fibrilación ventricular).

La hipokalemia y la hipomagnesemia por el uso crónico de diuréticos pueden empeorar las taquiarritmias.

Factores que influyen en la toxicidad de los digitálicos

A) Situaciones propias del paciente

- Hipopotasemia,
- hipomagnesemia,
- hipercalcemia,
- hipoxemia,
- alcalosis,
- acidosis,
- insuficiencia renal o hepática,
- hipotiroidismo,
- hiperatiroidismo

B) Interacciones farmacodinámicas

- Diuréticos (por pérdida de potasio y/o magnesio),
- Catecolaminas.

C) Interacciones farmacocinéticas
(pueden tanto aumentar como disminuir el efecto digitálico)

- Metoclopramida y antiácidos (disminuyen absorción)
- Colestiramina y carbón activado (disminuyen circulación enterohepática).
- Rifampicina (aumento metabolismo),
- Diuréticos ahorrados potasio (disminuyen excreción digital),
- Quinidina (aumenta la concentración plasmática).

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

- Calcioantagonista (aumenta concentración plasmática),
- Amiodarona (aumenta concentración plasmática).

Diagnóstico

Esta basado en la historia de una reciente sobredosis o las características de la arritmia (taquicardia bidireccional y ritmo de unión acelerado) en un paciente recibiendo terapia crónica. La hipercalemia sugiere ingestión aguda pero también puede verse en intoxicaciones severas crónicas. Los niveles de potasio mas de 5.5 meq/L son asociados con intoxicación severa.

Niveles específicos:

Los niveles terapéuticos de digoxina son 0.5-2 ng/ml. El nivel tóxico sanguíneo es 2.4 ng/ml.

Otros estudios importantes son los electrolitos, urea, creatinina, magnesio, EKG.

Tratamiento

Medidas de soporte

Se debe garantizar una vía aérea permeable y dar asistencia ventilatoria si es necesario. Se debe monitorizar al paciente por al menos durante 12 - 24 horas después de una ingestión significativa por la distribución tardía en los tejidos.

Se debe tratar la hipokalemia si es mayor de 5.5 meq/L, con bicarbonato de sodio, glucosa, insulina o sulfonato de polistireno sódico. No debe usarse calcio ya que empeoraría las arritmias.

Se debe tratar bradicardia o bloqueo

cardíaco con atropina 0.5-2 mg IV, en ocasiones un marcapasos es necesario para bradicardia persistente. Las taquiarritmias ventriculares pueden responder a la lidocaína o fenitoína o corrigiendo el nivel bajo de potasio o magnesio. Se debe evitar quinidina, procainimida y bretilio.

Antídotos

Los anticuerpos de fragmentos Fab antidigoxina (digibind) son indicados para intoxicaciones severas (hipercalemia severa, arritmias severas que no responden a medicamentos) y es útil en tratamiento con sobredosis masiva y altos niveles séricos. Digibind se une rápidamente a la digoxina formando un complejo inactivo que es excretado por orina.

Cada vial de 40 mg de digibind se une a 0.6 mg de digoxina. La estimación de la dosis de Fab esta basado en la carga corporal de la digoxina. Esto puede ser calculado si se conoce la cantidad aproximada que se ingirió, o si la concentración sérica es conocida.

Si no se conocen los niveles y hay arritmias severas se puede administrar empíricamente 10 viales en intoxicación aguda y 5 viales en intoxicación crónica.

No. De viales = concentración sérica (ng/ml) por peso corporal(kg)/100.

Descontaminación

Se puede inducir el vómito con maniobras mecánicas o con el uso de jarabe de ipecacuana en el sitio de la ingesta. En el hospital debe administrarse carbón activado y catártico, dosis múltiples de carbón activado cada hora son útiles para disminuir la vida media.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Dado su gran volumen de distribución no son útiles la hemoperfusión o diálisis

Caso Clínico

Una mujer de 72 años en un intento de suicidio ingiere 20 tabletas de digoxina. Ella se presentó a la emergencia 5 horas después de la ingestión estaba nauseosa y había presentado un vómito.

Sus signos vitales eran 120/80, pulso 90 x', FR 20 x'. El examen físico no revelaba ninguna alteración.

Se le administraron 60 gr de carbón activado, presentando un vómito. Se canaliza y se envían exámenes.

Na 134 meq/l, Cl 110 meq/l, K 6.7 meq/l, bicarbonato 24 meq/l, urea 14 mg/dl, creatinina 1 mg/dl, glucosa 101 mg/dl, calcio 9.8 mg/dl. Fue ingresada y se colocó en monitor cardíaco donde se observa posteriormente fibrilación atrial, seguido de bradicardia.

- 1- ¿Cuál es la dosis tóxica de la digoxina?
- 2- ¿Cuáles son los efectos tóxicos de la digoxina, se relaciona el cuadro clínico con la dosis ingerida?
- 3- ¿Cuál es el manejo de las arritmias que se presentan en la intoxicación por digital?
- 4- ¿Qué métodos de descontaminación son indicadas?
- 5- ¿Cuál es el manejo con antídotos?
- 6- ¿Qué exámenes de laboratorio enviaría?
- 7- ¿Cuáles serían los criterios de alta?

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

respiratoria. Moléculas similares pero más nuevas (antidepresivos bicíclicos y tetracíclicos), llamadas de “segunda generación” han sustituido parcialmente a los ADT por su menor toxicidad cardíaca y efectos secundarios. Sin embargo, en la actualidad los ADT (“imipramínicos”) siguen provocando los cuadros más frecuentes y de mayor peligro.

Una de las razones de su potencial peligrosidad radica en que se indican en los síndromes depresivos, y con ello quedan disponibles para el suicida potencial, que por otra parte suele conocer su alto riesgo.

La Imipramina fue el primer miembro del grupo. Surgió como probable antihistamínico, hipnótico o sedante, encontrándose en forma fortuita su acción antidepresiva. Desde la fecha de su introducción en 1959 se han sintetizado más de 60 sustancias, entre comercializadas y en investigación, con actividad similar.

Características físico - químicas:

Estos fármacos han sido llamados antidepresivos tricíclicos por su estructura química general de dos anillos benceno unidos a uno central de siete miembros (similar a las fenotiazinas). Dada la diversidad de compuestos, esta terminología es hoy insuficiente, prefiriéndose el de antidepresivos cíclicos o heterocíclicos.

Se ha responsabilizado a la conformación del anillo central su selectividad de bloqueo presináptico y a la cadena lateral un papel modulador del mismo.

Los compuestos de aminas secundaria (en general productos de desmetilación),

INTOXICACION POR
ANTIDEPRESIVOS

La importancia de la intoxicación por antidepresivos tricíclicos (ADT) radica en su extendido uso y potencial peligrosidad. En efecto, los ADT figuran entre las drogas que causan elevado número de cuadros tóxicos graves y fatales, en virtud de sus complicaciones neurológicas, cardíacas, respiratorias y parasimpáticas.

Desde los inicios de su aplicación terapéutica en 1957, se detectaron los primeros casos de coma, convulsiones, anomalías cardíacas y depresión

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

tienen mayor potencia para inhibir la recaptación de noradrenalina; además son menos sedantes. Por el contrario las aminas terciarias tienen efectos sobre la serotonina y noradrenalina.

Son compuestos fuertemente básicos y de elevada liposolubilidad.

Clasificación:

La clasificación que presentamos se basa en la diferencia química. Se mencionarán algunos miembros de cada grupo sin hacer mención a su estructura química, para facilitar la presentación.

Luego expondremos las características farmacológicas de los imipramínicos por ser los más estudiados y usados. Se asumirán algunos conceptos de los “nuevos antidepresivos” poniendo énfasis en aquellos que existen en nuestro medio.

a.- Antidepresivos tricíclicos:

Tipo 1 (presentan estructura similar a la imipramina, se diferencia en la sustitución del anillo.

Imipramina
Desipramina
Trimipramina
Clorimipramina
Amitriptilina
Protriptilina

Tipo 2 (estructura relacionada con la imipramina. Las diferencia se basan en la posición de la cadena lateral y en la conformación del anillo B)

Dibencepina
Amoxapina
Iprindol (algunos lo colocan en el tipo 3)

Tipo 3 (estructura no relacionada

con la imipramina)
Lefeparamina
Clovoxamina

b.- Antidepresivos tetracíclicos

Mianserina
Maprotilina
Danitraceno
Ciclazindol

c.- Antidepresivos Bicíclicos

Viloxacina
Zimelidina
Nordzimelidina

d.- Antidepresivos Atípicos

Trazodona
Alprazolam
Nomifensín
Bupropión
Fluoxetina

e.- Inhibidores de la Monoaminoxidasa

Fenelzina
Tranilcipromina
Toloxatona
Moclobemide

f.- Sustancias con supuesto efecto antidepresivo

Compuestos dopaminérgicos:
pamolina y piribedol

Inhibidores de síntesis:
paraclorofenilalanina (5-HT) y alfa metilparatirosina (NA)

Estimulantes beta adrenérgicos:
salbutamol

Factor liberador hipotalámico:
TRH

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Precusores de neurotransmisores del SNC: L-dopa, L-fenilalanina, L-triptofano.

Farmacocinética.

Absorción:

Están muy ionizados en estómago absorbiéndose completamente en intestino delgado. Por su efecto anticolinérgico retardan el vaciamiento gástrico y motilidad intestinal demorando de esta manera la absorción. Los alimentos mejoran la absorción. El pico máximo crónico, oral se logra entre las 2 y 8 horas para dosis únicas, y en 12h para tratamientos crónicos.

Distribución:

Por su gran liposolubilidad atraviesan fácilmente las membranas biológicas. Esto se asocia a gran fijación a los tejidos. Unión a proteínas plasmáticas próximo al 95%.

Metabolismo:

En su primer paso por el hígado se metabolizan entre un 30 y 70%. Presentando metabolitos activos. La relación entre éstos y el compuesto original varía con cada paciente. En general muestran vidas medias de eliminación muy largas.

Monitoreo:

Ha sido de poca utilidad por la presencia de metabolitos activos, gran variabilidad interindividual, relación nivel/efecto compleja, etc. En pacientes de alto riesgo (ancianos, cardiopatas), o con problemas terapéuticos durante tratamientos prolongados pueden ser de utilidad. Se

valora su probable valor como indicador predictivo de buena respuesta.

Acciones farmacológicas:

La imipramina ejerce efectos diferentes en el sujeto sano y en el deprimido. No tiene efecto estimulante sobre el estado de ánimo. En realidad el sujeto sano vive una experiencia desagradable con astenia, fatiga, ansiedad, disminución de la agudeza mental, junto a efectos anticolinérgicos molestos. Por el contrario, en el paciente deprimido su acción fundamental es atenuar la idea depresiva elevando el humor.

Este último efecto puede ser intenso, provocando en algunos pacientes cuadros de excitación maníaca (switch process de los anglosajones).

El período de latencia para su acción antidepresiva es de 2 a 3 semanas. Por el contrario, sus efectos adversos aparecen precozmente. Un efecto desinhibidor puede desarrollarse durante estas semanas, que en pacientes suicidas puede ser de extrema peligrosidad.

Algunos antidepresivos presentan un marcado efecto sedante, pero no son buenos hipnóticos, tanto por su baja eficacia como por sus efectos adversos.

La posibilidad de producir convulsiones, en especial a dosis altas, debe tener en cuenta a la hora de indicar estos fármacos.

Los efectos sobre el Sistema Nervioso Autónomo (SNA), son muy marcados. Los efectos anticolinérgicos son responsables de visión borrosa, sequedad de boca, taquicardia, modificaciones del ECG y la producción de arritmias en cuya

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

génesis participan el efecto anticolinérgico, el bloqueo de la recaptación de catecolaminas y una acción estabilizante de membrana.

Puede aparecer lesión directa del miocardio y desencadenar insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita.

Antes de prescribir estos productos debe de tomarse en cuenta algunas características y valorar el riesgo-beneficio.

- 1.- Hay falta de respuesta en un 30% de pacientes deprimidos
- 2.- La latencia para alcanzar el efecto antidepressivo es de 2 a 4 semanas,
- 3.- los efectos adversos,
- 4.- y el estrecho margen terapéutico.

Los nuevos fármacos antidepressivos presentan un perfil propio y diferente de sus antecesores.

Se han logrado mayor selectividad bioquímica, menores efectos adversos de los conocidos, pero han aparecido otros nuevos en su lugar. En general no son más efectivos que la imipramina y la supuesta menor latencia podría deberse a otros efectos. De esto surge que, en la elección de un antidepressivo, el perfil de efectos adversos probablemente sea la guía más importante.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina:

Fluoxetina
Trazodona

Estos fármacos carecen de efectos anticolinérgicos, presentando metabolitos activos de larga duración de acción. La vida media de la fluoxetina es de 1 a 4 días, además tampoco presentan

hipotensión ni sedación. Sin embargo se ve nerviosismo, ansiedad e insomnio.

La trazodona es sedante y presentan importantes disyunciones sexuales, como el priapismo que puede ser muy severo. Es un fármaco muy seguro en la sobredosis.

Inhibidores de la recaptación de la dopamina:

Ibupropión
Nomifesín

A pesar de las ventajas del ibupropión, sus efectos estimulantes son muy marcados, así como la incidencia de inducir psicosis.

La nomifesina mostró ser efectivo antidepressivo con propiedades superiores a otros a pesar de lo cual ha sido retirado de plaza por sus efectos hematológicos.

Antidepressivos que no inhiben la recaptación:

Iprindole
Mianserina

La eficacia y propiedades farmacocinéticas de la mianserina son similares a los tricíclicos. Sin embargo presenta poco efecto anticolinérgico y baja cardiotoxicidad. Presentan un importante efecto ansiolítico.

Benzodiazepinas
Alprazolam

Se le ha usado en pacientes con depresión leve a moderada, con componentes de ansiedad importante. Presentan los demás efectos de las benzodiazepinas, su menor latencia pueden deberse a su efecto

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

sedante. Tiene amplio margen de seguridad. Producen tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia severo.

Mecanismo de acción:

Se han ido acumulando pruebas en contra de la hipótesis amínica (inhibición de la recaptación de monoaminas). Existen nuevos antidepresivos que no inhiben la recaptación, hay benzodicepinas y metabolitos de anti-psicóticos con acción antidepresiva, y por último hay fármacos que no son antidepresivos y que bloquean la recaptación de aminas.

El efecto sobre la recaptación es precoz, mientras que su efecto clínico tiene una latencia de varias semanas. Además las modificaciones bioquímicas son diferentes durante la administración crónica.

Es así que hoy se valoran las modificaciones bioquímicas que se producen tanto precozmente como a largo plazo.

El aumento de la disponibilidad del neurotransmisor, por diferentes mecanismos, llevaría a una subsensibilización del receptor (alfa 2 pre-sináptico y beta post-sináptico).

Sin embargo hay muchos otros efectos como el aumento de la sensibilidad a la serotonina, a los receptores alfa 1, disminución de la reutilización de la noradrenalina, que requieren más estudios.

Estos datos han llevado a la hipótesis de que en la depresión existiría un estado funcional de hipersensibilidad de estos receptores y que los antidepresivos (e

incluso el electroshock) restaurarían, tras varios días de tratamiento en la disminución de la sensibilidad de dichos sistemas.

Sin embargo recordemos que existe una mejor correlación entre los efectos bioquímicos y los efectos adversos que con la acción antidepresiva. Se están valorando cada vez más los predictores clínicos y biológicos de buena o mala respuesta para realizar el seguimiento de los pacientes.

Interacciones:

Los antidepresivos potencian a otros sedantes, así como a los simpaticomiméticos de acción directa. Bloquean la acción de los simpaticomiméticos de acción indirecta así como la acción de fármacos antihipertensivos como la clonidina. Puede haber competencia con otros por unión a proteínas plasmáticas.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):

Los IMAO fueron usados como antidepresivos a partir de la década del 50. Su uso sin embargo fue restringido debido a múltiples factores. Por un lado su eficacia limitada, comparada con los tricíclicos, y fundamentalmente por su difícil manejo debido a: una larga lista de fármacos y alimentos que interactuaban desfavorablemente con ellos, hepatotoxicidad; así como un gran peligro en la intoxicación.

La aparición de nuevos IMAO, con algunas características que los distinguen de los "clásicos" hace que nos ocupemos nuevamente de este grupo, aunque en forma breve. Los primeros IMAO

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

inhibían ambas isoenzimas de la MOA (A y B), en forma irreversible, con una latencia de 2 a 3 semanas y una duración de acción similar. De esta forma debían esperarse un intervalo libre si se decidía comenzar con tricíclicos, y los efectos de hipotensión, hepatotoxicidad y respuestas hipertensivas a alimentos ricos en tiramina, eran preocupantes.

Los nuevos IMAO, como la moclobemida y la toloxatona, son selectivos para inhibir la isoenzima A, parecen tener menor latencia, su duración de acción también es menor (8 h) y su acción es reversible. Al suspenderlos puede comenzar con antidepresivos tricíclicos al otro día.

No presentarían los profusos efectos adversos de los anteriores, ni la reacción a la tiramina.

Dosis tóxica:

La dosis tóxica promedio descrita para el adulto es de 50mg (dosis total), con dosis superiores a 1g se producen síntomas moderados a graves; dosis que exceden los 2 gramos pueden causar: coma, convulsiones, depresión respiratoria y alteraciones de la conducción cardíaca.

La dosis tóxica en los niños es por encima de los 5mg/kg dosis.

Manifestaciones Clínicas de la intoxicación por ADT

Por su mayor frecuencia e importancia clínica consideraremos, a manera de ejemplo, las características de la intoxicación por ADT (tipo imipramínico).

Los efectos fundamentales de los ADT se ejercen sobre cuatro sistemas.

- 1.- autónomo periférico, (efecto anticolinérgico)
- 2.- cardiovascular
- 3.- nervioso central
- 4.- respiratorio

Es importante destacar que la sintomatología suele ser independiente de la dosis ingerida, pero en forma general se admite que dosis superiores a 1gr causan un cuadro moderado a severo, y más de 2 gr. causan casi invariablemente complicaciones severas (coma profundo, convulsiones, depresión respiratoria, anomalías del ECG).

El cuadro clínico de la intoxicación aguda puede irse desde una discreta depresión del SNC con taquicardia sinusal hasta el coma con convulsiones, arritmias cardíacas y muerte.

Efectos cardiovasculares:

Son los de mayor importancia clínica. Típicamente hay una taquicardia, por lo general de origen sinusal, que puede persistir hasta 48 h y ser totalmente benigna en enfermos sin patología cardíaca previa.

En ocasiones el paciente puede presentar una taquiarritmia de importancia o incluso un paro cardíaco. Los trastornos típicos del ECG son: prolongación de los intervalos PR y QT y menos frecuentemente cambios en las ondas ST y T, ensanchamiento del complejo QRS (grave si es por encima de 140msec, pero ya significativo por encima de 110 msec). La hipotensión es frecuente.

Efectos sobre el Sistema Nervioso

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Central:

Son fundamentalmente el coma, las convulsiones y la oftalmoplejía.

El coma es por lo general de poca profundidad y muy corta duración (6 a 10h), pero se prolonga o profundiza cuando hay asociación de otras drogas depresoras o alcohol. El despertar puede acompañarse de inquietud o cuadros alucinatorios. Los reflejos suelen estar aumentados, y las mioclonías visibles al examen físico. Es menos frecuente observar convulsiones generalizadas, pero ellas sellan la gravedad del caso.

Los efectos sobre el sistema nervioso autónomo (SNA), son muy marcados. Los efectos anticolinérgicos son responsables de la midriasis, visión borrosa, sequedad de boca, taquicardia, constipación, retención urinaria, piel seca, rubicundez facial etc.

A nivel respiratorio:

La depresión respiratoria es poco frecuente, a diferencia de la intoxicación por barbitúricos. Se ha descrito la presencia de edema pulmonar no cardiogénico.

Pronóstico

En cuanto al pronóstico, los efectos considerados de riesgo son: ingestión de dosis elevada, ingestión de amitriptilina, edad superior a los 30 años, niveles séricos superiores a 800ng/mL, frecuencia cardíaca mantenida superior a 120pm, QRS mayor a 110 msec (Caravati y Bossart, 1991).

El prolongamiento del QRS es considerado el mejor índice pronóstico y

su normalización constituye uno de los criterios de alta del paciente. Se considera que con valores por encima de 160ms el riesgo de presentar arritmias ventriculares es elevado.

La muerte se produce en la mayoría de los casos dentro de las primeras 24h del ingreso, y se debe a complicaciones cardiovasculares, fundamentalmente arritmias que llevan al paro cardíaco súbito. Si el paciente supera la etapa inicial, la causa de la muerte puede estar en las consecuencias de la anoxia cerebral o en las complicaciones pulmonares (secundarios a un síndrome aspirativo), falla hemodinámica o insuficiencia renal aguda.

Exámenes de laboratorio

Todo paciente que haya ingerido una dosis considerada tóxica deberá ser monitorizado, con realización de ECG seriados para vigilar por la instalación de trastornos del ritmo cardíaco y medición de los QRS.

ECG:

Los cambios electrocardiográficos más frecuentes observados son: taquicardia sinusal, bloqueo aurículo ventricular, alteraciones de la conducción intraventricular, prolongación del intervalo QT, con QRS prolongado y cambios en la onda T.

El resto de los exámenes paraclínicos dependerán del cuadro clínico y de la presencia de complicaciones (gasometría, ionograma, RX de tórax, funcionalidad hepática y renal, etc.)

Exámenes toxicológico específicos.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Tratamiento:

Todo paciente que haya ingerido una dosis de antidepresivos tricíclicos deberá ser ingresado en una unidad de cuidados intermedios o en cuidados intensivos dada la necesidad de monitoreo cardiovascular permanente y el requerimiento de cuidados especiales.

El tratamiento incluye rescate del tóxico y medidas sintomáticas.

Rescate digestivo:

El lavado gástrico está indicado en todos los casos en que se sospecha la ingesta de una dosis tóxica o se desconoce la cantidad ingerida. Se prefiere el mismo a la inducción del vómito con jarabe de ipeca, dada la posibilidad de instalación de convulsiones y la cardiotoxicidad del mismo.

Debido al efecto anticolinérgico, los ADT retardan la evacuación gástrica y disminuyen el peristaltismo intestinal, por lo cual el lavado gástrico se realizará inclusive luego de transcurridas 24hs de la ingesta.

Luego de realizado el rescate se administrará carbón activado a las dosis habituales (1gr/kg peso adulto).

Posteriormente al carbón activado podrá administrarse sorbitol (a las mismas dosis que el carbón). El catártico se utiliza para eliminar el carbón unido al ADT y para favorecer la movilización intestinal, dado que se suma el efecto anticolinérgico del ADT y el astringente del carbón.

Deberán realizarse microlavados gástricos con dosis seriadas de carbón activado;

para interrumpir el circuito enterohepático, cada 4 hs durante las primeras 24 hs.

El gran volumen de distribución y su elevada unión a las proteínas plasmáticas hacen que no sean efectivas las medidas de depuración renal y extrarrenal.

Tratamiento sintomático:

La terapéutica de sostén es de real importancia y generalmente suficiente para la buena evolución clínica del paciente.

- Cuidados generales del coma. Deberán realizarse medidas generales de higiene, colocación de sonda vesical para medir diuresis.
- Reposición hidroelectrolítica y control del equilibrio ácido-base.
- Mantenimiento de vía aérea permeable y oxigenoterapia.
- Tratamiento de los trastornos del ritmo cardíaco. El manejo de estos trastornos plantea la dificultad de que la mayoría de las drogas empleadas pueden agravar los trastornos de la conducción. De ser necesaria su administración, la droga de elección dependerá del tipo de arritmia presente.
- Tratamiento de las convulsiones. Se tratarán con diazepam o difenilhidantoína.

Antídotos

No hay antídotos.

En pacientes con intervalo QRS prolongado o hipotensión debe administrarse bicarbonato de sodio de 1-2 meq/kg y repetir si es necesario, manteniendo un pH arterial entre 7.45 y

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

7.55. El bicarbonato de sodio puede revertir los efectos depresores de membrana por aumento de las concentraciones intracelulares de sodio y por un efecto directo del pH en los canales rápidos de sodio.

El tratamiento con fisostigmina ha sido propuesto para el manejo de este tipo de intoxicación. El salicilato de fisostigmina es un agente inhibidor reversible de las colinesterasas, que atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo cual ha sido propuesto como antídoto de la intoxicación por agentes con acción anticolinérgica como lo son los ADT.

Su acción se explica por el momento de la concentración de acetilcolina en las terminaciones sinápticas colinérgicas centrales y periféricas. A pesar de su efectividad para revertir algunos síntomas de la intoxicación por ADT, como son el coma, agitación con sin alucinaciones, movimientos coreoatetósicos, mioclonías, y algunos trastornos del ritmo cardíaco (taquicardia supraventricular); la fisostigmina no se indica como tratamiento antidótico por los motivos que expondremos.

La utilización de las medidas sintomáticas generalmente son suficientes para la buena evolución clínica.

La duración de acción es corta (aproximadamente 20 a 60 minutos) por lo cual debería administrarse en infusión intravenosa continua.

Su administración puede desencadenar convulsiones, bradicardia, hipotensión y aumentar los defectos de conducción intraventricular y asístole.

Caso Clínico

Una mujer de 32 años fue llevada a la emergencia nueve horas después de haber ingerido 1-2 gramos de amitriptilina. Al examen se encontraba estuporosa respondiendo solo a estímulos dolorosos, los reflejos se encontraban normales. Los signos vitales eran PA 120/80, FC 126 x', FR 16 x'.

El nivel de amitriptilina fue de 0.5 mg/dl.

- 1- ¿qué otra información solicitaría?
- 2- ¿se relaciona el nivel sérico con el cuadro clínico?
- 3- ¿qué otros datos de intoxicación investigaría?
- 4- ¿Qué exámenes indicaría?
- 5- ¿Hay alguna medida de descontaminación digestiva que utilizaría?
- 6- ¿Qué antídoto administraría?
- 7- ¿Usaría fisostigmina?
- 8- ¿Cuáles serían los criterios de alta?

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

La sobredosis con opiáceos produce pupilas mióticas, depresión respiratoria y coma, se tratan con naloxona y buenos cuidados de soporte.

El término opiáceos se utiliza para denominar aquellas sustancias semejantes al opio o la morfina por sus propiedades. Los opiáceos se emplean principalmente como analgésicos. Interactúan con lo que parecen ser varios receptores y comparten propiedades con péptidos naturales, como encefalinas, endorfinas y dinorfinas.

La palabra opio se deriva del nombre griego de jugo, dado que la droga se obtiene del jugo de la amapola, *Papaver Somniferum*. El opio contiene más de 20 alcaloides diferentes. En 1806, Sertürner aisló y describió a la morfina, la cual la denominó así por Morfeo, el Dios griego del Sueño.

El opio se obtiene del exudado lechoso de las cápsulas incisas inmaduras de la planta de la amapola. El jugo se seca al contacto con el aire y forma una masa parda gomosa, que se deshidrata y pulveriza para fabricar el opio en polvo, que contienen numerosos alcaloides, sólo morfina, codeína y papaverina tienen utilidad clínica.

Los alcaloides se dividen en dos clases químicas definidas y son los fenantrenos y los bencilisoquinonilinas.

Los principales fenantrenos son morfina 10% del opio, codeína 0.5%, y tebaína 0.2%. Los bencilisoquinonilinas son papaverina 1% y noscapina 6%.

INTOXICACIÓN POR OPIACEOS

Introducción

La codeína es metilmorfina, la tebaína tiene poca acción analgésica y produce crisis epiléptica con dosis baja, pero además la tebaína es precursor de

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

oxicodona y naloxona. La diacetilmorfina o heroína se prepara a partir de la morfina por acetilación en la posición 3 y 6. La apomorfina es un potente emético y agonista dopaminérgico.

Poco después del desarrollo de las entidades totalmente sintéticas con acciones semejantes a la morfina, la palabra opioide designó en sentido genérico todas las drogas, naturales y sintéticas, de acciones semejantes a la morfina.

Hasta ahora se han identificado 3 familias de péptidos endógenos y son la encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Cada familia deriva de un polipéptido precursor genéticamente distinto y tiene su distribución anatómica característica.

Mecanismo de acción :

Se sugiere la presencia de por lo menos ocho tipo de receptores a nivel general. A nivel del SNC hay cuatro categorías que se designan μ (μ), κ (κ), δ (δ) y σ (σ).

La analgesia se asocia a receptores μ y κ , mientras que la disforia o los efectos psicótico- miméticos se atribuyen a los receptores σ , y por su localización en las regiones límbicas del encéfalo, se piensa que los receptores δ intervienen en las alteraciones del comportamiento afectivo.

El antagonista naloxona se fija con gran

afinidad a todos los receptores opioides pero para el receptor μ esta afinidad es 10 veces mayor.

Los opioides reaccionan con tres receptores de manera variable como agonista, antagonistas o agonistas parciales. Son clasificados como μ , κ y δ . Los receptores μ tienen 2 subtipos μ_1 y μ_2 . El receptor κ tiene 3 subtipo κ_1 , κ_2 , κ_3 .

Los receptores δ tienen 2 subtipo δ_1 y δ_2 . Todos son capaces de modular la percepción del dolor. Los μ_1 , κ_3 y δ_2 son localizados en el cerebro, mientras que μ_2 y δ_1 son localizados en el cordón espinal.

La analgesia inducida por los opioides se debe a acciones ejercidas en el SNC e involucra varios sistemas de neurotransmisores.

No alteran el umbral del dolor ni la respuesta de terminaciones nerviosas aferente a los estímulos nocivos ni deterioran la conducción del impulso nervioso a lo largo del nervio periférico, pero pueden reducir la conducción de los impulsos de las fibras aferentes primarias cuando entran en la medula espinal y deprimen la actividad en otras terminaciones sensoriales.

A continuación se describe los efectos farmacológicos de la estimulación de los receptores opioides.

Receptor	Efecto
μ_1	Analgesia supraespinal Liberación de prolactina
μ_2	Analgesia espinal Depresión respiratoria

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

	Bradycardia Prurito Disminución de motilidad intestinal Efectos cardiovasculares Dependencia física Euforia
κ_1	Analgesia espinal Sedación Miosis Disforia Psicoticomimético Inhibición de ADH
κ_3	Analgesia supraespinal Sedación Miosis Disforia Psicoticomimético Inhibición de ADH
δ	Analgesia espinal Modulación de receptores mu

Clasificación

I Opiáceos viejos

a) Opiáceos naturales

Opio
Tintura de opio
Paregórico
Morfina
Codeína

b) Derivados sintéticos

1- Morfina y congéneres

Heroína
Hidromorfona
Oximorfona
Hidrocodona
Oxicodona

2- Meperidina y congéneres

Hidrocloruro de Meperidina

Anileridina

Difenoxilato y sulfato de atropina
(Iomitol)

Fentanil

Loperamide

Alfaprodine

3- Otros

Pentazocina

Butofarnol

Nalbufine

Naloxone

Naltrexone

Buprenorfine

II Nuevos opiáceos

Dextromoramide

Dezocine

Ketobemidone

Meptazinol

Nalmefene

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Pentamorfona
Tililidina
Tramadol

Los opiáceos también se dividen en tres grupos, los agonistas tipo morfínico, los antagonistas opioides como la naloxona y los mixtos que tienen propiedades agonistas - antagonistas como la nalorfina.

Morfina :

Propiedades farmacológicas :

La morfina despliega una amplia gama de efectos farmacológicos.

- 1.- Acciones sobre el SNC
- 2.- Acciones a nivel periférico donde nos referiremos al sistema cardiovascular y al músculo liso.

- 1.- Acciones sobre el SNC :

Analgesia

Constituye su principal acción terapéutica. De esta acción queremos resaltar algunos hechos que diferencian la analgesia por morfina de la de los analgésicos antipiréticos. Nos referimos al efecto euforizante, de bienestar y a cierta somnolencia que comúnmente la acompaña.

Si embargo en pacientes sin dolor o frente a la primera administración , la experiencia suele ser desagradable por las náuseas y vómitos, así como por la disforia que pueden presentar. El efecto sedante ansiolítico puede ser de utilidad en ciertas situaciones (dolor del infarto agudo de miocardio) pero debemos recordar que las dosis

crecientes producen hipnosis y ya en niveles tóxicos coma.

Por último la administración intratecal produce analgesia profunda sin mayores efectos subjetivos. Los efectos espinales o supraespinales son independientes y sinérgicos.

Depresión respiratoria :

Este efecto se observa ya dentro del rango terapéutico y es dosis dependiente. La acción es directa sobre los centros respiratorios del tronco cerebral, destacándose como mecanismo principal la reducción de la sensibilidad de éstos a los aumentos de la presión parcial de CO₂ (pCO₂).

No se necesita enfatizar la trascendencia de este efecto tanto en el manejo clínico terapéutico como toxicológico. En general, a dosis equianalgésicas todos los opiáceos producen similar grado de depresión respiratoria. Este efecto, con la consiguiente retención de CO₂, lleva a vasodilatación cerebral y aumento de la presión intracraneal.

Esto explica el peligro de su uso en pacientes con hipertensión intracraneal. Recordemos que otros efectos de la morfina pueden influir en la respiración como son la liberación de histamina que produce rigidez muscular, reducción de secreciones inhibición del reflejo tusígeno e inducción del vómito.

Otros efectos :

Son bien conocidos los efectos de inducción del vómito, miosis que se

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

produce por acción excitadora sobre el segmento autonómico del núcleo del nervio oculomotor, alteración de factores de liberación hipotalámico.

2.- Efecto periférico :

Sistema cardiovascular :

Especialmente destacan la vasodilatación arterial venosa. Su principal importancia deriva de su aplicación en el edema agudo de pulmón o en el infarto agudo del miocardio.

La reducción de la precarga, la post carga, así como la frecuencia y contractilidad cardiaca llevan un efecto neto del consumo de oxígeno y probablemente del tamaño del infarto.

La exquisita sensibilidad de los paciente hipovolémicos a la hipotensión se debe tener en cuenta. Mientras la morfina puede producir bradicardia, la meperidina produce taquicardia (acción anti muscarínica)

Músculo liso :

La morfina produce generalmente aumento del tono de musculatura lisa circular (esfínter) y disminución de la actividad de fibras longitudinales, es así que produce estreñimiento, reducción de evacuación gástrica, hipertensión biliar y retención urinaria.

Toxicocinética :

Son en general fácilmente absorbidos por vía oral, la absorción a través de la mucosa rectal es adecuada, así como por vía subcutánea intramuscular y pueden penetrar adecuadamente a la

medula espinal después de administración epidural e intratecal. Cuando se administran 10 mg de morfina por vía intramuscular o subcutánea la duración de acción es de 4 a 5 horas y la vida media de 2 horas.

La morfina se une a las proteínas en un 30 a 35% , solo pequeñas cantidades atraviesan la barrera hematoencefálica debido a su baja liposolubilidad siendo mayor la penetración para codeína, metadona y heroína. La morfina atraviesa la placenta y puede deprimir al feto.

La morfina sufre metabolización hepática conjugándose con el ácido glucorónico y se transforma en metabolitos inactivos, los cuales se excretan por riñones. También puede transformar en morfina 6 glucorónico que es más potente que la droga original.

Muy poca morfina se elimina intacta y lo hace por filtración glomerular como morfina 3 glucoronida ; el 90% de la excreción total ocurre durante el primer día, hay una circulación entero hepática de la morfina y derivados glucoronidos.

Heroína :

La diacetil morfina es convertida al metabolito activo 6 monoacetil morfina en el hígado, cerebro, riñón y corazón, la cual es lentamente convertida a morfina que se conjuga con el ácido glucoronido y se elimina por riñón.

Metadona :

Es conjugado en el hígado y excretado en orina y heces.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Meperidina :

Es un opioide sintético estructuralmente diferente de la morfina tiene una vida media de cerca de 3 horas y es metabolizado por desmetilización y desterificación a normeperidina. La normeperidina es el metabolito tóxico con propiedad convulsivantes.

Propoxifeno :

Los preparados comerciales de propoxifeno usualmente se asocian a dipirona, su metabolito el norpropoxifeno, con una vida media de 30 horas, es responsable de la cardiotoxicidad que este compuesto produce y se expresa como retardo en la conducción intraventricular, bloqueo cardíaco, bigeminismo y anomalías en la onda T y en el intervalo ST. Los efectos cardiotoxicos no son revertidos por naloxona

DOSIS TOXICAS

PRODUCTO	ADULTOS
NIÑOS mg /kg	
Morfina	50 miligramos
1	
Metadona	150 mg.
4	
Propoxifeno	500 mg.
5	
Pentazocina	500 mg
10	

Intoxicación aguda

La intoxicación aguda por opioides es

mas frecuente en el adulto y rara en el niño. En estos últimos la intoxicación se puede ver en casos de ingestión de jarabes antitusígenos en forma iatrogénica o accidental, es necesario recordar la intoxicación en neonatos cuya madre ha recibido morfina durante el parto.

La sobredosis en toxicómanos puede deberse a la variabilidad del contenido del principio activo de los productos adquiridos en forma clandestina, en parte a la tolerancia o por un intento de suicidio; en el caso de tráfico de drogas cuando se rompen dentro del cuerpo (body packer) cuando son utilizados como “mulas”.

La triada de la intoxicación es depresión respiratoria, coma y miosis. La frecuencia respiratoria puede llegar a ser de 2- 4 por minuto, llegando en los casos graves a apnea, acompañado de cianosis por hipoxemia.

Las pupilas son simétricas y mióticas, generalmente puntiformes, en ciertos casos pueden estar midriáticas a causa de una hipoxia cerebral mantenida o cuando hay un efecto anticolinérgico por el propio opioide (meperidina) o por otra droga asociada.

Las alteraciones de la conciencia van desde la somnolencia hasta el coma. El edema agudo de pulmón no cardiogénico es frecuente en pacientes mayores.

Las complicaciones mas frecuentes son neumonía por aspiración y el shock.

Otros sintomas que pueden estar asociados son : convulsiones (meperidina), rigidez muscular

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

(fentanilo), insuficiencia y arritmias cardíacas (propoxifeno), hipertensión arterial y taquicardia (pentazocina).

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa fundamentalmente en el tratamiento sintomático y de sostén. El primer paso consiste en establecer una vía aérea permeable y ventilar al paciente con el fin de revertir la hipoxia . Si es necesario establecer asistencia ventilatoria mecánica.

Medidas de descontaminación

No es aconsejable dar jarabe de ipecacuana por el estado de conciencia deprimido que suelen tener estos pacientes. Dado que los opioides disminuyen la motilidad gástrica y el vaciamiento gástrico es preferible realizar lavado gástrico, administrando después carbón activado a dosis de 1g por kilo en adulto y 0.5g por kilo en niño. Se aconseja dar un catártico con sorbitol a dosis de 0.5 a 1g por kilo o sulfato de magnesio a dosis de 250mg por kilo.

Dado que el propoxifeno y difenoxilato tiene circulación enterohepática se aconseja múltiples dosis de carbón activado.

Antídotos

La intoxicación aguda por opioides tiene antídoto que es un antagonista opiáceo : la naloxona.

La naloxona fue introducida en 1976, es un antagonista específico puro que

actúa en los receptores μ , κ y σ de los opiáceos, carece de acciones agonistas.

La naloxona puede neutralizar la depresión del SNC y de la respiración y también la acción analgésica causada por los opiáceos, así como alucinaciones y la ideas delirantes asociadas al consumo de opiáceo sintético. La acción de la naloxona se obtiene en uno a dos minutos.

La vida media sérica de esta es de una hora en promedio y su acción dura de 2- 3 horas. La dosis inicial de naloxona debe ser de 2 mg tanto para adulto como para niño.

Si el paciente tiene depresión del SNC y depresión respiratoria debe administrarse 2 mg de naloxona y repetir la dosis cada 20 a 60 minutos o colocar una infusión continua.

Estudios farmacocinéticos indican que 2/3 de un bolo inicial de la naloxona que revirtió una depresión respiratoria administrada cada hora por infusión continua es adecuado para prevenir la recurrencia de depresión respiratoria.

Si el paciente es adicto se puede presentar un síndrome de abstinencia que se caracteriza por vómitos, diarrea, aumento del peristaltismo intestinal, insomnio, taquicardia, midriasis, diaforesis y anorexia.

Si el paciente tiene depresión del SNC pero sin depresión del centro respiratorio administrar 0.1 a 0.4 mg de naloxona, si la respuesta es pobre dar 2mg de naloxona y luego continuar con el esquema anterior.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Medidas de sostén

Tratar de acuerdo a las complicaciones que se presenten, tratar convulsiones con diazepam y las arritmias cardíacas según el tipo.

Caso Clínico

Una niña de 2 años fue encontrada jugando con el maletín de su papá cerca de las 4 de la tarde, él mantenía un frasco de lomotil. En ese momento no presentaba ninguna alteración que hiciera pensar que había ingerido algo. Como a las 7 de la noche se encontraba aletargado.

A las 11 p.m. ella se levanto con los brazos y manos rígidos. Ella se desmayo, estaba cianótica y su respiración disminuía.

Fue llevada a la emergencia donde presento paro respiratorio, sus pupilas estaban mióticas, reflejos disminuidos y la temperatura normal.

Se corrobora que la niña había ingerido 25 tabletas de lomotil?

- 1- que contiene el lomotil?
- 2- Cuales serían los diagnósticos probables?
- 3- Cual es la medida inmediata a hacer en esta paciente?
- 4- Que medidas de descontaminación indicaría?
- 5- Por que la sintomatología no se presenta inmediatamente?
- 6- Hay algún antídoto que podemos utilizar y como lo indicaría?
- 7- Donde ingresaría a este paciente y por que?
- 8- Que exámenes de laboratorio usaría?

DROGAS ANTIARRÍTMICAS

Por las acciones en el corazón, las drogas antiarrítmicas son extremadamente tóxicas y las sobredosis frecuentemente son peligrosas para la vida.

Las drogas antiarrítmicas se clasifican de la siguiente manera:

I- Bloqueadores de canales de sodio

- A. Bloqueadores moderado a marcados de canal de sodio, prolongan el periodo refractario por bloqueo de varios tipos de canales de potasio. Ej. Quinidina, procainamida, disopiramida.
- B. Leve a moderado bloqueo de canal de sodio, tiene un leve efecto en lo refractario, noefecto esencial en los canales de potasio. Ej. Lidocaina, fenitoina, mexiletina, tocainida.
- C. Bloqueo marcado de canales de sodio, prolonga el período refractario por bloqueo canales de potasio. Ej. Encainida, flecainida,

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

propafenona,
moricizina.

intoxicaciones severas.

Mecanismo de Toxicidad

II- Bloqueadores B-adrenérgicos
Bloqueadores indirectos de apertura de canales de calcio por disminución de actividad adrenérgica. Ej. Propanolol, metoprolol, atenolol, esmolol, timolol.

Drogas Tipo Ia en general actúa por inhibición de los canales rápidos de sodio responsables de la despolarización de la célula cardíaca y la conducción del impulso, enlentecen la fase cero del potencial de acción cardíaco. A altas concentraciones resulta en la reducción de la excitabilidad y contractilidad, con severa depresión de la velocidad de conducción cardíaca.

III- Bloqueadores de canales de Potasio
Prolongan el periodo refractario y retardan la repolarización por bloqueo de los canales de potasio, tiene poco efecto directo en canales de sodio. Ej. Amiodarona, Bretilium y Sotalol.

La repolarización también esta retardada resultando en un intervalo QT prolongado que puede asociarse a taquicardia ventricular polimórfica.

IV- Bloqueadores de Canales de Potasio
Enlentecimiento de la conducción sinoauricular y atrioventricular por bloqueo directo de canales de calcio. Ej. Verapamil, Diltiazem, Nifedipine y Nicardipine.

Dosis Tóxica

Ingestión aguda de 1 gr de quinidina, 5 gr. De procainamida o un gramo de disopiramida o alguna ingestión en niños debe considerarse letal.

Manifestaciones Clínicas:

Las manifestaciones primarias envuelven el Sistema Nervioso Central y el Sistema Cardiovascular.

Describiremos a continuación la toxicidad y presentación clínica por grupo de antiarrítmicos.

Antiarrítmicos Ia.

La quinidina, la procainamida y disopiramida son los agentes antiarrítmicos Ia. La quinidina y procainamida son comunmente usados para la supresión de arritmias ventriculares y supraventriculares crónicas. La disopiramida es usado para el manejo de arritmias ventriculares. Los tres agentes tiende un índice toxicoterapéutico bajo pudiendo causar

Estos síntomas incluyen bradicardia sinusal, paro sinusal o asistole, prolongación de intervalo PR, QT y QRS, taquicardia sinusal (efecto anticolinérgico), taquicardia ventricular polimorfa, depresión de contractilidad miocárdica, puede haber hipotensión y edema pulmonar ocasionalmente.

La quinidina y disopiramida puede causar efecto anticolinérgico tales como boca seca, pupilas dilatadas y delirio. Pueden causar convulsiones, coma y paro respiratorio.

Facultad de Medicina de Managua Especialidad de Toxicología Clínica

La quinidina comúnmente causa náusea, vómito y diarrea después de ingestión aguda y especialmente con ingestión crónica puede causar cinchonismo (tinnitus, vértigo, disturbios visuales). La procainamida puede causar trastornos gastrointestinales y con terapia crónica ocasiona un síndrome parecido al Lupus.

Diagnóstico

La historia de exposición a las drogas y las características cardiotóxicas tales como intervalo QT y QRS prolongado, bloqueo AV o taquicardia ventricular polimorfa.

Se pueden medir niveles de las drogas (niveles terapéuticos son para quinidina 2-4 mg/l, disopiramida 2-4 mg/l, y para procainamida son 4-10 mg/l), se consideran tóxicos por encima del nivel terapéutico.

Otros estudios de utilidad son la urea, creatinina, el EKG, electrolitos, glucosa y gases arteriales.

Tratamiento

Se debe mantener una vía aérea adecuada con adecuada ventilación, garantizar una línea venosa para tratar hipotensión, arritmias, coma y convulsiones.

Tratar la taquicardia ventricular con lidocaina o fenitoina, no usar drogas tipo Ia o Ic por que empeorarían toxicidad cardiaca.

Monitorear signos vitales al menos 6 horas continuas.

Descontaminación

No se debe inducir el vómito por el riesgo de presentarse convulsiones o coma. Debe realizarse lavado gástrico previa

protección de vía aérea y dar carbón activado.

Antídotos

Para tratar el efecto cardiotóxico de intervalo QRS amplio y la hipotensión se debe usar bicarbonato de sodio 1-2 meq/kg en bolo, repitiendo cada 5-10 minutos cuanto sea necesario. Si no mejora con bicarbonato de sodio es indicativo de colocar marcapaso.

Bloqueadores B-adrenérgicos

Los agentes B-bloqueadores son ampliamente usados para el tratamiento de hipertensión, arritmias, angina de pecho, cefaleas migrañosas y glaucoma.

Mecanismo de Toxicidad

El excesivo bloqueo beta adrenérgico es común con todas las drogas, la especificidad para el bloqueo de los receptores que se ve a dosis baja se pierde en las sobredosis.

Propanolol

Tienen un efecto depresor de membrana, deprimen la contractilidad miocárdica y la conducción. Por su liposolubilidad penetra el Sistema Nervioso Central y puede ocasionar convulsiones y coma.

El pindolol y otros agentes con actividad parcial beta agonista puede causar hipertensión.

Sotalol prolonga el intervalo QT de una manera dosis dependiente y puede causar Torsades des Pointes y fibrilación ventricular.

Dosis Tóxica

Facultad de Medicina de Managua Especialidad de Toxicología Clínica

La respuesta a sobredosis de B-bloqueadores es muy variada, depende de la enfermedad subyacente o de medicaciones asociadas. No hay limitación clara de la dosis tóxica, pero la ingestión de 2-3 veces la dosis terapéutica debe ser considerado peligroso para la vida. Atenolol y Pindolol parecen ser menos tóxicos que otros agentes.

Manifestaciones Clínicas

La fármaco cinética de los betabloqueadores varia considerablemente y la duración de la intoxicación puede ir de minutos a días.

Se pueden observar hipotensión, bradicardia, bloqueo atrioventricular. Shock cardiogénico y asistole pueden ocurrir con severa sobredosis. En el EKG usualmente se observa un QRS normal con intervalo PR prolongado. QRS ancho se ve únicamente en intoxicación masiva.

Se puede observar convulsiones, coma y paro respiratorio. El broncoespasmo se puede observar en pacientes con asma preexistente. También puede ocurrir hipoglicemia e hipercalcemia.

Diagnóstico

Historia de exposición acompañada de bradicardia e hipotensión. Se debe hacer diagnóstico diferencial con drogas simpaticolíticas, antihipertensivas, digitálicos, antidepresivos cíclicos y bloqueadores de canales de calcio.

Pueden medirse niveles específicos los cuales deben estar por encima de los niveles terapéuticos.

Otros estudios útiles son electrolitos, glucosa, urea, creatinina, gases arteriales, EKG.

Tratamiento

Mantener la vía aérea permeable y dar asistencia ventilatoria si es necesario. Tratar el coma, convulsiones, hipotensión, hipercalcemia e hipoglicemia si se presentaran.

Tratar bradicardia con atropina 0.01-0.03 mg/kg IV, isoproterenol iniciar ocn 4 ug/min. Y aumentar infusión si es necesario. Tratar broncoespasmo con broncodilatadores nebulizados, mantener monitoreo continuo por al menos 6 horas después de la ingestión.

Drogas específicas y Antídotos

La bradicardia y la hipotensión resistente a las medidas anteriores deben ser manejadas con glucagón, 0.1-0.3 mg/kg IV en bolo y repetir si es necesario.

Los defectos de la conducción con complejos anchos pueden responder a bicarbonato de sodio 1-2 meq/kg.

Taquicardia ventricular polimorfa Torsades des Pointes asociados con prolongación de QT resultado de intoxicación de Sotalol puede ser tratado con isoproterenol, magnesio o overdrive pacing. La corrección de la hipocalcemia puede ser útil.

Descontaminación

Administrar carbón activadoo inducir el vómito en el lugar del accidente son medidas útiles. En el hospital se debe administrar carbón activado y un catártico. El lavado gástrico es de mayor utilidad con grandes cantidades especialmente si se trata de propanolol.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Los antagonistas del calcio son ampliamente usados para tratar angina de pecho, espasmo coronario, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica, arritmias cardíacas supraventriculares y cefalea migrañosa.

La sobredosis de antagonistas de calcio son peligrosos para la vida y representan una alta mortalidad.

Mecanismo de Toxicidad

Disminuyen el flujo de calcio a través de los canales celulares de calcio. Estas drogas actúan sobre el músculo liso vascular y sobre el corazón, esto provoca vasodilatación periférico y coronaria reduciendo la contractilidad cardíaca, enlentecimiento de conducción nodal y una depresión de la actividad del nodo sinusal.

La disminución de la presión arterial por la caída de la resistencia vascular periférica puede presentarse con taquicardia refleja, aunque esta respuesta refleja puede ser anulada por los efectos depresores en la contractilidad y la actividad del nodo sinusal.

En dosis terapéuticas amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipine, nifedipine actúan primariamente en los vasos sanguíneos mientras que verapamil y diltiazem actúan en ambos en corazón y vasos sanguíneos. En sobredosis esta selectividad puede variar.

El bepridil usado primariamente para la angina de pecho refractaria, tiene un efecto parecido al verapamil en el corazón, inhibiendo los canales rápidos

de sodio y tiene actividad antiarrítmica tipo III. El bepridil tiene efectos proarrítmicos especialmente en presencia de hipocalcemia.

Interacciones medicamentosas pueden resultar en toxicidad. La hipotensión es más fácil que aparezca en pacientes que toman beta bloqueadores, nitratos o ambos especialmente si hay hipovolemia después de una terapia diurética. Los pacientes que ingieren disopiramida u otro agente cardiodepresor y con severa enfermedad miocárdica subyacente tienen riesgo de hipotensión.

Bradiarritmias graves incluyendo asistole pueden presentarse cuando se administran juntos parenteralmente betabloqueadores y verapamil. El propanolol también inhibe el metabolismo de verapamil.

Dosis Tóxica

El rango terapéutico –tóxico para los bloqueadores de calcio es muy pequeño. Hay muchos agentes que se encuentran disponible en formulaciones de liberación retardada, lo que puede resultar en un retardo en la presentación de la sintomatología o toxicidad sostenida.

Manifestaciones Clínicas

Las características primarias de la intoxicación son hipotensión y bradicardia. Hipotensión puede ser causada por vasodilatación periférica, contractilidad cardíaca reducida, disminución en la frecuencia cardíaca o combinación de todos. Puede haber bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, o paro sinusal. La mayoría de los antagonistas del calcio no afectan la

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

conducción intraventricular, la duración de QRS no es usualmente afectada. El intervalo PR esta prolongado aun a dosis terapéuticas de verapamil. El bepridil prolonga el intervalo QT y puede causar arritmias ventriculares incluyendo Torsade de Pointe.

Se pueden observar además náusea, vómito, estado mental alterado tales como estupor y confusión, acidosis metabólica, hiperglicemia

Diagnóstico

Los hallazgos de hipotensión y bradicardia, particularmente con paro sinusal o bloqueo AV, en la ausencia de QRS prolongado debe sugerir intoxicación por antagonistas del calcio. El diagnóstico diferencial debe incluir bloqueadores beta y otras drogas simpaticolíticas.

Otros exámenes de utilidad son urea, creatinina, electrolitos, gases arteriales, oximetría, EKG.

Tratamiento

Mantener la vía aérea permeable y dar asistencia ventilatoria. Tratar el coma, hipotensión, o bradiarritmias. El uso de bypass para dar tiempo a la metabolización hepática ha sido reportado en pacientes con intoxicación masiva por verapamil.

Se debe monitorear al paciente por lo menos 6 horas e ingresar a todos los pacientes sintomáticos.

Drogas específicas y antidotos

El calcio revierte la depresión de contractilidad cardíaca, pero no afecta la depresión del nodo sinusal o la vasodilatación periférica y tiene un efecto

variable en la conducción del nodo AV.

Administrar cloruro de calcio 10% 10 ml (0.1-0.2 ml/kg) IV o gluconato de calcio al 10%, 20 ml (0.3-0.4 ml/kg), las dosis se repiten de acuerdo a la necesidad, el objetivo es conseguir el incremento del calcio sérico de 3-4 mg/dl a un máximo de 13 mg/dl.

El glucagon, la epinefrina y la amrinona (0.75 mg/kg IV seguido de una infusión de 5-10 ug/kg/min) ha sido reportado que mejora la presión arterial en pacientes con hipotensión refractaria. El glucagon y la epinefrina mejoran la frecuencia cardíaca. La 4 –aminopiridina puede ser disponible como antidoto para la intoxicación por antagonistas del calcio.

Descontaminación

Administrar carbón activado, o inducir el vómito en el mismo lugar de la ingesta son medidas útiles para disminuir la absorción. En el hospital se debe usar carbón activado y un catártico. Realizar lavado gástrico.

Para ingestiones de preparaciones de liberación retardada se debe considerar la irrigación total del intestino, y se debe mantener carbón activado por 48-72 horas.

Drogas antiarrítmicas Tipo III

Estas drogas actúan primariamente por bloqueo de los canales de potasio para prolongar la duración del potencial de acción y el periodo refractario efectivo, resultando en prolongación del intervalo QT a dosis terapéuticas.

La administración intravenosa de

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

bretilium causa liberación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas, seguido por la inhibición de catecolaminas.

La amiodarona es un bloqueador betaadrenérgico no competitivo, lo cual puede explicar su tendencia a causar bradiarritmias. La amiodarona puede liberar yodo y el uso crónico ha resultado en alteración de la función tiroidea.

Dosis Tóxica

La ingestión de dos veces la dosis terapéutica puede considerarse potencialmente peligroso.

La excepción a esta regla es la amiodarona, la cual es extensamente distribuida a los tejidos y que aún con sobredosis masivas producen poca toxicidad. La toxicidad usualmente ocurre solo después de acumulación durante ingesta crónica del fármaco.

Manifestaciones Clínicas

Bretilio

El mayor efecto tóxico es la hipotensión causado por inhibición de la liberación de catecolaminas. La hipotensión ortostática puede persistir por varias horas. Después de una inyección intravenosa rápida se puede presentar hipertensión transitoria, náusea y vómito.

Amiodarona

En una sobredosis aguda es de esperarse que no se presente toxicidad.

Con el uso crónico la amiodarona puede causar arritmia ventricular o bradiarritmia, puede además agravar una falla cardíaca y causar neumonitis o fibrosis pulmonar, dermatitis fotosensitiva, depósitos corneales, hipotiroidismo o hipertiroidismo, tremor

y ataxia.

Diagnostico

Esta basado en el antecedente de exposición y los hallazgos electrocardiográficos. Otros estudios de utilidad son electrolitos, urea, glucosa, creatinina, pruebas hepáticas, pruebas tiroideas, y EKG.

Tratamiento

Se debe mantener la vía aérea permeable y garantizar una adecuada ventilación. Tratar el coma, convulsiones, hipotensión y arritmias. Los agentes antiarrítmicos la no deben ser usados para tratar cardiotoxicidad por drogas tipo Ia, tipo Ic o tipo III.

Se debe manejar un monitoreo cardiaco continuo por al menos de 6 horas después de exposición.

Drogas específicas y antidotos

Descontaminación

Administrar carbón activado o inducir emesis en el lugar del accidente es de utilidad. En el hospital debe administrarse carbón activado y un catártico. El lavado gástrico debe ser considerado en grandes ingestiones.

Caso Clínico

Un joven de 18 años fue llevado a la emergencia después de ingerir aproximadamente 2.4 gr de propanolol. Fue llevado a la emergencia 30 minutos después de la ingestión, el tenía una respiración jadeante y no se auscultaba la

**Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica**

presión arterial. Había presentado una convulsión breve.

Se inició tratamiento con atropina, isoproterenol y glucagón. Su FR aumento de 15 x' a 40 x'.

El paciente desarrollo broncoespasmo y edema pulmonar no cardiogénico.

- 1- cual es la dosis tóxica del propanolol?
- 2- Cual es la descontaminación que usted indicaría?
- 3- Por que se administro atropina, isoproterenol y glucagón?
- 4- Como manejaría la depresión respiratoria?
- 5- Como manejaría la hipotensión?
- 6- Cual sera la evolución de este paciente, que factores influirían en un pronóstico malo?
- 7- Se correlaciona la dosis ingerida con el cuadro clínico?

ANTIBIÓTICOS

Los efectos perjudiciales de los antibióticos han resultado de reacciones alérgicas o sobredosis intravenosas inadvertidas. La toxicidad grave por la ingestión de una única dosis es rara.

Mecanismo de Toxicidad

Los mecanismos precisos de los efectos tóxicos varia dependiendo del agente y no son muy bien entendidos. En algunos casos la toxicidad es causada por una extensión de sus efectos farmacológicos, mientras que en otros casos las reacciones idiosincrásicas o alérgicas son las responsables.

Dosis Tóxica

La dosis es altamente variable, dependiendo del agente. Las reacciones alérgicas graves pueden ocurrir después de dosis subterapéuticas en individuos hipersensibles.

Manifestaciones Clínicas

Después de una sobredosis aguda muchos

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

agentes causan náusea, vómito y diarrea.

Antibióticos comunes y su toxicidad

Nombre	Vida media	Dosis toxica o nivel sérico	Toxicidad
Aminoglucosidos Amikacina Gentamicina Kanamicina Neomicina Estreptomicina Tobramicina	2-3 h 2 h 2-3 h 2.5 h 2-2.5 h	>35 mg/l >12 mg/l >30 mg/l 0.5 -1 g/d >40-50 mg/l >10 mg/l	Ototoxicidad en la célula coclear y vestibular, nefrotoxicidad causando daño tubular proximal y necrosis tubular aguda, bloqueo neuromuscular competitivo si es administrado intravenosamente rápidamente con otras drogas bloqueadores neuromusculares.
Bacitracina			Ototoxicidad y nefrotoxicidad
Cefalosporina Cefazolina Cefalotina	90-120 m 30-50 m	Desconocido	Convulsiones reportada en pacientes con insuficiencia renal
Cefaloridina		6 gr/d	Necrosis tubular proximal
Cefoperazone Cefamandole Moxalactam	102-156m 30-60 m 114-150m	Desconocido	Reacción tipo disulfiram con el etanol, coagulopatía por inhibición de vitamina K
Cefazolina Cefmetazole	90-120 m 72 m	Desconocido	Coagulopatía por inhibición de vitamina K
Cloramfenicol	4 h	>50 mg/l	Leucopenia, reticulocitopenia, colapso circulatorio (síndrome gris de los recién nacidos)
Dapsone	10-50h	100mg	Metahemoglobinemia, sulfahemoglobinemia, hemólisis, acidosis metabólica, alucinaciones, confusión, hepatitis.
Eritromicina	1.4 h	Desconocido	Dolor abdominal, hepatotoxicidad.
Isoniacida	0.5-4h	1-2gr	Convulsión, acidosis metabólica, hepatotoxicidad con uso crónico.
Lincomicina Clindamicina	4.4-6.4h 2.4-3h	Desconocido	Hipotensión y paro cardiopulmonar después de administración rápida intravenosa.
Metronidazol	8.5h	5 gr/d	Convulsiones, a dosis terapéutica puede causar reacción tipo disulfiram con interacción con etanol.

Facultad de Medicina de Managua
Especialidad de Toxicología Clínica

Penicilinas	30 min	10 millones de unidades/d IV	Convulsiones con alta dosis o dosis crónica excesiva en pacientes con falla renal
Ampicilina Amoxicilina	1.5h 1.3h	Desconocido	Falla renal aguda por deposito de cristales
Tetraciclinas	6-12h	>1gr/d ni;os >4g/d adultos	Hipertensión craneal benigna Falla hepática aguda
Sulfonamidas		Desconocido	Falla renal aguda por deposito de cristales.
Trimetropin	8-11h	Desconocido	Depresión medula ósea
Vancomicina	4-6 h	>80 mg/l	Ototoxicidad y nefrotoxicidad, hipotensión, enrojecimiento asociado a administración IV
Rifampicina	1.7 h	100mg/kg/d	Edema facial, prurito, cefalea, vomito, diarrea, lagrimas y orina roja.

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

Diagnóstico

Esta usualmente basado en la historia de exposición. Los niveles séricos específicos para los antibióticos mas usados pueden ser disponibles. Los niveles séricos son útiles para predecir efectos tóxicos de aminoglucósidos, cloramfenicol y vancomicina.

Otros estudios de utilidad son BHC, electrolitos, glucosa, urea, creatinina, función hepática, EGO,

Tratamiento

Mantener vía aérea permeable y dar asistencia ventilatoria si es necesario. Tratar el coma, las convulsiones, hipotensión, la anafilaxia y hemólisis si ocurriera, reemplazar perdida de líquidos por el sistema digestivo con líquidos cristaloides.

Drogas específicas y antídotos

- 1- Intoxicación por trimetropin: Administrar ácido folínico 5-15 Mg./ diario IM, IV u oral por 5-7 días.
- 2- Intoxicación por Dapsone administrar azul de metileno para metahemoglobinemia sintomático, administrar 1-2 mg/kg (0.1-0.2 ml/kg de una solución al 1% IV lento, puede ser repetido en 30-60 minutos. Los pacientes con una producción continua de metahemoglobinemia pueden requerir dosis repetidas cada 6-8 horas por 2-3 días.

Descontaminación

La inducción de la emesis y la administración de carbón activado son útiles en los primeros momentos. En el hospital puede administrarse carbón activado y catártico.

Muchos antibióticos son eliminados incambiados por orina, por lo que mantener una adecuada diuresis es importante. La hemodiálisis usualmente no esta indicada a menos que haya falla renal o existan altos niveles del agente toxico. La hemoperfusión con carbón es efectivo para remover cloranfenicol y esta indicado después de una severa sobredosis con altos niveles séricos y acidosis metabólica.

La Dapsone tiene circulación entero hepática y es mas rápidamente eliminado con dosis repetidas de carbón activado.

Caso Clínico

Antibióticos

Un niño de cinco semanas ingresó al hospital por una sepsis, posterior a cultivos en sangre, orina y LCR se inició un régimen antibiótico. El niño accidentalmente recibió diez veces la dosis terapéutica.

- 1- Cuales son los errores más comunes que ocurren en neonatos?
- 2- Que efectos tóxicos pueden ser esperados?

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

- 3- Está algún tratamiento indicado en la sobredosis de aminoglucosidos?
- 4- Qué exámenes realizaría al bebé?

3. 1. INTOXICACIÓN POR HIDROCARBUROS

Los hidrocarburos representan un amplio grupo de compuestos orgánicos que contienen solamente carbón e hidrógeno. El término "hidrocarburo" se ha utilizado, a veces, de forma errónea, como sinónimo de "derivado del petróleo", ya que la mayoría, pero no todos, derivan de la destilación del petróleo. Por ejemplo, la turpentina es un hidrocarburo derivado de la madera de pino.

Estas sustancias se encuentran de forma aislada o mezcladas en una gran variedad de productos comerciales que pueden encontrarse en la casa o en el lugar de trabajo tales como disolventes de pinturas, abrillantadores de muebles, agentes limpiadores, productos de automoción y combustibles.

Los hidrocarburos se dividen en alifáticos o de cadena lineal, halogenados y aromáticos o cíclicos (que contienen un anillo bencénico).

3. 1. 1. Hidrocarburos alifáticos o lineales de cadena corta (C1-C4)

A este grupo de hidrocarburos de cadena abierta de menos de cuatro átomos de carbono pertenecen el metano (CH_4), etano (CH_3CH_3), propano ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), y butano ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), todos los cuales son gases inflamables; y existen en el gas natural (metano, etano) y en el gas envasado (propano, butano).

3. 1. 1. 1. Fuentes de exposición

Estos productos se almacenan con frecuencia en el hogar o en el garaje (bombonas de butano o de propano). Otras veces se encuentran comúnmente en el lugar de trabajo.

3. 1. 1. 2. Toxicocinética, mecanismo de acción y cuadro clínico

Estos gases no producen efectos sistémicos generales, y actúan como "simples asfixiantes". Sus efectos se observan únicamente cuando la concentración en el aire es tan elevada que disminuye de forma importante la presión parcial de oxígeno. Se caracterizan por su alta volatilidad y mínima viscosidad, por lo que la inhalación de estas sustancias puede reemplazar rápidamente el gas alveolar y causar hipoxia. Además, pueden cruzar con facilidad la membrana alveolocapilar y originar síntomas neurológicos. Asimismo se han descrito efectos cardiotóxicos con producción de arritmias fatales. Estudios realizados en animales han demostrado una relación entre la aparición de arritmias cardíacas y la potenciación de los efectos de la adrenalina por el butano y sus congéneres. Esta sensibilización miocárdica a las catecolaminas endógenas, pueden también hacer al corazón más susceptible a las arritmias inducidas por la hipoxia.

3. 1. 1. 3. Diagnóstico

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

La analítica de rutina tiene poco valor diagnóstico en el momento del ingreso. Se debe realizar una gasometría arterial en todos los pacientes, que comúnmente van a presentar grados variables de hipoxia sin hipercarbia. Ocasionalmente, el hemograma puede presentar leucocitosis con desviación izquierda. De forma habitual, los electrolitos séricos, el estudio de coagulación, el análisis de orina y las pruebas de función hepática y renal, son normales. Generalmente no están disponibles los niveles sanguíneos de hidrocarburos, y tienen poco valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

En estos pacientes, el ECG suele ser normal, pero debe realizarse monitorización electrocardiográfica por la posibilidad de aparición de arritmia cardíacas graves.

Al ingreso se debe realizar, de forma rutinaria, una radiografía de tórax, que no suele presentar hallazgos patológicos, al menos directamente relacionados con la intoxicación.

3. 1. 1. 4. Tratamiento

El tratamiento fundamental va a ser el soporte, sobre todo si hay depresión pronunciada del SNC. Se hará énfasis en la adecuada oxigenación para prevenir o revertir la anoxia del SNC. Se administrará oxígeno suplementario con la FIO_2 indicada según gasometría arterial. Las indicaciones para intubación y ventilación mecánica serían las mismas que para cualquier caso de insuficiencia respiratoria.

3. 1. 2. Hidrocarburos de cadena larga (C5-C8)

Los hidrocarburos alifáticos de mayor peso molecular (pentanos, hexanos, heptanos y octanos) son líquidos a temperatura ambiente y se utilizan ampliamente como disolventes de grasas.

3. 1. 2. 1. Fuentes de exposición

La fuente de exposición es el medio laboral como la industria del cuero y del calzado, donde se utilizan estos disolventes.

3. 1. 2. 2. Toxicocinética, mecanismo de acción y cuadro clínico

Como casi todos los disolventes orgánicos deprimen el SNC y causan mareos e incoordinación motora. Se caracterizan por una volatilidad intermedia y una baja viscosidad. En general tienen un bajo poder tóxico y se necesitan altas concentraciones en el ambiente para que produzcan depresión central. A medida que aumenta el número de carbonos en su estructura, disminuye la concentración necesaria para producir el efecto depresor del SNC, de tal forma que para los hexanos se calcula que es de 30.000 ppm, para los heptanos de 15.000 y para los octanos de 10.000 ppm.

Sin embargo, la polineuropatía es el efecto tóxico primario del n-hexano, disolvente de uso común en la industria del cuero y del calzado. Esto se observó por primera vez en 1973 en Japón, donde se afectaron 93 trabajadores dedicados a la fabricación de sandalias, por el

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

uso de una cola que contenía al menos un 60% de n-hexano. Los síntomas clínicos comprenden disfunción sensorial simétrica de las partes distales de las extremidades, que llega a la debilidad muscular de los dedos de las manos y de los pies y la pérdida de los reflejos sensitivos profundos. En general, el pronóstico de recuperación es favorable, aún cuando el trastorno se puede intensificar durante algunos meses. La causa de la neuropatía periférica relacionada con la exposición a este disolvente parece ser la biotransformación por medio de la citocromo P-450 del n-hexano a 2,5- hexadiona.

3. 1. 2. 3. Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se establece ante la presencia de los síntomas de incoordinación motora y sensación vertiginosa en el individuo con exposición laboral a estos disolventes.

Lo mismo que para los hidrocarburos alifáticos de cadena corta, en la intoxicación aguda por los de cadena larga, la analítica de rutina tiene poco valor diagnóstico en el momento del ingreso. Habitualmente no habrá alteraciones en la gasometría arterial, hemograma, electrolitos séricos, estudio de coagulación, análisis de orina y las pruebas de función hepática y renal. Generalmente no están disponibles los niveles sanguíneos de hidrocarburos, y tienen poco valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

El ECG suele ser normal, pero debe realizarse monitorización electrocardiográfica. Asimismo, al ingreso, debe hacerse de forma rutinaria, una radiografía de tórax, que no suele mostrar hallazgos patológicos, al menos directamente relacionados con la intoxicación.

3. 1. 2. 4. Tratamiento

Se hará tratamiento de soporte, sobre todo si hay depresión pronunciada del SNC. Si es necesario, se administrará oxígeno suplementario según gasometría. Las indicaciones de intubación y ventilación mecánica son las mismas que para cualquier caso de insuficiencia respiratoria.

3. 1. 3. Destilados del petróleo

Los destilados del petróleo se obtienen por la destilación fraccional del petróleo natural y comprenden mezclas de una gran variedad de hidrocarburos alifáticos y aromáticos. En este apartado se incluyen gasolina, keroseno, aceites pesados, nafta, lubricantes y otros compuestos, donde predominan los grupos alifáticos. A pesar de las diferencias en la composición molecular entre ellos, el síndrome clínico de intoxicación es muy similar, aunque probablemente puedan encontrarse diferencias sutiles, de las que no nos vamos a ocupar en este capítulo.

3. 1. 3. 1. Fuentes de exposición

La mayoría de las intoxicaciones por destilados del petróleo consisten en ingestiones orales. Estas sustancias son habitualmente ingeridas de forma accidental, sin intención suicida, ya

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

que frecuentemente se almacenan en la casa o en el garage en contenedores no marcados o en botellas de bebidas. En otras ocasiones la intoxicación es debida a la inhalación (accidental o voluntaria) de los vapores desprendidos por estos compuestos que son extraordinariamente volátiles, y aunque raro, también se ha publicado el uso intravenoso de hidrocarburos en drogadictos.

3. 1. 3. 2. Toxicocinética y mecanismo de acción

La toxicidad de los destilados del petróleo afecta a muchos órganos, pero la mayoría de los problemas serios se relacionan con los sistemas respiratorio, cardiovascular y nervioso central, y en menor medida, con el gastrointestinal.

Estudios realizados en animales han demostrado que la lesión pulmonar después de la ingestión se debe a aspiración, y no a absorción gastrointestinal. La aspiración puede ocurrir inicialmente, cuando la sustancia es ingerida, o posteriormente, durante el vómito. La potencial aspiración de un hidrocarburo depende de sus características físicas, y el riesgo de que se produzca se incrementa con la baja viscosidad, alta volatilidad y baja tensión superficial. Los destilados del petróleo aspirados producen inhibición del surfactante pulmonar, que da lugar a colapso alveolar, alteraciones de la relación ventilación/perfusión y subsecuente hipoxemia. Además, el broncoespasmo y la lesión capilar directa producen neumonitis química con hiperhemia, edema y hemorragia alveolar. En pocas horas tras la aspiración puede producirse alveolitis hemorrágica difusa con infiltrados granulomatosos que alcanza su pico máximo alrededor del tercer día y habitualmente se resuelve en unos 10 días, aunque pueden ocurrir complicaciones posteriores como neumonía bacteriana, pequeñas alteraciones residuales de la ventilación y neumatoceles. La alteración del surfactante, produce un cuadro que recuerda a la enfermedad de la membrana hialina.

Las alteraciones neurológicas son secundarias a la hipoxemia y acidosis causadas por la toxicidad pulmonar.

Aunque los destilados del petróleo se absorben mal a través del tracto gastrointestinal, pueden producir, sin embargo, inflamación y ulceración de las mucosas e infiltración grasa del hígado. Estas sustancias pueden causar también miocarditis y arritmias severas e incluso muerte súbita por sensibilización miocárdica a las catecolaminas endógenas, así como hemólisis intravascular y lesión renal consistente en cambios degenerativos tubulares, que raramente llegan a la necrosis tubular.

3. 1. 3. 3. Cuadro clínico

La presentación clínica puede ser muy variable, desde pacientes prácticamente asintomáticos hasta otros con importantes manifestaciones respiratorias y neurológicas. Cuando se produce aspiración, los síntomas aparecen generalmente en unos 30 minutos. Los efectos iniciales de exposición reflejan irritación de la mucosa oral o del árbol traqueobronquial con sensación de quemazón en boca, ahogo, tos y respiración a boqueadas. Posteriormente puede observarse aleteo nasal, retracción intercostal, disnea, taquipnea y cianosis. Pueden desarrollarse con rapidez atelectasias y neumonía, con

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

lesiones más severas como edema y hemoptisis, produciéndose hipoxemia importante por alteraciones de la relación ventilación-perfusión, inicialmente acompañada de hipocarbica, con progresión hacia hipercarbica y acidosis, con un compromiso respiratorio tan severo que desencadenará parada cardiorrespiratoria.

La mayoría de los pacientes, sin embargo, no desarrollan un cuadro pulmonar tan severo. Si este progresa, habitualmente lo hace durante 24-48 horas y después se estabiliza durante las siguientes 48 horas, resolviéndose, en casos no complicados, a lo largo de 3-5 días.

La auscultación respiratoria puede poner de manifiesto la presencia de crepitantes, roncus y disminución del murmullo vesicular. A menudo se detecta en estos pacientes un olor típico al tóxico, pero no tiene que ser un indicador directo de la importancia de la ingestión.

Los hallazgos radiológicos se correlacionan pobremente con los síntomas clínicos. Pacientes asintomáticos pueden presentar anomalías en la radiografía de tórax, mientras que otros con importantes manifestaciones clínicas, pueden presentar escasas alteraciones radiológicas. Las anomalías radiográficas iniciales incluyen infiltrados basales y perihiliares uni o bilaterales. A menudo se aprecian áreas de atelectasia, y son poco frecuentes otras lesiones como derrames pleurales, neumatoceles o neumotórax.

Después de las 24-48 horas de evolución es frecuente la aparición de fiebre alta y leucocitosis, que sugieren sobreinfección bacteriana.

Los síntomas neurológicos, generalmente debidos a hipoxemia, son muy variables dependiendo de la gravedad de la intoxicación en sí, y del cuadro pulmonar, y oscilan desde la letargia y ligera alteración del nivel de consciencia hasta el coma y convulsiones. La inhalación voluntaria o accidental de algunos de estos productos (gasolina) puede producir manifestaciones neurológicas agudas tales como mareos, incoordinación, excitación, confusión y coma.

Los síntomas gastrointestinales más frecuentes consisten en náuseas y vómitos, que parecen aumentar la posibilidad de aspiración. La diarrea es poco común y la hemorragia gastrointestinal es rara. En niños jóvenes se han descrito dolor y distensión abdominal.

Los síntomas cardiovasculares son poco frecuentes, y consisten en trastornos del ritmo, que pueden ser severos e incluso mortales, por sensibilización del miocardio a las catecolaminas endógenas.

El contacto con destilados del petróleo puede originar diversas manifestaciones dérmicas, que oscilan desde el simple eritema a la pérdida de la piel. También pueden verse eczemas e inflamación. La administración parenteral provoca celulitis local, tromboflebitis y miositis necrotizante.

3. 1. 3. 4. Diagnóstico

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

Para la evaluación diagnóstica, es fundamental hacer una historia clínica detallada al paciente o a los acompañantes, con la intención de identificar el tipo y las características del tóxico, el tiempo transcurrido desde la ingestión y los síntomas aparecidos hasta la llegada del paciente al hospital; así como una exploración física enfocada principalmente hacia signos vitales y problemas respiratorios y neurológicos.

Al ingreso está indicado hacer una radiografía de tórax y gasometría arterial. De igual forma se realizará una analítica de rutina que incluya hemograma, glucemia, urea, electrolitos, pruebas de función hepática y análisis de orina.

El ECG suele ser normal, pero debe realizarse monitorización electrocardiográfica por la posibilidad de aparición de arritmias cardíacas graves.

3. 1. 3. 5. Tratamiento

En las intoxicaciones por productos derivados del petróleo, es de elección el tratamiento de soporte vital y de tipo sintomático. Los pacientes que permanecen asintomáticos, con radiografía de tórax normal, pueden darse de alta después de 6 horas de observación, previa repetición de la radiografía de tórax.

No se recomienda realizar vaciamiento gástrico en el paciente no intubado, por el peligro de provocar neumonitis química. Si el paciente está inconsciente, inestable, o ha ingerido un compuesto con una mezcla peligrosa de sustancias como metales pesados, pesticidas, hidrocarburos halogenados o aromáticos, debe procederse a la intubación endotraqueal, con lo que se protege la vía aérea, y entonces hacer lavado gástrico. La administración de carbón activado no es útil como medida de depuración.

Si la exposición ha sido a través de la piel, después de retirar la ropa contaminada, se lavará intensamente al paciente con agua y jabón.

Todos los pacientes con síntomas neurológicos o respiratorios deben ser ingresados. Se procederá a monitorización electrocardiográfica continua, canalización de vía venosa y administración de oxígeno suplementario con la FiO₂ indicada según gasometría arterial. Las indicaciones para intubación (si todavía no se ha realizado) y ventilación mecánica vendrán dadas por la situación clínica de insuficiencia respiratoria, los datos objetivos de la gasometría arterial y el deterioro del nivel de consciencia.

En la intoxicación por derivados del petróleo no se ha encontrado beneficio con el tratamiento esteroideo ni con la administración profiláctica de antibióticos, reservándose estos últimos para los casos de neumonía bacteriana documentada, generalmente después de las primeras 24 horas evolución.

3. 2. INTOXICACIÓN POR HIDROCARBUROS HALOGENADOS

Constituyen una clase de hidrocarburos lineales y cíclicos que contienen en su molécula uno o más átomos de cloro, bromo, flúor o yodo. Son excelentes disolventes y resultan

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

relativamente económicos. A temperatura ambiente están en estado líquido, pero son extremadamente volátiles. Se usan tanto en el hogar como en la industria como disolventes, desengrasantes, agentes para limpieza en seco, vehículo para pinturas y barnices, etc. Se trata de compuestos extraordinariamente liposolubles y se absorben rápidamente después de su ingestión en forma líquida, a través de la piel, o tras la inhalación de sus vapores. Algunos compuestos de esta familia como el tricloroetileno, cloruro de metileno y fluorocarbonos, se usan frecuentemente en inhalación intencionada de forma recreativa ⁸⁴.

La mayoría de estos agentes causan depresión dosis-dependiente del SNC. También son hepatotóxicos y, además, producen sensibilización del miocardio al efecto de las catecolaminas endógenas ⁸⁴.

Existe un gran número de compuestos pertenecientes a este grupo de hidrocarburos, y su metabolismo, eliminación y peculiaridades toxicológicas varían de una a otra sustancia. A continuación describimos con más detalle las características de los compuestos más representativos.

3. 2. 1. Tetracloruro de carbono

3. 2. 1. 1. Fuentes de exposición

El tetracloruro de carbono (CCl₄) es un líquido incoloro, no inflamable y de olor dulzón. Se ha empleado con fines médicos, como agente anestésico y como quitamanchas, antihelmíntico, desengrasante, etc ⁸⁴. Debido a su excesiva toxicidad, su uso ha sido severamente restringido por la FDA ⁸⁴, y hoy podemos encontrar este compuesto en extintores de incendios, productos de limpieza e insecticidas. La intoxicación aguda, voluntaria o accidental, se puede producir tanto en el ambiente industrial como doméstico ⁶⁴.

3. 2. 1. 2. Toxicocinética y mecanismo de acción

La vía de entrada del tóxico puede ser respiratoria, por inhalación de vapores, digestiva, o a través de la piel, concentrándose posteriormente en el tejido adiposo. Aproximadamente el 50% de la dosis absorbida se excreta a través de los pulmones sin metabolizar, y la mayor parte del otro 50% restante se metaboliza en el hígado. Tiene una vida media muy prolongada en el cuerpo ⁸⁴.

El tetracloruro de carbono es un potente anestésico capaz de causar la muerte por su efecto depresor del SNC. Sin embargo, es también un potente tóxico hepático y renal. En el hígado produce su efecto tóxico por dos mecanismos diferentes. El primero consiste en la alteración de la capacidad de los hepatocitos para ligar los triglicéridos a las lipoproteínas transportadoras, lo que origina acumulación intracelular de lípidos y degeneración grasa del hígado. El segundo mecanismo consiste en la formación de metabolitos extremadamente tóxicos, que origina muerte celular y necrosis hepática centrolobulillar. Este proceso metabólico es mediado por el sistema enzimático microsomal citocromo P₄₅₀ y antes de la inducción de este sistema, por agentes como el etanol, metanol y alcohol isopropílico, que aumentan la hepatotoxicidad del tetracloruro de carbono.

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

La lesión renal ocurre por efecto directo del tetracloruro de carbono sobre el túbulo renal y el asa de Henle ⁸⁴.

Por otra parte, una gran variedad de problemas se han atribuido a la exposición crónica a este tóxico, incluyendo dermatitis por destrucción de la grasa de la piel, polineuritis, déficits visuales, parkinsonismo, depresión de médula osea, disfunción hepática y renal y cirrosis.

3. 2. 1. 3. Cuadro clínico

La exposición corta a concentraciones tóxicas de vapores de tetracloruro de carbono produce irritación de mucosas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefaleas, sensación vertiginosa, ataxia y deterioro del nivel de consciencia. Si la exposición al tóxico cede de forma rápida, los síntomas habitualmente desaparecen en pocas horas, pero si el tiempo de exposición se prolonga o se absorben concentraciones elevadas del tóxico, se produce depresión importante del SNC, que puede llegar hasta el coma, con convulsiones, hipotensión e incluso muerte por depresión respiratoria central ^{64, 70}. Es posible la muerte súbita por fibrilación ventricular o depresión de centros bulbares vitales ⁷⁰.

A menudo se encuentra un período de latencia, y pacientes que han sido dados de alta hospitalaria o trasladados a una unidad de hospitalización general por recuperación aparente, desarrollan una lesión hepática y/o renal en las siguientes 24-72 horas ⁸⁴. Las enzimas hepáticas se elevan de forma significativa en 48 horas tras la exposición y aparecen signos clínicos de hepatitis en los días siguientes. El fallo renal agudo, causado por necrosis tubular, puede ser evidente en los siete primeros días tras la exposición. Se pueden encontrar marcadas diferencias individuales en la susceptibilidad para los efectos tóxicos del tetracloruro de carbono, por enfermedad hepática o renal preexistente o abuso de alcohol, que predisponen al paciente a una mayor severidad del cuadro ⁸⁵.

3. 1. 2. 4. Diagnóstico

El diagnóstico de intoxicación por tetracloruro de carbono se basa en la historia clínica. La radiografía de abdomen puede ayudar a confirmar la ingestión cuando esta se sospecha, ya que el tetracloruro de carbono es radiopaco:

3. 2. 1. 5. Tratamiento

El tratamiento es principalmente de soporte. La primera medida, llevada a cabo en el lugar de la exposición es retirar al paciente del ambiente contaminado para interrumpir la inhalación de los vapores. Asimismo, se retiran las vestiduras y se lava la piel de forma enérgica. Si la intoxicación ha sido por vía digestiva, se realiza lavado gástrico en las primeras horas tras la ingestión. Si hay deterioro neurológico importante y el paciente no puede colaborar, se procede a intubación endotraqueal, antes de realizar el lavado gástrico, con lo que se protege la vía aérea.

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

En estos pacientes es necesaria una observación hospitalaria prolongada ya que se pueden producir complicaciones hepatorenales diferidas. No hay evidencia de que el carbón activado sea útil para absorber el tetracloruro de carbono ⁸⁷. La hemodiálisis puede ser necesaria si se produce fracaso renal severo ⁸⁴. Si el paciente sobrevive a la exposición aguda y al fallo hepatorenal inicial con su consecuente cortejo de complicaciones, la recuperación puede ser completa en un período de varios meses ⁸⁴.

Estudios realizados en animales han sugerido que el oxígeno hiperbárico puede incrementar la supervivencia después de la administración intragástrica de tetracloruro de carbono. De igual manera, otros autores han propuesto el uso de N-acetilcisteína para ligar los metabolitos tóxicos y para suplir la fuente de formación de glutatión (de forma similar a como actúa en la intoxicación por paracetamol); o el uso de 16, 16-dimetil prostaglandina E₂ para bloquear la acumulación de lípidos intracelulares ⁸⁴. Aunque la experiencia en humanos con estos tres últimos tratamientos es extremadamente limitada en la intoxicación por tetracloruro de carbono, y todavía se considera en fase experimental, en la actualidad se usa de forma generalizada, una dosis de N-acetilcisteína similar a la utilizada en la intoxicación por paracetamol ^{84, 88}.

3. 2. 2. Cloroformo

El cloroformo es el triclorometano (CHCl₃). Inicialmente se empleó como agente anestésico, pero poco después se abandonó este uso por su gran toxicidad hepática y renal. Es un líquido incoloro y no inflamable, de olor y sabor dulzón, extremadamente volátil y muy liposoluble ⁸⁴.

3. 2. 2. 1. Fuentes de exposición

Está disponible como disolvente en laboratorios y en la industria química. Se ha prohibido su uso como sustancia aromática en pastas de dientes y otros productos como resultado de su efecto carcinogénico en animales después de exposiciones crónicas. La intoxicación aguda y crónica puede ocurrir por exposición a sus vapores.

3. 2. 2. 2. Toxicocinética y mecanismo de acción

El cloroformo es un anestésico potente y origina una profunda depresión del SNC. Entra en el organismo por vía respiratoria, digestiva o dérmica. En humanos puede producir la muerte con la ingestión oral de tan solo 10 ml ⁸⁴. Exposiciones prolongadas o repetidas a los vapores pueden producir hepatotoxicidad, severa que se caracteriza por necrosis centrolobular. Asimismo se ha descrito degeneración grasa del hígado, el riñón y el corazón. El mecanismo de lesión parece ser la oxidación a nivel hepático del cloroformo a fosgeno a través del sistema microsomal P₄₅₀ ⁸⁴. También se forma fosgeno cuando los vapores de cloroformo se exponen al calor de una llama. El fosgeno inhalado se convierte en ácido hidroclorehídrico y dióxido de carbono cuando reacciona con el agua en el alveolo; y el ácido produce edema pulmonar.

3. 2. 2. 3. Cuadro clínico

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

La severidad de los síntomas por exposición aguda, vía respiratoria, digestiva o dérmica, está en relación directa con la dosis absorbida. El cloroformo, cuando se inhala, produce todos los niveles de anestesia, teniendo un margen de seguridad muy estrecho, debido a que causa fallo cardíaco y respiratorio de forma casi simultánea. No puede detectarse por el olfato hasta que su concentración excede de 400 ppm. Una exposición durante 10 minutos a concentraciones de 1000 ppm produce síntomas generales como náuseas, vómitos, vértigo y cefaleas. Exposiciones a una concentración de 1000 a 4000 ppm originan desorientación y concentraciones de 10000 a 20000 ppm dan lugar a pérdida de conciencia, pudiendo originar la muerte ⁸⁴.

Dependiendo de la dosis absorbida va a producir alteraciones más o menos importantes de la función hepática, renal y cardíaca.

El cloroformo, por su acusado poder como disolvente de grasas, en contacto con la piel da lugar a dermatitis local, y en los ojos produce irritación corneal ⁸⁴.

3. 2. 2. 4. Diagnóstico

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la historia clínica. La analítica de función hepática puede ser normal en exposiciones crónicas, sin embargo, suele estar alterada en las intoxicaciones agudas. En estos casos también puede ser evidente la ictericia que aparece a los 2-3 días de la exposición.

3. 2. 2. 5. Tratamiento

El tratamiento es principalmente de soporte. La primera maniobra, llevada a cabo en el lugar de la exposición es retirar a la víctima del área contaminada y llevarla a una zona bien ventilada. En cuanto sea posible, se administra oxígeno suplementario, y si es necesario, por coma o por insuficiencia respiratoria, se procede a intubación y conexión a ventilación mecánica. Debe prestarse especial atención al compromiso de la función hepática y renal, y a la aparición de arritmias cardíacas.

3.2.3 Diclorometano

3. 2. 3. 1. Fuentes de exposición

El diclorometano (CH_2Cl_2) es un líquido incoloro, extremadamente volátil y relativamente no tóxico. Se usa como solvente, como desengrasante y como quitamanchas de pinturas ⁸⁴.

3. 2. 3. 2. Toxicocinética y mecanismo de acción

Se absorbe bien a través del pulmón, el tracto gastrointestinal y la piel alterada. Igual que el resto de los hidrocarburos halogenados, produce depresión directa del SNC. Pero, además, tiene la característica tóxica adicional de ser metabolizado por el hígado a dióxido de carbono (CO_2) y monóxido de carbono (CO). Esto, generalmente, no constituye un problema cuando se usa en ambientes bien ventilados ⁸⁴. DiVincenzo y Kaplan demostraron

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

en 1981, que exposiciones a 100 ppm de diclorometano durante una jornada laboral de 7.5 horas producía una saturación de la hemoglobina (COHb) de aproximadamente el 3%, que está dentro de los niveles aceptables. Sin embargo, si se usa en lugares poco ventilados, la concentración puede alcanzar, de forma rápida, niveles peligrosamente altos, ocasionando una intoxicación grave por monóxido de carbono, y existiendo una relación lineal entre el nivel de carboxihemoglobina y la concentración del tóxico en el ambiente contaminado ⁸⁹.

3. 2. 3. 3. Cuadro clínico

Clínicamente, la toxicidad causada por el diclorometano se debe, por un lado, al efecto directo sobre el SNC, y por otro, a los efectos del nivel elevado de carboxihemoglobina. No obstante, se han publicado casos de toxicidad hepática y renal asociada a exposición ambiental al tóxico ⁸⁹.

La exposición a concentraciones ambientales superiores a 1000 ppm produce cefaleas, mientras que a concentraciones mayores de 2000 ppm, se originan náuseas y letargia después de 30 minutos. La exposición a concentraciones superiores produce estupor y coma. Si la absorción se produce a través del tracto gastrointestinal, por ingestión del tóxico, puede producirse acidosis, hemólisis intravascular y deterioro neurológico que puede llegar hasta el coma profundo.

Cuando se producen altos niveles de carboxihemoglobina, son evidentes los signos y síntomas de intoxicación por monóxido de carbono.

3. 2. 3. 4. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la clínica cuando el paciente presenta historia de exposición al tóxico. En todos los casos deberían determinarse los niveles de carboxihemoglobina.

3. 2. 3. 5. Tratamiento

La primera medida es retirar al paciente del ambiente contaminado, desnudarlo y lavar la piel con agua y jabón. Si la intoxicación se ha producido por vía digestiva se procederá a lavado gástrico, con la precaución de aislar previamente la vía aérea mediante intubación endotraqueal, si el paciente está obnubilado. Es conveniente el ingreso en UCI y la monitorización del ritmo cardíaco durante, al menos 24 horas, por la posibilidad de aparición de trastornos del ritmo. Una vez en la UCI, el tratamiento es de soporte. Habitualmente se administra oxígeno suplementario, sobretodo cuando hay aumento del nivel de carboxihemoglobina ⁹¹.

3. 2. 4. Tricloroetileno

El tricloroetileno ($\text{CHCl}=\text{CCl}_2$) es un líquido claro, incoloro y no inflamable, con un olor similar al tetracloruro de carbono. Frecuentemente se usa como sustituto de este último, ya que posee un potencial tóxico menor ⁸⁴.

3. 2. 4. 1. Fuentes de exposición

Este solvente se usa en el vapor desengrasante en operaciones como limpieza en seco, extracción selectiva de medicinas y alimentos, y como intermediario químico ⁸⁴.

3. 2. 4. 2. Toxicocinética y mecanismo de acción

Se absorbe rápidamente por vía respiratoria y digestiva, pero su absorción es pobre a través de la piel. Su efecto tóxico más importante es la depresión respiratoria, debida, en parte a la depresión generalizada que produce sobre el SNC. Otro efecto tóxico importante es la sensibilización del miocardio a las catecolaminas endógenas, con el riesgo de producir fibrilación ventricular ⁸⁴.

3. 2. 4. 3. Cuadro clínico

La exposición aguda al tóxico produce depresión del SNC acompañada de náuseas y vómitos, que ceden habitualmente cuando se retira al paciente del ambiente contaminado. En algunos casos se ha visto también la aparición de irritación de piel y mucosas, así como enrojecimiento de cara y cuello.

3. 2. 4. 4. Diagnóstico

Se basa en la historia de exposición y hallazgos clínicos, y puede confirmarse examinando los niveles de tricloroetileno en el gas espirado.

3. 2. 4. 5. Tratamiento

El tratamiento es de soporte.

3. 2. 5. Tetracloroetileno

3. 2. 5. 1. Fuentes de exposición

El tetracloroetileno ($\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$) es un líquido incoloro y no inflamable que se usa principalmente como agente para limpieza en seco ⁸⁴.

3. 2. 5. 2. Toxicocinética y mecanismo de acción

La absorción se produce principalmente por vía respiratoria, siendo menor a través de la piel. Tiene propiedades tóxicas similares a las del cloroetileno, incluyendo depresión del SNC e irritación de piel y mucosas.

3. 2. 5. 3. Cuadro clínico

Produce escasos síntomas, siendo los más llamativos los relacionados con la depresión del SNC, como mareos, náuseas y vómitos.

3. 2. 5. 4. Diagnóstico

Se basa en la historia de exposición y en la clínica.

3. 2. 5. 5. Tratamiento

Es totalmente de soporte.

3. 2. 6. Tricloroetano (1,1,1)

3. 2. 6. 1. Fuentes de exposición

Este compuesto (CH_3CCl_3), se usa en la industria como desengrasante, en la limpieza de metales, en la limpieza en seco y como pesticida. Es uno de los hidrocarburos halogenados que pueden encontrarse con mayor facilidad, ya que muchos productos de limpieza del hogar lo contienen en un porcentaje alto de su composición. Es un líquido incoloro, no inflamable, de olor similar al cloroformo y de muy baja toxicidad. No obstante son frecuentes los casos de intoxicación por inhalación o ingestión, sobretodo por jóvenes.

3. 2. 6. 2. Toxicocinética, mecanismo de acción y cuadro clínico

La intoxicación puede producirse por inhalación de vapores en un ambiente contaminado cerrado o por vía digestiva, por ingestión accidental o suicida. Se distribuye principalmente por los tejidos con alta concentración de lípidos, incluido el SNC. La mayor parte del tóxico absorbido se excreta sin transformar a través del pulmón, y una pequeña parte se metaboliza en el hígado y se excreta por el riñón. El efecto tóxico principal es la depresión respiratoria secundaria a depresión generalizada del SNC, que desaparece rápidamente al retirar al paciente del ambiente contaminado. Son frecuentes síntomas como ataxia, cefaleas, fatiga y temblores, pudiéndose producir convulsiones y coma en casos de exposiciones más intensas. Algunos autores ⁸⁴ han sugerido que este agente sensibiliza el miocardio a las catecolaminas endógenas, con el riesgo de producir arritmias fatales.

3. 2. 6. 3. Diagnóstico

Se basa en la historia clínica, ofreciendo el laboratorio poca ayuda. Si se dispone de cromatografía de gases, puede confirmarse el diagnóstico, midiendo el nivel del compuesto en el gas espirado del paciente.

3. 2. 6. 4. Tratamiento

Es principalmente de soporte. Si la intoxicación es por ingestión, se hará lavado gástrico con protección de vía aérea. Si hay depresión respiratoria puede ser necesario el aporte de oxígeno suplementario y el soporte ventilatorio.

3. 2. 7. Tricloroetano (1,1,2)

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

El 1,1,2- tricloroetano ($\text{CH}_2\text{ClCHCl}_2$) es un isómero del metil cloroformo con un poder anestésico aún mayor. Es bastante tóxico a nivel del hígado y el riñón, y, además, produce irritación de piel y mucosas. El tratamiento es de soporte.

3. 3. INTOXICACIONES POR HIDROCARBUROS CÍCLICOS (o aromáticos)

Los hidrocarburos aromáticos se caracterizan por tener contener un anillo bencénico. Los principales compuestos de esta familia son el benceno y el tolueno.

3. 3. 1. Benceno

3. 3. 1. 1. Fuentes de exposición

Se trata de un líquido claro ampliamente usado en la industria química, en la industria del calzado, como disolvente y en la fabricación de detergentes, explosivos, pinturas, barnices y plásticos ⁹³. Es muy volátil e inflamable y presenta un intenso olor dulzón.

3. 3. 1. 2. Toxicocinética y mecanismo de acción

Se absorbe bien por vía respiratoria y digestiva, siendo escasa su absorción a través de la piel. Es muy liposoluble, por lo que se acumula con facilidad en el tejido graso, incluida la médula osea. La mayor parte de la dosis absorbida se elimina en las primeras 48 horas tras la exposición. Más del 50% de la misma se excreta sin transformar por el pulmón, metabolizándose el resto a nivel hepático a través del sistema citocromo P₄₅₀⁷⁰.

3. 3. 1. 3. Cuadro clínico

El benceno puede producir efectos tóxicos tanto agudos como crónicos. Los signos y síntomas de la exposición aguda dependen principalmente de la duración del contacto. El benceno irrita directamente los ojos y la piel, produciendo eritema y dermatitis con daño importante del tejido subcutáneo. La aspiración pulmonar puede causar edema y hemorragia. Cuando tiene lugar una exposición a concentraciones altas de esta sustancia, el principal efecto es la depresión del SNC ⁹³, con euforia inicial, y posteriormente mareo, náuseas, cefalea, ataxia, convulsiones e incluso coma. Asimismo, se pueden producir arritmias cardíacas, probablemente por sensibilización del miocardio a las catecolaminas circulantes.

La exposición repetida al benceno puede originar depresión de la médula osea con producción de anemia aplásica, así como leucemia mielocítica y monocítica agudas.

3. 3. 1. 4. Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la historia clínica. De forma rutinaria se le realizarán al paciente, radiografía de tórax, electrocardiograma, analítica general de sangre y orina, perfil hepático y monitorización en orina de los productos de degradación del benceno.

3. 3. 1. 5. Tratamiento

El tratamiento en la intoxicación aguda por benceno es principalmente de soporte. En primer lugar se retira a la víctima de la fuente de exposición. En caso de ingestión se procede al lavado gástrico en las dos primeras horas tras la ingesta, aislando previamente la vía aérea, mediante intubación, si el paciente presenta deterioro del nivel de consciencia. Debe proporcionarse oxígeno suplementario, y si es necesario, soporte ventilatorio. Se debe monitorizar el ritmo cardíaco por el riesgo de aparición de arritmias graves.

3. 3. 2. Tolueno

3. 3. 2. 1. Fuentes de exposición

El tolueno ($C_6H_5CH_3$) es un líquido claro y volátil con olor aromático dulzón, poco soluble en agua y muy liposoluble. Es uno de los solventes de abuso más utilizados (esnifadores de colas). Se usa en la manufactura del benceno y productos tales como detergentes, adhesivos, explosivos, pegamentos, colas, lacas, etc ⁹³.

3. 3. 2. 2. Toxicocinética y mecanismo de acción

Se absorbe bien por vía inhalatoria y digestiva, sin embargo, la absorción es escasa a través de la piel intacta. Casi un 80% de la dosis absorbida se metaboliza en el hígado a través del sistema citocromo P_{450} y el 20% restante se elimina sin cambios por el pulmón. Produce su efecto tóxico sobre el SNC y sistema nervioso periférico, sobre el riñón y el corazón, pudiendo originar alteraciones electrolíticas y metabólicas.

3. 3. 2. 3. Cuadro clínico

Durante la exposición aguda el tolueno es un irritante para ojos, pulmones, piel y otras áreas de contacto directo, produciendo eritema, dermatitis, parestesias de piel, conjuntivitis y queratitis. Asimismo, puede observarse midriasis y lagrimeo por la exposición a vapores de tolueno. Tras la inhalación a baja concentración, el efecto inicial que produce esta sustancia es la euforia con comportamiento alterado. Con concentraciones más altas se ha descrito depresión del SNC, con cefalea, confusión, náusea, ataxia, nistagmus, convulsiones y coma, arritmias, muerte súbita, parada respiratoria y neumonitis química ⁹³.

Exposiciones reiteradas producen afectación del parénquima renal, con hematuria, proteinuria y piuria, acidosis metabólica y trastornos hidroelectrolíticos tales como hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipercloremia.

3. 3. 2. 4. Diagnóstico

El diagnóstico de intoxicación por tolueno se hace por la historia clínica. Debe sospecharse en pacientes con deterioro del nivel de consciencia y acidosis metabólica ^{93, 94}. En el momento del ingreso se debe practicar al paciente una radiografía de tórax, un

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

electrocardiograma, análisis de orina, analítica general de sangre incluyendo electrolitos, creatinina, calcio, fósforo, CPK y gasometría arterial.

3. 3. 2. 5. Tratamiento

Es fundamentalmente de soporte. En primer lugar hay que retirar al paciente de la fuente de exposición. Si la vía de intoxicación ha sido la digestiva, se procederá a lavado gástrico, con aislamiento de la vía aérea si el paciente no está consciente. Es importante la monitorización del ritmo cardíaco y la corrección de las alteraciones electrolíticas. Asimismo, se administrará oxígeno suplementario, y si es necesario se instaurará ventilación mecánica.

3. 4. INTOXICACIÓN POR ALCOHOLES ALIFÁTICOS

3. 4. 1. Metanol

El metanol (CH_3OH) es un líquido incoloro y volátil a temperatura ambiente. Por si mismo es inofensivo, pero sus metabolitos son tóxicos.

3. 4. 1. 1. Fuentes de exposición

Tiene una amplia utilización industrial como disolvente, utilizándose en la fabricación de plásticos, material fotográfico, componente de la gasolina, anticongelantes, líquido limpiacristales, líquido para fotocopias, limpiadores del hogar, etc.

La intoxicación se produce generalmente por ingesta accidental o intencionada. También se han dado casos de intoxicación por adulteración de bebidas alcohólicas.

3. 4. 1. 2. Toxicocinética

Cuando se ingiere, se absorbe rápidamente a partir del tracto gastrointestinal, y los niveles en sangre alcanzan su pico a los 30-60 minutos de la ingestión, dependiendo de la presencia o ausencia de comida. La intoxicación usualmente se caracteriza por un período de latencia (40 minutos a 72 horas), durante el cual no se observan síntomas. Esta fase se sigue de acidosis con anión gap elevado y de síntomas visuales.

El metabolismo del metanol comprende la formación de formaldehído por una oxidación catalizada a través de la alcohol deshidrogenasa. El formaldehído es 33 veces más tóxico que el metanol, pero es rápidamente convertido a ácido fórmico, que es 6 veces más tóxico que el metanol ⁹⁵. Los niveles de ácido fórmico se correlacionan con el grado de acidosis y la magnitud del anión gap. También la mortalidad y los síntomas visuales se correlacionan con el grado de acidosis.

3. 4. 1. 3. Mecanismo de acción

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

El metanol se absorbe por vía oral, a través de la piel, y por vía respiratoria. Su volumen de distribución es 0.6 l/Kg ⁹⁵. Se distribuye en el agua corporal y es prácticamente insoluble en la grasa. El hígado lo metaboliza en su mayor parte, a través de la alcohol-deshidrogenasa, hacia formaldehído, que es rápidamente convertido a ácido fórmico por la aldehído-deshidrogenasa, el cual es finalmente oxidado a dióxido de carbono. El 3-5% se excreta por el pulmón y el 12% por vía renal. La vida media es de unas 12 horas, que puede reducirse a 2.5 mediante hemodiálisis. La eliminación sigue una cinética de primer orden a bajas dosis y durante la hemodiálisis, mientras que sigue una cinética de orden cero a altas dosis.

Se piensa que el ácido fórmico es el responsable de la toxicidad ocular asociada a la intoxicación por metanol, por inhibición de la citocromo oxidasa en el nervio óptico ⁹⁵. Tanto el ácido fórmico, como el ácido láctico, parecen ser los responsables de la acidosis metabólica y del descenso del bicarbonato.

El metanol afecta principalmente al SNC, produciendo deterioro del nivel de consciencia, convulsiones y coma. La dosis tóxica es de 10-30 ml, considerándose potencialmente letal una dosis de 60-240 ml; los niveles plasmáticos tóxicos son superiores a 0.2 g/l, y potencialmente mortales los que superan 1 g/l ⁹⁷.

3. 4. 1. 4. Cuadro clínico

La intoxicación por metanol habitualmente se produce por ingestión, pero también puede ocurrir por absorción cutánea y por inhalación. El inicio del cuadro puede ser precoz, o retrasarse hasta 24 horas, si se han ingerido también alimentos. Los principales signos y síntomas son:

- a) Pérdida de agudeza visual con edema de papila. Además, puede aparecer nistagmus y alteración de los reflejos pupilares. Asimismo, puede desarrollarse pérdida de visión y ceguera irreversible por atrofia del nervio óptico.
- b) Taquipnea mediada por acidosis y parada respiratoria súbita.
- c) Síntomas digestivos como dolor abdominal, anorexia, náuseas y vómitos, acompañados, a veces, de aumento de transaminasas y enzimas pancreáticos.
- d) Síntomas neurológicos que van desde la confusión hasta el coma profundo, convulsiones, cefalea, vértigo, infarto de ganglios basales, etc.
- e) Alteraciones hemodinámicas como bradiarritmias, hipotensión y depresión miocárdica.
- f) La acidosis metabólica es un hallazgo constante en todos los casos graves, y se debe principalmente al ácido fórmico. También está aumentado el anión gap.

3. 4. 1. 5. Diagnóstico

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

El diagnóstico puede hacerse por la historia clínica a través del paciente o de los acompañantes. Sin una historia clínica de ingestión de metanol, el diagnóstico diferencial es amplio, e incluye cetoacidosis diabética, pancreatitis, nefrolitiasis, meningitis, hemorragia subaracnoidea, etc.

En estos pacientes, está indicado realizar al ingreso analítica de sangre y orina de rutina. Además, es importante obtener una gasometría arterial para determinar acidosis metabólica. El diagnóstico de certeza nos lo dará el nivel de metanol en sangre.

3. 4. 1. 6. Tratamiento

El tratamiento inicial de la intoxicación aguda por metanol es de soporte. Es prioritario asegurar la vía aérea y mantener una ventilación y circulación adecuadas. La recuperación del paciente parece estar directamente relacionada con el intervalo de tiempo transcurrido entre la ingestión del tóxico y el inicio del tratamiento. También depende del grado de acidosis, que a su vez, es también, en parte, función del tiempo.

Para prevenir la absorción se hará lavado gástrico, a ser posible en las dos primeras horas o en las 4 primeras horas si la ingesta se acompañó de alimentos. El carbón activado y los catárticos son ineficaces. Puede realizarse infusión de etanol para bloquear la metabolización hepática del metanol por inhibición competitiva de la alcohol deshidrogenasa, y forzar la eliminación del tóxico por rutas extrahepáticas. Para conseguir los niveles plasmáticos óptimos de etanol (entre 1 y 2 g/l), se administra un bolo i.v. de 1.1 ml/Kg disuelto en 100 ml de suero glucosado al 5% a pasar en 15 minutos; a continuación 0.1 ml/Kg/h disueltos cada vez en 100 ml de suero glucosado al 5%; si se trata de un alcohólico crónico, la dosis de mantenimiento es de 0.2 ml/Kg/h ¹⁰⁰. La perfusión de etanol debe hacerse por vía central para evitar tromboflebitis. Deben controlarse periódicamente los niveles de etanol, y ajustar la dosis de perfusión ¹⁰⁰.

Es necesario el aporte de volumen por la deshidratación y la inhibición de la hormona antidiurética, que se realiza con suero salino. Se administrará bicarbonato para corregir la acidosis. Se debe administrar ácido fólico, que aumenta la oxidación del ácido fórmico a dióxido de carbono y agua.

La diuresis forzada no es eficaz, pero con la hemodiálisis se consigue depurar tanto el metanol como el ácido fórmico y el formaldehído. Los criterios para indicar la diálisis serían cualquiera de los siguientes: metanol >0.5 g/l, acidosis metabólica con pH<7.20, trastornos visuales o disminución del nivel de consciencia. Si se indica diálisis debe mantenerse durante varias horas, y no interrumpirse hasta que el metanol sea <0.2 g/l ¹⁰⁰. Para controlar las convulsiones se utiliza diazepam y fenitoina.

3. 4. 2. Isopropanol

3. 4. 2. 1. Fuentes de exposición

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

El isopropanol es un alcohol alifático ampliamente usado en la industria, en medicina y en el hogar, como alcohol para frotar, loción cutánea, tónicos para el cabello, lociones para después del afeitado y líquidos limpiacristales. Al igual que el metanol, en ocasiones es ingerido por algunos alcohólicos, por ser más barato que el etanol.

3. 4. 2. 2. Toxicocinética y mecanismo de acción

Se absorbe fácilmente a partir del tracto gastrointestinal, alcanzando el nivel pico en plasma, una hora después de la ingestión. Se han comunicado también absorciones importantes a través de la piel y por vía inhalatoria en estancias poco ventiladas.

Tiene un volumen de distribución de 0.6-0.7 l/Kg. Se metaboliza siguiendo una cinética de primer orden, con una vida media de 2.5 a 3 horas. Es más tóxico que el etanol, pero menos que el metanol.

Alrededor del 15% de la dosis ingerida se metaboliza a acetona por oxidación, por lo que aparece cetonuria. El 20-50% se excreta sin transformar por el riñón. La dosis letal está en torno a los 240 ml, y pueden aparecer signos de intoxicación con ingestiones de tan solo 20 ml ¹⁰³. Niveles sanguíneos de 150 mg/dl producen coma, y niveles por encima de 200 mg/dl, pueden producir la muerte, en pacientes que no reciben tratamiento en UCI. Con el uso de hemodiálisis se ha conseguido la supervivencia en pacientes con niveles sanguíneos por encima de 500 mg/dl.

3. 4. 2. 3. Cuadro clínico

El paciente intoxicado, generalmente presenta un característico aliento con olor a acetona o a alcohol de frotar. Puede presentar tanto bradicardia como taquicardia, y es frecuente la hipotensión arterial por vasodilatación periférica.

Varias horas después de una intoxicación intensa puede haber signos de insuficiencia respiratoria, y puede ocurrir broncoaspiración secundaria a depresión del nivel de consciencia.

La afectación gastrointestinal se manifiesta por vómitos, gastritis hemorrágica y lesión hepatocelular.

La hipotensión severa puede originar fallo renal, y en casos graves se ha descrito la presencia de mioglobinuria ¹⁰³.

Se puede presentar hipotermia, secundaria a vasodilatación, y son particularmente frecuentes las alteraciones del SNC como cefaleas, temblores, convulsiones, ataxia, coma y nistagmus.

3. 4. 2. 4. Diagnóstico

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

Es fundamental la historia clínica realizada al paciente o a los acompañantes, pero son también importantes los datos de laboratorio. Es habitual un anión gap ampliado y ligera acidosis metabólica. Los niveles de isopropanol pueden determinarse mediante técnicas de cromatografía de gases, que no siempre están disponibles. Puede detectarse acetona en suero a partir de los 30 minutos tras la ingestión del tóxico. Los niveles de acetona van aumentando conforme descienden los niveles de isopropanol.

Puede encontrarse hiperglucemia e hipoglucemia, así como evidencia serológica de fallo renal, acidosis tubular y disfunción hepática [103](#).

En orina es típica la cetonuria a partir de las tres horas tras la ingesta; y en el líquido cefalorraquídeo, el aumento de las proteínas [103](#).

3. 4. 2. 5. Tratamiento

El tratamiento es fundamentalmente de soporte, asegurando la vía aérea, así como una ventilación y circulación adecuadas. Se realizará lavado gástrico, a ser posible antes de las 2 horas tras la ingesta, y con protección de la vía aérea si el paciente presenta deterioro del nivel de conciencia [103](#). Puede administrarse carbón activado, aunque el isopropanol no se absorbe bien por este, y posteriormente hay que administrar un catártico.

La hipotensión arterial se trata con aporte de volumen, y si es necesario, con inotropos.

En pacientes con marcada sintomatología, que no responde a las medidas anteriores, está indicada la hemodiálisis. También debe indicarse hemodiálisis precoz en pacientes con historia de ingestión de una dosis letal o casi letal de isopropanol. También puede utilizarse la diálisis peritoneal, aunque no es tan efectiva. La diuresis forzada no es efectiva [96](#).

3. 5. INTOXICACIÓN POR GLICOLES

Los glicoles son una familia de compuestos utilizados principalmente en la industria, y de los cuales, el etilenglicol es el producto más relevante desde el punto de vista toxicológico.

3. 5. 1. Etilenglicol

Es un alcohol de estructura similar al alcohol etílico, pero con la adición de un grupo hidroxilo en cada carbono. Es un líquido incoloro, inodoro y no volátil. Puede ser ingerido por vía oral de forma accidental o con intención suicida, o como sustituto del alcohol por bebedores crónicos. La dosis tóxica es de 50-100 ml, y por encima de 100 ml, se considera potencialmente mortal. Se consideran concentraciones plasmáticas tóxicas las que superan los 0.5 g/l, y potencialmente mortales las que superan los 2 g/l [100](#).

3. 5. 1. 1. Fuentes de exposición

El etilenglicol tiene un amplio uso industrial como disolvente, detergente, y anticongelante [104](#).

3. 5. 1. 2. Toxicocinética y mecanismo de acción

La toxicidad del etilenglicol se debe a sus metabolitos más que al producto inicial en sí. Una vez ingerido, el etilenglicol se absorbe rápidamente y se distribuye por todo el cuerpo, alcanzando el nivel pico en 1-4 horas. El primer paso metabólico es la oxidación a alcohol aldehído por la alcohol deshidrogenasa. El alcohol aldehído se oxida rápidamente a ácido glicólico, que posteriormente se oxida a ácido glioxílico. Este último, que es el metabolito más tóxico del etilenglicol, tiene una vida media muy corta, con varios pasos metabólicos posteriores, hasta llegar al ácido fórmico como producto mayor del metabolismo.

El signo típico de intoxicación es la acidosis metabólica con aumento del vacío aniónico y osmolar. A la acidosis contribuyen varios factores, incluyendo los ácidos anteriormente citados y el láctico. El ácido oxálico produce depresión miocárdica y necrosis tubular aguda. El alcohol aldehído, y los ácidos glicólico y glioxílico pueden contribuir a la depresión del SNC y a la toxicidad renal, con hemorragias focales, necrosis cortical, dilatación de túbulos proximales y formación de cristales de oxalato cálcico. La quelación del calcio por el ácido oxálico, produce hipocalcemia [100](#).

Otras alteraciones que produce el tóxico son: edema pulmonar difuso, bronconeumonía hemorrágica focal, degeneración grasa del hígado y músculo estriado, petequias en la piel, etc [106](#).

3. 5. 1. 3. Cuadro clínico

Tras la ingesta se produce una fase de euforia inicial, como en la intoxicación etílica. Posteriormente aparecen náuseas y vómitos, seguidos de depresión del SNC, asociado a edema cerebral y oxalosis, pudiendo aparecer diversos síntomas como confusión, alucinaciones, convulsiones, coma, rigidez de nuca, temblores, hiporreflexia y tetania. Asimismo puede haber dolor abdominal y hematemesis. La intensidad de los síntomas va a depender de la cantidad de tóxico ingerida y del tiempo transcurrido hasta iniciar el tratamiento. Desde el inicio de los síntomas es posible encontrar acidosis metabólica, aumento del anión gap, acidosis láctica, hipocalcemia, y en ocasiones, hiperpotasemia.

La punción lumbar puede mostrar un LCR compatible con meningitis química, y la TAC de cráneo, en este estadio, puede ser normal o mostrar signos evidentes de edema cerebral, con obliteración de los ventrículos laterales y tercer ventrículo. El coma puede producirse una semana después de la ingestión, o más, y mientras tanto, haber solo signos de meningoencefalitis [105](#).

Son frecuentes otros signos como alteración de los reflejos pupilares, nistagmus, disminución de la agudeza visual, atrofia óptica, papiledema, etc [105](#), [106](#).

En la orina se encuentra proteinuria y cristales de oxalato cálcico.

El ECG suele ser normal, pero pueden aparecer ondas T picudas [105](#), [106](#).

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

Entre las 12-48 horas se afecta el aparato circulatorio y respiratorio y aparece taquicardia, taquipnea, cianosis e hipertensión arterial, edema agudo de pulmón cardiogénico y no cardiogénico, arritmias y muerte, si no se trata.

Entre las 24-72 horas después de la ingestión, aparece el fallo renal, secundario a necrosis tubular, edema renal y depósito de cristales de oxalato.

3. 5. 1. 4. Diagnóstico

Debe sospecharse en todas las situaciones en que, de forma inexplicable, exista acidosis con aumento del vacío osmolar y del anión gap, en que aparezcan los signos y síntomas comentados anteriormente. El diagnóstico se confirmara por la presencia en sangre de etilenglicol.

3. 5. 1. 5. Tratamiento

El tratamiento inicial consiste en medidas de soporte vital, si el paciente está en coma, y corrección de la acidosis con bicarbonato.

Debe practicarse lavado gástrico precoz, siendo eficaz solo si se realiza antes de las dos primeras horas tras la ingestión (o antes de las 4 primeras horas, si a la vez se han tomado alimentos). El carbón activado y los catárticos, no son eficaces ¹⁰⁰.

La hemodiálisis es muy eficaz. Se debe iniciar cuando existen trastornos neurológicos, acidosis metabólica con $\text{pH} < 7.20$ o niveles de etilenglicol $> 0.5 \text{ g/l}$. La hemodiálisis debe mantenerse hasta que el nivel plasmático de etilenglicol sea inferior a 0.1 g/l ¹⁰⁰. También es eficaz la administración de etanol, siguiéndose una pauta similar a la seguida en la intoxicación por metanol ¹⁰⁰.

Deben administrarse dosis repetidas de tiamina y piridoxina durante al menos 48 horas, ya que actúan como cofactores que favorecen la metabolización de los metabolitos tóxicos. El magnesio puede utilizarse con el mismo fin si la magnesemia es baja ¹⁰⁰.

3. 5. 2. Dietilenglicol

3. 5. 2. 1. Fuentes de exposición

Muchos derivados del dietilenglicol se encuentran disponibles en la industria y en el hogar, ya que se utiliza como disolvente y anticongelante. Se absorbe por vía oral y a través de la piel dañada, provocando insuficiencia renal aguda. Ha sido causa de numerosas muertes por adulteración de vinos ¹⁰⁰.

3. 5. 2. 2. Toxicocinética y mecanismo de acción

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

No se ha demostrado la presencia de cristales de oxalato cálcico en el riñón, pero los hallazgos patológicos encontrados en él, son muy parecidos a los hallados en hígado, pulmones, corazón y meninges ¹⁰⁷.

El dietilenglicol y sus ésteres simples, contienen en su estructura un enlace éster estable, que es resistente al metabolismo hacia oxalato y formato, lo que explica que sea raro el hallazgo de acidosis metabólica ¹⁰⁷. Sin embargo, este enlace éster del dietilenglicol y otros glicoles, se asocia con mayor grado de lesión renal.

3. 5. 2. 3. Cuadro clínico

la nefrotoxicidad del producto se origina por hemólisis intravascular. Además, produce depresión del SNC, lesión hepática moderada y edema pulmonar ¹⁰⁷.

3. 5. 2. 4. Tratamiento

El manejo de esta intoxicación es similar al descrito para el etilenglicol. No se ha estudiado el uso de etanol para el tratamiento.

3. 5. 3. Propilenglicol

3. 5. 3. 1. Fuentes de exposición

El propilenglicol se ha presentado como un compuesto inocuo, y así se ha autorizado su utilización como disolvente en alimentos y ciertas drogas.

3. 5. 3. 2. Toxicocinética, mecanismo de acción y cuadro clínico

Se absorbe mal por vía oral y a través de piel intacta. A pesar de ello puede provocar fracaso renal agudo y depresión del SNC. Además, produce acidosis láctica y aumento del anión gap.

3. 5. 3. 3. Tratamiento

Carece de tratamiento específico. El manejo es enteramente de soporte, y consiste fundamentalmente en el aporte de fluidos y de bicarbonato sódico ¹⁰⁷.

3. 6. INTOXICACIÓN POR DERIVADOS NITROGENADOS

3. 6. 1. Anilina

3. 6. 1. 1. Fuentes de exposición

La anilina se usa en la síntesis de tintas, pinturas, tintes, plásticos, gomas, fungicidas y productos farmacéuticos. La intoxicación aguda puede ser de carácter accidental, por inhalación o absorción cutánea, o por ingestión con intención suicida.

3. 6. 1. 2. Toxicodermia y mecanismo de acción

Este tóxico induce la producción de metahemoglobinemia, a veces severa, con la subsecuente producción de hemólisis intensa ¹⁰⁸. La metahemoglobina es una hemoglobina anormal en la que el hierro del grupo hem, está en forma férrica, a diferencia de la hemoglobina normal, que está en estado ferroso.

3. 6. 1. 3. Cuadro clínico y diagnóstico

La sintomatología va a depender del nivel de metahemoglobinemia producida. Niveles por encima del 15% originan cefaleas, taquicardia y taquipnea; con niveles del 20-45%, se añaden mareo y debilidad generalizada; y con metahemoglobinemia del 55-60%, aparecen hipotensión arterial, bradicardia, diversos tipos de arritmias graves, acidosis metabólica, convulsiones y coma que puede llevar a la muerte.

3. 6. 1. 4. Tratamiento

Consiste en medidas de sostén y administración, en infusión lenta, de azul de metileno, a una dosis de 1-2 mg/Kg. Si este tratamiento no es efectivo, o hay hemólisis intensa, debe realizarse exanguinotransfusión ¹⁰⁹.

3. 6. 2. Toluidina y Nitrobencenos

Se trata de compuestos nitrogenados que se usan ampliamente en la industria para sintetizar diversos productos ¹⁰⁹. Al igual que las anilinas, se caracterizan por provocar aumento del nivel de metahemoglobinemia, y como consecuencia, hemólisis. La clínica va a depender del porcentaje de metahemoglobina respecto a la hemoglobina normal; y el tratamiento consiste en medidas de soporte y administración de azul de metileno, y si no es efectivo, exanguinotransfusión ¹⁰⁹.

3. 7. INTOXICACIÓN POR ACETONA

3. 7. 1. Fuentes de exposición

La acetona (2-propanona) es un componente de gran número de productos de limpieza industriales y del hogar. Es un solvente líquido, incoloro, volátil, inflamable y con característico olor dulzón, que se utiliza frecuentemente en pegamentos y barnices, y que en el hogar, puede utilizarse para quitar la pintura de uñas ¹⁰⁷. Este producto es usado a veces como droga de abuso por vía inhalatoria.

3. 7. 2. Toxicocinética y mecanismo de acción

La acetona es un producto relativamente no tóxico, y la ingestión de 200-400 mg, puede no ser un problema excesivamente serio ¹⁰⁷. Se produce en el organismo al actuar la alcohol deshidrogenasa sobre el isopropil alcohol. La acetona se absorbe rápidamente a través de los pulmones y el tracto gastrointestinal, y más lentamente a través de la piel. Se excreta sin

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

transformar en orina y a través de la mucosa respiratoria, teniendo una vida media plasmática de 20-30 horas [107](#).

3. 7. 3. Cuadro clínico

La intoxicación se puede producir por ingestión, inhalación o absorción dérmica. Los principales signos y síntomas se producen a nivel del SNC, con depresión del mismo, que oscila desde la sedación al coma, teniendo un efecto anestésico más potente que el etanol. Además, pueden producirse ataxia, parestesias y temblores [107](#).

También se origina depresión respiratoria, y es característico el olor dulzón del aliento. Son frecuentes alteraciones gastrointestinales como vómitos y hematemesis.

Sobre el riñón origina necrosis tubular aguda. Es la norma que aparezcan alteraciones metabólicas como hiperglucemia, acidosis y cetosis, similar a la cetoacidosis diabética [107](#).

3. 7. 4. Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se hace por la historia y la presencia de los datos clínicos anteriormente expuestos. Se puede determinar la presencia de acetona en sangre y orina. El nivel de acetona en suero nos indica la importancia de la intoxicación. Deben monitorizarse los niveles de glucemia, así como los electrolitos, creatinina, analítica de función hepática y gasometría.

3. 7. 5. Tratamiento

No se dispone de antídoto específico. El tratamiento va a depender de la severidad de los síntomas. En general va a ser de soporte, asegurando una ventilación y circulación adecuadas. Si la intoxicación se ha producido por ingestión, se procederá a lavado gástrico [107](#).

Intoxicación con kerosene

Definición

La intoxicación con aceite combustible ocurre cuando alguien ingiere, inhala o toca dicho aceite.

Esto es sólo para fines de información y no para usarse en el tratamiento o manejo de una exposición tóxica real. De ocurrir, debe llamar de emergencia local (tal como 911) o al Centro de Control de Envenenamiento nacional, al 1-800-222-1222 .

Elemento tóxico

- Hidrocarburos (alcanos, cicloalcanos, aromáticos)

Dónde se encuentra

- Aceite combustible

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

- Kerosene

Nota: es posible que esta lista no incluya todas las fuentes de aceite combustible.

Síntomas

- Ojos, oídos, nariz y garganta
 - pérdida de la visión
 - fuerte dolor de garganta
 - fuerte dolor o ardor en nariz, ojos, oídos, labios o lengua
- Gastrointestinales
 - dolor abdominal
 - sangre en las heces
 - diarrea
 - náuseas
 - vómitos
- Corazón y sangre
 - desmayo
 - presión arterial baja que se presenta rápidamente
- Pulmones
 - dificultad para respirar (por la inhalación de la sustancia)
 - inflamación de la garganta (que también puede causar dificultad respiratoria)
- Sistema nervioso
 - dificultad para concentrarse
 - dolores de cabeza
 - mareo
- Piel
 - ampollas
 - quemaduras
 - irritación
 - descamación de la piel

Tratamiento en el hogar

Se debe buscar asistencia médica inmediata y NO provocar el vómito en la persona, a menos que así lo indique el Centro de Toxicología o un profesional de la salud.

Si el químico entró en contacto con la piel o los ojos, se debe enjuagar con abundante agua durante al menos 15 minutos.

Si la persona ingirió el químico, se le debe suministrar agua o leche inmediatamente, a menos que el médico haya dado otras instrucciones. No se recomienda suministrar leche o agua si el paciente está presentando síntomas que dificultan la deglución, tales como vómitos, convulsiones o disminución de su lucidez mental.

Si la persona inhaló el tóxico, se la debe trasladar inmediatamente a un sitio donde pueda tomar aire fresco.

Antes de llamar al servicio de emergencia

Se debe determinar la siguiente información:

- Edad, peso y estado del paciente

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

- Nombre del producto, con sus ingredientes y concentración, si se conocen
- Hora en que fue ingerido
- Cantidad ingerida

Centro de Control de Envenenamientos o número de emergencia local

Se puede llamar al *National Poison Control Center* (1-800-222-1222) desde cualquier parte de los Estados Unidos. Esta línea gratuita nacional le permitirá a la persona hablar con expertos en intoxicaciones, quienes le darán instrucciones adicionales.

Se trata de un servicio gratuito y confidencial. Todos los centros de toxicología locales en los Estados Unidos utilizan este número. Se recomienda llamar si se tiene cualquier inquietud acerca de las intoxicaciones o la manera de prevenirlas. No tiene que ser necesariamente una emergencia; se puede llamar por cualquier razón, las 24 horas del día, los 7 días de la semana.

Ver: Número de emergencia del Centro de Toxicología

Lo que se puede esperar en la sala de emergencias

El médico mide y vigila los signos vitales, incluyendo la temperatura, el pulso, la frecuencia respiratoria y la presión arterial. Los síntomas se tratan en la forma apropiada. El paciente puede recibir:

- Tubo de respiración
- Broncoscopia: colocación de una cámara a través de la garganta para observar las quemaduras en las vías respiratorias y en los pulmones
- Endoscopia: colocación de una cámara a través de la garganta para observar las quemaduras en el esófago y el estómago
- Líquidos por vía intravenosa
- Oxígeno
- Sonda a través de la nariz hasta el estómago para vaciar este último (lavado gástrico)
- Lavado de la piel (irrigación), quizá con intervalos de pocas horas durante varios días

La persona puede ser hospitalizada.

Expectativas (pronóstico)

La evolución del paciente depende de la cantidad de tóxico ingerido y de la prontitud con que se haya recibido el tratamiento. Cuanto más rápido se reciba ayuda médica, mayor será la probabilidad de recuperación.

Es posible que se presente daño considerable en la boca, la garganta y el estómago. El pronóstico depende de la magnitud de dicho daño, el cual puede continuar ocurriendo en el esófago y estómago por varias semanas después de la ingestión del tóxico.

El principal peligro con la ingestión de kerosene es aspirarlo accidentalmente hacia los pulmones. También puede llegar a los pulmones si la persona vomita kerosene que haya tragado. El kerosene puede causar daño pulmonar grave y aspirarlo en grandes cantidades hacia los pulmones puede hacer que la persona deje de respirar.

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

TOXICOLOGIA DE METALES

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
MANAGUA**

UNIDAD 5

INTOXICACIONES POR METALES

AUTOR: Grupo de Trabajo

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

FUENTES DE EXPOSICION

MECANISMO DE TOXICIDAD

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

DIAGNOSTICO

TRATAMIENTO

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

I- PLOMO

- 8- INTRODUCCION**
- 9- TOXICO CINÉTICA**
- 10- DOSIS TOXICA**
- 11- MECANISMOS DE TOXICIDAD**
- 12- MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
- 13- TRATAMIENTO**
- 14- CASO CLINICO**

II- ARSENICO

- 9- INTRODUCCION**
- 10- TOXICO CINÉTICA**
- 11- MECANISMOS DE TOXICIDAD**
- 12- DOSIS TOXICA**
- 13- MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
- 14- DIAGNOSTICO**
- 15- TRATAMIENTO**
- 16- CASO CLINICO**

III- MERCURIO

- 12- INTRODUCCION**
- 13- CLASIFICACION**
- 14- PRESENTACION**
- 15- EFECTOS FARMACOLOGICOS**
- 16- DOSIS TOXICA**
- 17- TOXICO CINÉTICA**
- 18- MECANISMOS DE TOXICIDAD**
- 19- MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
- 20- DIAGNOSTICO**
- 21- TRATAMIENTO**

IV- HIERRO

- 11- INTRODUCCION**
- 12- CLASIFICACION**
- 13- USOS**
- 14- TOXICO CINÉTICA**
- 15- DOSIS TOXICA**
- 16- MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
- 17- DIAGNOSTICO**
- 18- TRATAMIENTO**

V- CADMIO

9- USOS

10- TOXICO CINÉTICA

11- MECANISMOS DE TOXICIDAD

12- DOSIS TOXICA

13- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

14- DIAGNOSTICO

15- TRATAMIENTO

VI- HIDROCARBUROS

g. TOXICO CINÉTICA

h. MECANISMOS DE TOXICIDAD

i. DOSIS TOXICA

j. DIAGNOSTICO

k. LABORATORIO

l. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

m. TRATAMIENTO

OBJETIVOS DEL APRENDIZAJE

Al concluir esta Unidad, se espera que usted esté en capacidad de:

- Conocer el impacto en la salud de las exposiciones a metales.
- Conocer las diferentes fuentes de exposición a metales e hidrocarburos.
- Describir los procesos fisiopatológicos que ocurren en las intoxicaciones por metales e hidrocarburos.
- Indicar los niveles permitidos en sangre de las diferentes metales..
- Identificar la sintomatología específica por cada tipo de intoxicación de metales e hidrocarburos.
- Realizar los diagnósticos adecuados.
- Realizar las medidas de primeros auxilios de las intoxicaciones.
- Indicar las medidas de descontaminación en cada tipo de intoxicación.
- Manejar el uso de antídotos en las intoxicaciones que lo requieran y lo dispongan.
- Conocer y tratar las complicaciones de las intoxicaciones por metales e hidrocarburos.

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

La primera descripción de un cáncer ocupacional fue hecha por Percivall Pott en 1775, quién noto una alta incidencia de cáncer escrotal en limpiadores de chimeneas en Londres. El pensaba que el cáncer escrotal era causado por exposición prolongada al alquitrán y al hollín, esto fue confirmado en 1920 donde un estudio indico que los hidrocarburos aromáticos policíclicos contenidos en el alquitrán son carcinogénicos.

La revolución industrial que inició en los 1900 se acompaño de un incremento en las enfermedades ocupacionales. Un desorden atribuido a inhalar vapores de mercurio fue notado en trabajadores de sombreros de fieltro en Nueva Jersey en 1860. Se observo tremor y falla renal. Otro ejemplo de enfermedad ocupacional fue la ocurrida en trabajadores expuestos a fósforo amarillo que presentaron necrosis mandibular y un incremento en la incidencia de tumores de vejiga en trabajadores expuestos a beta naftilamina.

La exposición a asbesto llegó a ser la enfermedad ocupacional y el desastre ambiental más grave de todos los tiempos. Las patologías asociadas son mesotelioma, cáncer de pulmón y asbestosis.

En 1974 fue notado un aumento en la incidencia de angiosarcoma en trabajadores que fueron expuestos a monómeros de cloruro de vinilo. En 1975 trabajadores expuestos a clordecone, un insecticida organo clorado, experimentaron una alta incidencia de anormalidades neurológicas incluyendo tremor y movimientos oculares caóticos. En California se observo un incremento en la incidencia de infertilidad en trabajadores de una fábrica que sintetizaba dibromocloropropano

(nemagón). En Nicaragua podemos observar a trabajadores expuestos a dibromocloropropano con los mismos problemas de infertilidad.

Otro desastre tóxico fue el ocurrido en Seveso Italia, donde una fábrica que sintetizaba hexaclofeno, sufrió una explosión liberándose una dioxina a la atmósfera.

TOXICOLOGIA DE LOS METALES

PLOMO PB

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

INTRODUCCION

El plomo se ha extraído de la corteza terrestre y es utilizado desde hace más de 5,000 años. Una de las primeras descripciones de intoxicación por plomo es trabajadores la realizó Hipócrates en el 300 aC. El problema de la intoxicación laboral persiste hoy en día, pero a este se agregan otras fuentes de intoxicación como la contaminación del agua, aire y alimentos. Su amplia difusión debido a los múltiples usos industriales hace que esté presente en todo nivel.

Propiedades físico - químicas :

Es un metal gris azulado, que oscurece rápidamente con el aire, su punto de ebullición es de 1740 °C, pero emite vapores a partir de los 550 °C (estos en contacto con el O₂ del aire forman óxido de plomo).

El mineral del cual se extrae en su mayor parte, es la galena (sulfuro del plomo - PbS) que contiene de un 3 a un 10% de plomo. otros minerales son la cerusita (carbonato) anglesita (sulfato), cromatos, arseniatos, etc.

Bajo ciertas condiciones se pueden sintetizar compuestos orgánicos de plomo. Los más conocidos son el tetraetilo y tetrametilo de plomo. Estos compuestos orgánicos son de gran importancia debido a su extenso uso como aditivos antidetonantes de la gasolina. Ambos líquidos incoloros que se agregan a las naftas, se concentran en las mismas a medidas que estas se evaporan y se descomponen con las combustión.

Fuentes de exposición.

Industrial :

El plomo se usa en gran número de procesos industriales, siendo especialmente peligrosos los procesos a altas temperaturas. El uso de plomo está directamente influenciado por el crecimiento de la industria automotriz.

La minería y refinación del plomo es un fuente de exposición importante, pero en general en nuestro país, debido al precio elevado del metal, se realiza la recuperación del plomo de piezas metálicas que lo contienen (reciclado).

La manufactura de acumuladores eléctricos (baterías), es responsable del mayor consumo de plomo. Esta industria usa plomo metálicos en la forma aleada con antimonio y óxido de plomo en iguales proporciones. El plomo metálico se usa en la rejilla y en las agarraderas, mientras que los óxidos (minio o litargirio) son usados como pasta (con agua y ácido sulfúrico) que rellena los alvéolos de las placas.

En muchos países, entre ellos el nuestro, existe una industria paralela de recuperación de baterías, lo que implica el desmontaje de las mismas para recuperar las piezas de plomo, la fundición del metal y la fabricación de nuevas piezas.

La industria del cable es también consumidora de plomo, en aleaciones con cadmio, telurio, cobre, antimonio y arsénico, como recubrimiento.

La soldadura autógena en base a plomo comporta un riesgo si se alcanzan temperaturas de emisión de vapores.

La imprenta ha sido una clásica fuente de exposición laboral, en cuanto se funden

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

las letras de plomo de linotipo. Las nuevas técnicas de impresión han hecho que prácticamente haya desaparecido este riesgo.

Fabricación de láminas, lingotes o tuberías a través de fundición primaria (del mineral original) o secundaria (recuperación de piezas de plomo).

El aminio se usa en la fabricación de vidrio y el cristal y también bajo forma de pintura antioxidante.

Varios óxidos de plomo se usan en la fabricación de esmaltes o barnices para terminación de cerámicas de recubrimiento a utensilios de cerámica. La mezcla con otros componentes del esmalte y la aplicación a pistola comporta un gran riesgo.

Distintas sales de plomo se usan como pigmentos, esmaltes y materiales plásticos : sufalto - blanco, oxicloruro - a amarillo, etc.

En la industria del plástico se usa el estearato de plomo como estabilizantes de resinas a base de cloruro de vinilo. Es un polvo muy fino (partícula del orden de los micrones), que persiste mucho tiempo suspendido en el aire, y por tanto significa un alto riesgo de inhalación.

Todavía se usa en algunos países el arseniato de plomo como fungicida . El aplicador suma al riesgo del arsénico, la exposición al plomo.

El plomo metálico resultante de la degradación del tetraetilo de plomo en la nafta, se acumula en los motores, exponiendo así a los trabajadores de talleres mecánicos.

Exposición Doméstica :

Los alimentos ácidos, jugos de frutas o vegetales en vinagre, por ejemplo, liberan el bióxido de plomo de los esmaltes que recubren vajillas de cerámica mal terminadas. En estos casos, el plomo puede ser ingerido en importantes cantidades.

El empleo de cañerías de agua potables como puesta a tierra de aparatos eléctricos es una causa de elevación del tenor de plomo en el agua potable.

La pintura con minio de paredes internas de recipientes metálicos destinados a contener agua o alimentos ha sido fuente de intoxicación.

La ingestión por parte de los niños (hábito de pica), restos de pinturas de paredes o juguetes que contienen plomo fue la principal causa de saturnismo en Estados Unidos. Actualmente se prohíbe la presencia de plomo en estas pinturas.

Ambiental :

La extracción, refinación y fundición de plomo son las principales fuentes de emisión al ambiente. Las fundiciones de plomo son bien conocidas por crear problemas de polución en áreas locales. La emisión pueden cubrir áreas considerables dependiendo del tamaño y altura de las chimeneas, la topografía del lugar, etc. Se ha descrito contaminación del aire hasta 5 km alrededor de una fundición en Estados Unidos.

Las fundiciones secundarias de plomo (chatarra) son comparativamente menos numerosas, pero están frecuentemente situadas cerca de poblaciones. Varios estudios han mostrado que la polución en áreas circundantes ha sido

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

suficientemente severa como para producir contaminación en quienes viven en ella.

En centros urbanos, cobra importancia la presencia del plomo proveniente de la combustión de automóviles. Se ha estimado que un automóvil que utiliza gasolina tetraetilada (1.5 g/lit) libera la atmósfera alrededor de 2.5kg de plomo cada año.

Tipo de intoxicación :

De la descripción de las fuentes de exposición se deduce claramente que los tipos de intoxicación probable son : ocupacional, accidental, alimentaria y ambiental.

Toxicocinética :

Absorción :

En el ambiente laboral la principal vía de absorción es la inhalatoria.

El ingreso de plomo por vía digestiva es menos completo, aproximadamente un 10% de lo ingerido es absorbido. Esta vía no debe ser subestimada a nivel industrial, ya que puede ser importante de acuerdo a hábitos particulares como fumar, comer o beber en el lugar de trabajo, pero además un 40% del plomo inhalado y atrapado en el tracto respiratorio alto puede ser ingerido con la expectoración.

Por otra parte la vía digestiva cobra especial importancia en las intoxicaciones a nivel doméstico.

El plomo inorgánico no pasa a través de la piel, sin embargo los compuestos orgánicos (tetraetilo) lo hacen en

cantidades suficientes como para provocar intoxicación luego de exposiciones importantes.

Distribución, acumulación, eliminación :

En una situación estable donde el ingreso iguala la eliminación de plomo, el sistema esquelético contiene el 80% de la carga total. La vida media del plomo en el hueso es de 20 a 30 años. Es así que los niveles sanguíneos no reflejan la carga corporal total sino una exposición reciente.

Existe un intercambio dinámico del pool corporal de plomo, por un lado, entre el unido a los eritrocitos y proteínas plasmáticas ; y por otra parte, entre el plomo extracelular e intracelular. De esta manera existe :

- a.- un pool de intercambio rápido entre la sangre y los tejidos blandos (hígado, riñón).
- b.- un pool de intercambio intermedio con la médula ósea y el hueso trabecular ;
- c.- un pool de intercambio lento con el hueso denso y dientes.

En el hueso en crecimiento (niños) el plomo se deposita en las metafisis de los huesos largos formando depósitos radioopacos.

La eliminación del plomo es por vía fecal y urinaria, secundariamente puede eliminarse por sudor, saliva, exfoliación cutánea y faneras. Es conocida también la transferencia del plomo a través de la placenta.

El riñón elimina plomo por filtración glomerular y excreción tubular. En exposiciones severas la excreción tubular cobra especial importancia.

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

En la población general sin exposición ocupacional la cantidad de plomo eliminada por las heces es claramente mayor que la urinaria. El metal que se recupera en la heces corresponde al plomo ingerido que no ha sido absorbido por el intestino.

Mecanismos de acción :

El plomo forma complejos con los grupos reactivos (sobre todo grupos sulfidrilos) de múltiples sistemas enzimáticos, causando efectos en varios sistemas orgánicos como se describe más adelante.

Toxicidad :

Los efectos del plomo se manifiestan en los siguientes sistemas :

Gastrointestinal :

El plomo afecta el músculo liso del intestino produciendo síntomas intestinales que son un importante signo inicial de intoxicación. Produce un aumento de las contracciones no propulsivas, determinando constipación y en casos más graves episodios de dolor cólico abdominal, sobre todo periumbilical, a veces acompañados de vómitos, palidez y sudoración, son los llamados cólicos saturninos. Este cuadro se confunde frecuentemente con otras etiologías de cuadros agudos abdominales.

Neuromuscular :

Una polineuropatía motora con degeneración axonal sin afectación sensitiva se considera característica de la intoxicación severa por plomo

(saturnismo). La forma clásica afecta sobre todo el nervio radial con caída del puño, pero puede afectar los cuatro miembros. La alteración de la velocidad de conducción nerviosa motora en el nervio radial, cubital y mediano es un elemento diagnóstico de la neuropatía infraclínica.

Sistema nervioso central :

El plomo atraviesa la barrera hematoencefálica más fácilmente en niños que en adultos. La afectación mayor en el niño parece deberse a la menor maduración del plexo coroideo. La encefalopatía saturnina grave se manifiesta en el niño con convulsiones, delirio y coma.

El deterioro intelectual en el niño es un hecho bien conocido, pero además, la encefalopatía como manifestación aguda de la intoxicación puede dejar secuelas neurológicas como epilepsia, retardo mental, trastorno del comportamiento y parálisis.

En el adulto la exposición crónica se manifiesta por una encefalopatía crónica con cefaleas, trastornos de la memoria e intelectuales y en casos más graves afasia transitoria, hemianopsia y amaurosis.

Sistema hematopoyético :

La alteración de la biosíntesis del hem es la relación más sensible a la presencia del plomo en sangre. La inhibición más precoz ocurre a nivel de la enzima delta aminolevulínico deshidratasa (ALA-D) que convierte al ácido delta aminolevulínico en porfobilinógeno. El otro paso especialmente sensible al plomo es la inserción del hierro en la protoporfirinina IX para formar el hem en los normoblastos de la médula ósea, bloqueando la enzima ferroquelatasa.

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

Esta inhibición provoca respectivamente, la elevación del sustrato, ácido delta aminolevulínico en orina y de la protoporfirina eritrocitaria en sangre. Ambos pueden medirse como indicadores de efecto de exposición a plomo. La actividad de la enzima ALA deshidrogenasa pueden también medirse.

La elevación de estos niveles es previa a la aparición de síntomas clínicos. La enzima es la más común manifestación hemotológica, pero no es un elemento precoz. Es en general poco severa, normo o hipocrómica. Algunos autores la incluyen dentro de las anemias sideroacréscas dada la presencia frecuente de sideroablastos y elevación de hierro sérico.

Renal :

El plomo constituye un factor etiológico de nefritis intersticial. Una alteración transitoria de la función renal puede verse en el curso de un cólico saturnino y resulta de una vasoconstricción de las arterias renales. Este episodio se acompaña de hipertensión. La nefropatía saturnina franca es más rara y aparece luego de varios años de excesiva exposición.

Sistema reproductivo :

Los efectos tóxicos del plomo sobre la reproducción humana no han sido bien aclarados pero están definitivamente presentes. Altos niveles de plomo en mujeres embarazadas, pueden causar abortos espontáneos.

Altos niveles de plomo en sangre de la placenta se han asociado a ruptura prematura de membranas y parto prematuro. El plomo ejerce un efecto

espermatotóxico directo que causa infertilidad.

Otros efectos :

Síntomas generales son comunes, tales como anorexia, adelgazamiento, palidez, laxitud y mialgias.

El piqueteado lineal gris azulado a nivel de las encías, o ribete de Burton, es en la actualidad raramente detectable. Se debe a la precipitación de sulfuro de Pb, y desaparece con buena higiene bucal. Puede verse con otros metales.

Se describe una acción inhibitoria de la captación de yodo por la tiroides debida al plomo y se ha demostrado un descenso de los niveles de tiroxina en los expuestos.

La hipertensión arterial permanente puede sobrevenir en trabajadores con larga exposición a concentraciones elevadas de plomo y con varios episodios agudos de intoxicación.

Clínica :

La aparición de signos y síntomas de intoxicación por plomo dependerá del tiempo de exposición, de los niveles alcanzados y de la edad del paciente.

En el niño, la causa más frecuente de consulta puede ser un cólico saturnino, o una anemia, más raramente una alteración motora periférica.

Lo importante de la exposición crónica es que existe una larga etapa de “impregnación plúmbica” donde los síntomas parecen inespecíficos y donde deben realizarse exámenes de detección precoz, para valorar contaminación y efectos de la misma.

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

Diagnóstico :

Dos tipos de exámenes se realizan para valorar la impregnación saturnina: los que evalúan la exposición y los que evalúan la acción biológica del plomo absorbido.

Plomo en sangre :

El plomo en sangre es la relación de la cantidad absorbida menos la depositada en huesos y tejidos blandos y la eliminada por orina y heces. La dosificación se realiza en sangre total ya que el 95% del Pb está unido a los eritrocitos. Se debe tener en cuenta que la plumbemia refleja exposición reciente, luego de cesar la exposición los niveles pueden ser “normales” pero la carga corporal persiste.

El nivel aceptado como tolerable para la población general es menor de 20 ug%. El nivel máximo tolerable para la población laboralmente expuesta se ha establecido actualmente, según normas americanas, en 40 ug%, en niños el nivel aceptado es 10 ug/dl

Plomburia : (plomo en orina)

La plomburia normal debe ser inferior a 50 g/g de creatinina y se considera excesivo un valor del 150, correspondiente a una plumbemia de alrededor de 60 g%.

Este examen es de gran valor sobre todo para el seguimiento terapéutico.

Test de plomburia provocada :

La determinación de plomo en orina luego de la inyección de EDTA Na²Ca, permite en casos dudosos afirmar una

impregnación saturnina. Se considera positivo (sujeto impregnado) cuando luego de la inyección de 0.5g de EDTA, la plomburia es mayor de 700 g/24 horas.

plomo en cabellos :

Dado que una parte del plomo se elimina por las faneras se ha propuesto la medición del plomo en el cabello. La dificultad de distinguir entre el plomo incorporado al cabello y el absorbido por vía externa, hace que sea un método poco utilizado.

La medición en la dentina de los dientes de leche en los niños para apreciar la exposición a plomo, tiene interés desde el punto de vista epidemiológico y no como diagnóstico clínico.

Plomo en huesos :

Se ha desarrollado una técnica de medición del plomo en hueso in vivo, por fluorescencia de rayos X, en particular en falanges y tibia. Esta técnica ha mostrado una excelente correlación con la exposición al plomo, pero hasta el momento no se realiza de rutina.

Protoporfirina :

Su elevación en sangre es el reflejo de la acción tóxica del plomo sobre los eritoblastos ocurrida uno o tres meses antes de la toma de muestra. Su concentración aumenta de manera significativa con plumbemia de 40 ug%, pero como refleja la carga corporal de plomo, se mantiene elevada más tiempo que la plumbemia en caso de cese de exposición.

El valor normal es inferior al 75ug%.

Se ha desarrollado un instrumento

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

(hematofluorímetro) que permite medir la concentración de protoporfirina unidas al zinc. La zinc-protoporfirina puede determinarse en sangre capilar en forma rápida. El valor normal es de 2.5 g/g de hemoglobina.

Acido delta aminolevulínico (ALA) :

Su elevación en orina ocurren con plumbemias mayores de 40 ug%, pero es en general más tardía que la elevación de protoporfirina. Cuando cesa la exposición la excreción de ALA desciende rápidamente por lo que este parámetro no es aconsejable para detectar exposiciones anteriores.

En sujetos normales los niveles son menores a 4.5 mg/g de creatinina. Una concentración de 10 mg/g de creatinina se correspondería con una plumbemia de 60 ug%.

Acido delta aminolevulínico deshidrogenasa (ALAD) :

La reducción de la actividad de esta enzima precede a otras alteraciones metabólicas y su sensibilidad a la acción del plomo es tal que sujetos no profesionales expuestos a su actividad es inversamente proporcional a la plumbemia. Su inhibición ocurre con niveles menores de 40 ug% de plomo en sangre.

Se necesita una inhibición de aproximadamente el 80% para su sustrato (el ácido delta aminolevulínico) comience a acumularse y excretarse en cantidades excesivas.

Phyrimidín 5' nucleotidasa :

Esta enzima eritrocitaria es también muy sensible a la acción del plomo en niveles

menores de 40 ug%, pero su utilización rutinaria está todavía en fase de estudio.

Los exámenes paraclínicos de diagnóstico de intoxicación por plomo incluirá el hemograma completo, la radiografía de huesos largos en los niños, la velocidad de conducción nerviosa, azoemia y creatininemia.

Tratamiento :

La primer medida terapéutica será siempre asegurar el cese de la exposición. Los antídotos (quelantes) considerados más útiles son : dimercoprol (BAL), edetato cálcico disódico y la penicilamina. Actualmente se propone un nuevo quelante : el ácido dimercaptosuccínico.

La indicación de administrar quelantes dependerá fundamentalmente de la plumbemia, de la presencia o no de síntomas y de la existencia o no de la alteración de la función renal.

El uso de dos quelantes, BAL y EDTA (método chisolm) como en el caso de la encefalopatía saturnina, se ha mostrado más eficaz que la administración de uno solo.

Se considera imprescindible contar con la medición de Pb en orina y en sangre para el seguimiento terapéutico.

El tratamiento sintomático incluye : antiespasmódicos para el cólico saturnino, anticonvulsivo y depletores en la encefalopatía. En caso de insuficiencia renal la diálisis peritoneal permite una eliminación importante del plomo.

Se debe tratar las convulsiones y el coma si estan presentes. Se debe proveer una hidratación adecuada para mantener un

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

buen flujo urinario, pero debe evitarse la sobrehidratación por el riesgo de agravar un edema cerebral. Los pacientes con hipertensión intracraneal pueden beneficiarse con el uso de corticoides y manitol (dexametazona 10 mg IV y manitol 1-2 gr/kg IV).

Prevención :

La prevención en el ambiente laboral está basada en las medidas de higiene industrial que limitan los niveles de contaminación. El máximo admisible en el ambiente de trabajo es de 150 g/m³.

La vigilancia de los trabajadores expuestos se basa en la dosificación de plomo en sangre, ALA urinario y protoporfirina en sangre.

Derivados orgánicos de plomo (tetraetilo) :

La toxicidad de los derivados orgánicos difiere de la provocada por el plomo y sus sales.

El tetraetilo de plomo es un líquido volátil que se absorbe por vía inhalatoria, por ingestión y a través de la piel. Se concentra principalmente en el hígado donde es transformado en plomo trietilo. Este metabolito es el que ejerce su acción tóxica sobre el cerebro.

La exposición subaguda, que es la más frecuente, se caracteriza por provocar cefaleas, irritabilidad, insomnio, sensación ebriosa, mialgias difusas, náuseas y vómitos. El EEG y los test vestibulares están alterados. En casos graves se puede llegar a la encefalopatía con convulsiones y coma.

La inhalación voluntaria de naftas puede provocar una encefalopatía grave con

ataxia, mioclonías, temblor, desorientación y delirio. Estos síntomas son atribuidos al tetraetilo de plomo más que al hidrocarburo ya que un tratamiento quelante ha mejorado el cuadro clínico.

El diagnóstico surge de los antecedentes de exposición y el dosaje de plomo urinario.

La dosificación de plomo en sangre no parece evaluar el grado de absorción de tetraetilo.

El tratamiento es básicamente sintomático. El uso de quelantes se plantea cuando la exposición es debida a la inhalación de gasolina tetraetilada.

DIAGNOSTICO, TEST, TERAPIA Y SUS INDICACIONES EN LA INTOXICACION POR PLOMO.

Cual es el diagnóstico diferencial y que test son requeridos en la emergencia.

La intoxicación por plomo puede presentarse como un síndrome vago e inespecífico, o como una emergencia aguda, dependiendo del nivel y duración de la exposición. Cuando no se presenta como una intoxicación aguda, la intoxicación puede ser difícil de diagnosticar y es frecuentemente irreconocible dado que los síntomas son inespecíficos. Examen clínico puede ser enteramente negativo.

Intoxicación por Plomo debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de algunas enfermedades con manifestación gastrointestinal, neuromuscular y sistema nervioso central, especialmente en niños. La intoxicación crónica puede simular poliomielitis, difteria, polineuritis y anemia de célula

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

falciforme. Muchas causas alternativas para un espectro amplio de alteraciones del Sistema Nervioso Central pueden ser vistas con intoxicación por plomo incluyendo alteraciones en el aprendizaje.

Específicamente en el caso de los infantes que se presentan con encefalopatía con convulsiones, el diagnóstico diferencial incluye encefalitis, tumor cerebral, abscesos cerebrales, meningitis especialmente meningitis tuberculosa, síndrome de Reye, porfiria e ingestiones tóxicas (salicilatos, plomo, isoniazida y acetaminofén). El involucramiento multisistémico del SNC, renal, cardíaco, gastrointestinal y hematológico soporta una etiología tóxica. El test de cloruro férrico en orina y subsecuente determinación sérica de salicilatos ayuda a diferenciar de intoxicación por salicilatos.

Pacientes con nivel peligroso de plomo pueden inicialmente estar asintomáticos o presentar solo síntomas inespecíficos de mialgias, artralgias y alteraciones cognitivas leves, particularmente en adultos. Diferentes intoxicaciones pueden progresar a encefalopatía aguda deteriorándose rápidamente, con convulsiones intratables, edema cerebral y posiblemente herniación. En adultos con intoxicación severa el diagnóstico diferencial es similar al de los niños. Y debe hacerse con infecciones o problemas estructurales.

Sin una sospecha clínica adecuada, una significativa intoxicación por plomo puede ser mal diagnosticada como catarro o cualquier otro síndrome viral. En personas mayores las mialgias y artralgias puede ser subjetivo de osteoartritis y alteraciones cognitivas leves pueden no ser apreciadas por la evaluación clínica inicial o puede ser relacionado a la edad y

la ansiedad.

Aumento rápido en absorción de plomo parece estar correlacionado con síntomas clásicos tales como el cólico abdominal y el cólico renal. La ingestión en contraposición a la inhalación puede también correlacionarse con cólico abdominal, aunque es difícil de discernir dado que la ingestión e inhalación ocurre simultáneamente. La ausencia de cólico abdominal no excluye la posibilidad de intoxicación por plomo significativa.

QUE TERAPIA ESTA DISPONIBLE ?

Tratamiento de intoxicación envuelve quelación con uno o más agentes quelantes, dependiendo de sintomatología, concentración sérica de plomo, la capacidad de eliminar la fuente de plomo y la edad. Los agentes quelantes se unen al plomo inorgánico aumentando su excreción por el tracto gastrointestinal o por riñón, esperando depletar los tejidos blandos, incluyendo el sistema nervioso de plomo.

Los agentes quelantes estándar son el BAL(dimercaprol), y el EDTA disódico cálcico. Aunque la D- penicilamina no esta aprobada por la FDA para uso en la intoxicación por plomo, en algunos centros es usada. El 2,3 ácido dimercaptosuccinico es un agente quelante relativamente nuevo aprobado para uso en niños. El plomo es quelado del espacio intra y extracelular por el BAL.

Dos moléculas de BAL se combinan con una molécula de plomo para formar un complejo que es excretado en la bilis y en la orina. En la presencia de falla renal el BAL es el agente de elección por ser su principal ruta de excreción la bilis. Dependiendo de la concentración de

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

plomo y sintomatología el BAL es administrado IM no más de cada 4 horas. esta disponible solo en suspensión de aceite de maní, el BAL no puede ser administrado a personas con conocida alergia al maní. El british anti-lewisite nunca debe administrarse en conjunto con hierro medicinal, dado que la combinación es tóxica. En pacientes con deficiencia de G-6-PD el BAL puede inducir hemólisis.

Aunque el BAL es pobremente tolerado por los pacientes dado su olor nauseabundo a azufre y lo doloroso de la inyección, los efectos adversos son leves y transitorios, estos incluye reacciones febriles, elevación de las aminotransferasas, náusea, vómito y cefalea, conjuntivitis, lagrimación, rinorrea, salivación, hipertensión, taquicardia y abscesos estériles dolorosos.

El EDTA disódico cálcico remueve el plomo del compartimento extracelular y aumenta la excreción urinaria del plomo de 20 a 50 veces. Por depleción del compartimento extracelular, saca el plomo de los tejidos blandos, SNC y glóbulos rojos, reduciendo así el plomo en dichos tejidos.

La ruta preferida de administración es IV como infusión continua, aunque puede también ser administrada IM. cuando se administra IV debe ser diluida en dextrosa o SSN 0.9% hasta una concentración de menos de 0.5%. administración intravenosa cerca de 6 horas es mas efectiva, aunque puede darse una sola dosis por 15-20 minutos si es necesario. Inyección intramuscular debe ser administrada con 0.5% de procaina en inyección profunda, dado que el EDTA provoca mucho dolor.

La dosis varía dependiendo de la

situación clínica. El curso no debe ser mayor de 5 días, para lograr la recuperación de la depleción de Zinc y otros metales esenciales que resulta del manejo.

Cursos repetidos pueden ser repetidos después de 2-5 días del periodo de recuperación.

Recientemente se ha concernido que una vez que se ha administrado el EDTA, un curso completo debe siempre iniciarse.

La teoría es que una sola dosis puede remover plomo del espacio extracelular del hueso y sin dosis subsiguiente el plomo libre incrementado puede redistribuirse a tejidos blandos en el sistema nervioso central y periférico.

Esto tiene también implicaciones para el reto de la quelación típicamente empleado en el pasado. El EDTA por si solo es considerado nefrotóxico, conllevando el riesgo de necrosis tubular aguda a menos que sea administrado bajo condiciones apropiadas. Un adecuado flujo urinario debe ser establecido previo a la terapia y mantenerse durante la administración para minimizar la toxicidad, la cual esta relacionada a la dosis y es reversible. El sedimento urinario y las pruebas renales deben ser monitorizadas durante la terapia por la aparición de proteinuria, piuria o un aumento en la urea o creatinina. Rash, reacciones febriles, fatiga, mialgias, escalofríos, y disritmia cardíaca ha sido reportada con EDTA.

Dado que EDTA moviliza plomo de tejidos, puede agravar los síntomas y toxicidad de la intoxicación por plomo, particularmente en casos severos, si se administra sin previo uso de BAL.

En casos en que ambos drogas son indicadas el BAL debe ser iniciado 4

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

horas antes de la primera dosis de EDTA para evitar este efecto potencial.

El 2-3 ácido dimercaptosuccinico es una medicación oral soluble en agua con dos grupos sulfidrilos capaces de formar complejos soluble en agua con el plomo, aumentando así su excreción. El ácido carboxílico hace al DMSA soluble en agua y permite una formulación oral de este medicamento.

Al contrario del BAL y el EDTA, el DMSA no resulta en depleción significativa de metales esenciales tales como el calcio, hierro, magnesio, cobre y zinc. Ácido dimercaptosuccinico puede remover plomo de compartimento móvil de hueso y tejidos blandos.

En algún caso, un estudio animal presentó que el DMSA no desvía al plomo y aumenta su carga en el SNC durante un breve curso de quelación. En contraste, en el mismo estudio el EDTA presentó incremento de plomo en el SNC durante el inicio de los cinco días de quelación, aunque disminuye al nivel basal al final de los cinco días.

Suplementos de hierro han sido administrado durante largos periodos de quelación con DMSA sin ningún efecto adverso. Un aspecto importante que probablemente provee mucho beneficio en el tratamiento es que los complejos quelante-metal son fácilmente hemodializable.

La circulación enterohepática del DMSA aún no esta claro. La D- penicilamina es el otro agente quelante utilizado oralmente en los Estados Unidos, ha sido fundamentalmente usado en quelar cobre en la enfermedad de Wilson.

La D- penicilamina no esta aprobado para

la quelación del plomo, su uso para tratar la intoxicación por plomo se considera experimental. Aumenta la excreción urinaria de plomo por un mecanismo que aún no ha sido elucidado, no es tan efectivo como el EDTA y los efectos adversos ocurren en un 20-33%.

Algunos practicantes han concluido que d- penicilamina es un efectivo quelante para niños seleccionados, pero un cuidadoso monitoreo debe realizarse. La toxicidad incluye fiebre, rash, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, y síndrome de Stevens Johnson.

Cuando es usado para otras enfermedades, la proteinuria es el mayor efecto adverso. Si hay algún riesgo que el paciente retorne a ambiente contaminado, el uso oral de d- penicilamina esta contraindicado dado que aumentara la absorción gastrointestinal.

CUANDO ESTA INDICADA LA TERAPIA ?

Las recomendaciones actuales depende de la edad, concentración sanguínea de plomo y la presencia o ausencia de síntomas. Muchos casos son niños asintomáticos identificados por screening en clínicas pediátricas o oficinas privadas. Encefalopatía por plomo es una emergencia médica.

El paciente puede presentarse con estado mental alterado, ataxia, convulsión y vómito. Encefalopatía está raramente asociado a nivel de plomo menos de 100 ug/dl. Si una punción lumbar es necesario para descartar proceso infeccioso, uno debe considerar una hipertensión intracraneal puede estar presente y hay que proceder de acuerdo a eso. Para el control de las convulsiones debe usarse

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

inicialmente diazepam, fenitoína o fenobarbital, aunque el control puede hacerse difícil.

El status epiléptico debe ser rápidamente controlado y puede necesitar el uso de tiopental, anestesia general o bloqueo neuromuscular. Si el bloqueo neuromuscular es usado, un electroencefalograma debe ser obtenido para investigar que el paciente no está sufriendo de status epiléptico eléctrico continuado.

Una vez que el diagnóstico es establecido, en un paciente con encefalopatía aguda, el BAL ha sido históricamente utilizado en conjunto con el EDTA, en una dosis de 75 mg/mt² por inyección profunda.

La dosis total diaria de BAL es 450 mg/mt²/día dividido en 75 mg/mt² cada 4 horas. una vez que un flujo urinario adecuado es establecido y cuatro horas después de haberse iniciado el BAL, una infusión continua de EDTA debe iniciarse a 1500 mg/mt²/día con una dosis máxima de 2000 mg/ día.

Extremos cuidados deben ser tomados en la administración de líquidos en niños con aumento de la presión intracraneana. El EDTA puede administrarse IM si así es requerido. El examen con BAL y EDTA debe ser continuado por cinco días, interrumpiendo por 2 días , entonces repetir el nivel sérico de plomo y se permanece mayor de 50 ug/dl.

Un tercer curso puede ser necesario pero debe ser iniciado solamente después de 5-7 días, si es posible, y entonces si el nivel de plomo rebota a 50 ug/dl o más.

El 2-3 dimercaptosuccinico es un prometedor reemplazo del BAL, pero la

experiencia en pacientes con encefalopatía aguda es limitada. La medicación es disponible en formulación oral.

Su olor a sulfuro y su sabor, limitan su uso en pacientes nauseosos o vomitadores, a menos que se controlen primero los vómitos. Como siempre la protección de la vía aérea debe darse si se da por sonda nasogástrica en pacientes alterados neurológicamente.

Síntomas de letargia, anorexia, dolor abdominal, constipación o vómito sin encefalopatía aguda son usualmente asociados con niveles séricos de menos de 70ug/dl o más. Un rápido ascenso se relaciona con la aparición de síntomas.

El tratamiento el cual sigue un curso similar que el descrito para la encefalopatía, es iniciado a dosis bajas de BAL (50 mg/mt² IM) cada 4 horas para una dosis total de 300 mg/ mt². Después de la dosis inicial de BAL, el EDTA debe iniciarse como se describe arriba a una dosis de 1000 mg/ mt² / 24 h, con una dosis máxima diaria de 2000 mg. Algunos médicos no usan BAL cuando no está presente la encefalopatía. Segundos y cursos posteriores son iniciados según guías mencionadas anteriormente.

En niños asintomáticos con concentración mayor de 45 ug/dl, DMSA esta indicado para el tratamiento de intoxicación por plomo. Para algunos médicos la medicación de elección en ausencia de vómitos o encefalopatía aguda. La terapia inicial recomendada en niños es 10 mg/kg. cada 8 horas por cinco días.

Después de los cinco días iniciales, la dosis es reducida a 10 mg/kg. cada 12 horas por 2 semanas adicionales (19 días

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

totales). El DMSA es también considerado por muchos médicos para adultos con intoxicación aguda y crónica cuando la encefalopatía no esta presente, aunque en este momento la terapia es administrada típicamente como un protocolo experimental.

Es recomendable que hayan dos semanas entre los cursos de DMSA y las pruebas funcionales hepáticas deben ser monitorizadas semanalmente. Elevación transitoria de aminotransferasas ha sido reportada en 6-10% de pacientes, rash y/o prurito en 26%, náusea, vómito o diarrea en 12% trombocitosis y eosinofilia en 0.5%.

MANEJO Y TRATAMIENTO DE PACIENTE ASINTOMATICO

Es reversible la toxicidad del Plomo ? hay muchas preguntas sin contestar con respecto al manejo y tratamiento de pacientes intoxicados tanto niños como adultos. En un individuo asintomático con severa intoxicación, hay un consenso que la quelación aumenta la excreción y la carga corporal de plomo, los beneficios sobrepasa los riesgos del tratamiento. A baja concentración la pregunta es si la quelación tiene algún beneficio.

Aunque el DMSA parece tener más beneficios que riesgos, estudios deben realizarse para precisar las guías para la quelación con este u otro agente.

Prevenir la exposición y la intoxicaciones futuras, prevendrá los efectos agudos. El cese de la exposición puede halt la progresión de efectos neurológicos y alguna de la neurotoxicidad puede ser reversible bajo ciertas circunstancias.

Específicamente después de reducción de exposición, una mejoría subjetiva en las

manifestaciones del comportamiento de la neurotoxicidad de plomo y mejoría electrofisiológico se ha documentado.

En un estudio la disminución en la concentración del plomo fue asociado con mejoramiento cognitivo después de seis meses en niños moderadamente intoxicados. Sin embargo no hubo un efecto independiente del tratamiento con EDTA en este estudio.

El Centro para el control y prevención de las enfermedades ha sugerido screening para todos los niños por potencial exposición al plomo y ha declarado que cualquiera con una concentración sanguínea mayor de 10ug/dl debe ser evaluado por una exposición ambiental excesiva. La indicación por la institución para la terapia de quelación no se ha modificado como resultado esta nueva indicación de acción.

El objetivo es identificar personas con riesgos iniciales, antes que una exposición crónica o severa ocurra. Estos screening son útiles para propósitos regulatorios en la identificación de ambientes de alto riesgo y dirigir acciones comunitarias contra sitios de alto riesgo. El CDC no se refiere a personas con niveles bajos como intoxicados, sólo aquellos con significativa concentración en sangre mayor que el promedio.

Como materia práctica, las opciones terapéutica con relación a los efectos adversos y eficacia limita la capacidad de intervenir después de que el plomo se ha absorbido. Entonces la prevención primaria, remover el riesgo ambiental de la intoxicación por plomo, es la estrategia para este propósito.

Dado que los niños con deficiencia de hierro son significativamente más

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

susceptible de intoxicarse, la buena nutrición y los suplementos de hierro son también medidas primarias de prevención.

De acuerdo a la agencia para el registro de enfermedades y sustancias tóxicas, muchos practicantes inician un curso total de quelación a todos los niños sintomáticos con concentraciones mayores de 45ug/dl, y ningún dato científico en el cual se basa la recomendación ni existe un consenso en la práctica actual, acerca del manejo médico de niños con nivel de plomo de 20-45 ug/dl.

Hay una tendencia de ser más agresivo en el manejo de niños que de adultos debido a la evidencia de efectos adversos en niños a baja concentración, y documentación que niños pueden ser particularmente susceptible a efectos de plomo debido a algunos factores fisiológicos tales como la inmadurez de la barrera hematoencefálica.

Una encuesta de 1992 de 30 clínicas de intoxicación por plomo, dentro de los departamentos pediátricos en las ciudades estimado por los servicios de salud pública de U.S de tener un gran número de niños de riesgo de intoxicación por plomo, reveló una amplia disparidad en concentraciones bajas en las cuales un agente quelante es usado.

El 3% trataron pacientes con concentraciones tan bajas como 20ug/dl, mientras que el 50% inició tratamiento con 25ug/dl. Aunque 80% de clínicos dan un curso total de quelación a pacientes asintomático con concentraciones mayores de 35ug/dl, dos centros no trataron hasta que concentración excedan los 45ug/dl.

El 15% no usaron ningún test bajo

ninguna circunstancia. En adultos la situación es aún menos clara, mientras se ha demostrado beneficioso el tratamiento de intoxicaciones severas, el valor de la quelación para pacientes asintomáticos o con muy poca sintomatología no ha sido demostrado.

Aún los cursos múltiples o prolongados pueden ser de nulo o poco beneficio en personas con alta carga corporal resultado de una exposición crónica. En resumen los adultos expuestos ocupacionalmente son de alto riesgo para exposición a otros metales tales como el cadmio. La quelación con EDTA o BAL está contraindicado en personas con intoxicación por cadmio dado el daño renal documentado resultante en animales y humanos.

Los textos más recientes de medicina ocupacional menciona que una concentración sanguínea de plomo no exacta puede proveer acerca de que agente quelante está siempre indicado. En muchos casos sin embargo casi arriba de 80 ug/dl , la cual es una concentración que es frecuentemente asociado a síntomas severos.

Lo que concierne a efectos reproductivos del plomo en el hombre y la mujer, la perspectiva en la terapia de quelación debe ser revisada para individuos en sus años jóvenes si puede ser demostrado, por ejemplo el DMSA tiene una profilaxis terapéutico favorable.

METODOS DE TESTEAR INTOXICACION POR PLOMO

El extendido periférico puede revelar un moteado basófilo, el conteo de glóbulos blancos puede presentar una anemia leve(posiblemente hipocrómica y microcítica), y una elevación de Urea y Creatinina

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

puede reflejar insuficiencia renal, pero los exámenes de sangre de rutina no son de valor en el diagnóstico de intoxicación por plomo.

Similarmente el daño grueso del riñón asociado con intoxicación por plomo, puede ser detectado por examen de orina para aminoácidos, glucosa o proteína pero estos tests no son sensitivos ni específicos.

La medición de la protoporfirina eritrocitaria fue desarrollada por Piomelli como un test de screening para intoxicación por plomo. Protoporfirina eritrocitaria puede ser medida por espectrofotometro de una pequeña cantidad de sangre.

El trabajo de Piomelli en la bioquímica de protoporfirina eritrocitaria llevó a un entendimiento de terminos confusos como protoporfirina eritrocitaria, protoporfirina libre eritrocitaria y zinc protoporfirina.

Cuando el paso final en la síntesis del hem es bloqueado al nivel de ferroquelatasa por plomo o por deficiencia por hierro, se pensaba que se formaba la protoporfirina eritrocitaria libre. Muchos estudios recientes demostraron que protoporfirina es unida no enzimáticamente al zinc y no se encuentra libre del todo.

En resumen pequeñas cantidades de otras protoporfirinas son también medidas y la protoporfirina y la protoporfirina eritrocitaria es una terminología aceptada.

Desafortunadamente el test de protoporfirina no es sensitivo en concentraciones menores de 35ug/dl. En resumen el test refleja interferencia metabólica crónica, es de valor limitado en intoxicación aguda.

De otra manera, la PE es una buena medida de exposición en los 3 meses previos al test y se piensa que representa los efectos de la carga corporal metabólicamente activa mejor que el test de plomo en sangre total. La hiperbilirrubinemia interfiere con el test de PE.

Para evaluar a individuos con concentración de plomo menos de 10ug/dl, se necesitan realizar plomo en sangre total u otro test ya estandarizado. Inhibición de la deshidratasa delta aminolevulínico es probablemente el test más sensitivo para valorar plomo metabólicamente activo.

La actividad disminuida del delta ALAD es un indicador sensitivo de concentración de plomo mayor que 10ug/dl. La elevación de delta ALA urinario ha encontrado ser útil en estudios epidemiológicos. La inhibición de la actividad de la 5' pirimidin nucleotidasa se piensa que también ocurre a concentraciones de 15-20 ug/dl. La elevación de la coproporfirina urinaria es también un indicador relativamente sensible del plomo metabólicamente activo, así como la inhibición del ALAD eritrocitaria.

El desarrollo de estos tests para uso ampliado como screening puede ser necesario debido a las limitaciones del test de PE. El test de provocación o movilización con EDTA fue desarrollado para evaluar si era posible movilizar y remover una cantidad significativa de plomo de individuos con concentraciones de 25-35 ug/dl.

El objetivo fue evitar los riesgos de un curso total de quelación si fue determinado que muy poco plomo debe

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

ser removido por EDTA. No siempre es necesario hacer un test de provocación. Si la PE y plomo es lo suficiente elevado y el paciente esta sintomático, el test de provocación no debe ser hecho y el clínico debe proceder a dar un curso total de quelación. Igualmente el test de provocación no esta indicado al menos que haya suficiente evidencia de toxicidad significativa basada en la historia médica incluyendo historia ambiental y ocupacional, examen físico, y test de PE y plomo en sangre total.

Observaciones experimentales en ratas reflejo una redistribución del plomo al SNC durante los días iniciales de quelación con EDTA ha llevado a cuestionar la seguridad y eficacia del test de movilización. Otros han cuestionado la baja yield del test en concentraciones bajas de plomo y PE cuando se contrapone a la toxicidad del EDTA.

Para realizar el test de provocación, una dosis de EDTA es administrada al paciente, usualmente un gramo en adultos y 50mg/kg en niños. La orina es colectado por las siguientes 24 horas y la cantidad de plomo es medida.

Algunos investigadores han tenido resultados favorables usando períodos cortos de colección. La relación de plomo(ug) en orina y de la cantidad de EDTA(mg) es determinada. Si la relación es mayor de 0.7 el test se considera positivo, 0.60- 0.69 se considera indeterminado, y menos de 0.60 es considerado negativo.

Algunos han observado movilización mínima poco incremento en la excreción de plomo, sin embargo cuando se compara con la excreción urinaria de base, significancia clínica fue atribuida incorrectamente al incremento,

frecuentemente presentado en términos de porcentaje. No obstante estos ignoran los riesgos de la quelación administrada a cantidades mínimas de plomo movilizado y a la administración de regímenes terapéuticos largos y caros.

El plomo en hueso puede ser detectado por técnicas de fluorescencia por rayos X. Estas técnicas no son invasivas , pero consumen mucho tiempo y son difíciles de realizar en niños, ya que requiere que el paciente permanezca quieto por más se 30 minutos y requiere mucho equipo y personal.

La L-XRF mide plomo en superficie del hueso. El hueso es el depósito del plomo en adulto y del 73% en los niños. Puede ser posible que el uso de la determinación del plomo en sangre y la técnica de radiofluorescencia reemplace al de movilización por EDTA. Rosen y colaboradores demostró sensibilidad y especificidad en la combinación de estos dos indicadores de 86 y 93% respectivamente comparado con el standar de EDTA.

CUALES SON LOS EFECTOS FISIOPATOLOGICOS DEL PLOMO ?

A nivel celular el plomo interactúa con grupos sulfidrilos e interfiere con la acción de diferentes enzimas, incluyendo las necesarias para la síntesis del grupo hem, lo cual es esencial para la producción de hemoglobina y citocromo.

Específicamente el plomo previene la conversión del ácido delta aminolevulínico a porfobilinógeno y la conversión de coproporfirinógeno III a protoporfirina IX por bloqueo de la acción de la delta-ALAD y coproporfirinógeno descarboxilasa, lo que

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

conlleva a acumulación de ALA y coproporfirina en orina donde ellos sirven como marcadores de la intoxicación. El plomo también bloquea a la ferroquelatasa de incorporar el hierro dentro de la protoporfirina para formar el hem, lo cual causa acumulación de protoporfirina en el glóbulo rojo.

El plomo también parece inhibir el transporte de hierro a través de membrana mitocondrial en normoblastos de la médula ósea, contribuyendo a la acumulación de protoporfirina. La protoporfirina es quelado no enzimáticamente con el zinc, por lo que la especie de protoporfirina encontrada en el eritrocito es la zinc protoporfirina.

La inhibición de varios sistemas enzimáticos puede ser correlacionado con la concentración de plomo en sangre. Concentraciones elevadas de delta-ALA puede ser detectados a concentraciones de 25ug/dl. Concentraciones elevadas de PE puede ser detectadas en concentraciones de plomo en sangre total pero son mejor correlacionadas con concentraciones mayores que 35ug/dl.

El plomo interfiere con la bomba sodio-potasio y ataca la membrana del glóbulo rojo, causando un aumento en la fragilidad y una sobrevivencia disminuida. En resumen el plomo tiene afinidad por la hemoglobina y la gran mayoría del plomo se une al glóbulo rojo que esta asociado con la molécula de la hemoglobina.

Históricamente el disturbio hematológico más evidente causado por el plomo fue la anemia. Aunque es bien conocido que el plomo inhibe la síntesis del hem, no parece ser responsable de la anemia mientras haya suficiente hem para producir hemoglobina.

El mecanismo más parecido que explique la anemia es una combinación de la sobrevivencia disminuida con un ya caracterizado déficit de eritropoyetina resultante del daño tubular proximal llevando a una disminución en la producción de la célula roja.

Estadísticamente significativo los efectos hematopoyético en forma de hematocrito y hemoglobina disminuido aún a niveles bajo de plomo.

Deficiencia de hierro coexistente puede acontecer por la alta prevalencia de anemia clínicamente evidente históricamente asociado con intoxicación por plomo, como anemia clínica no resulta hasta que la concentración sanguínea excede los 40 ug/dl.

Para compensar la síntesis disminuida de hemoglobina, la médula incrementa la producción liberando los reticulocitos. El moteado basófilo resulta de la inhibición de la nucleotidasa 5' pirimidina, con una alteración en la habilidad por rid productos de degradación de RNA seguido por la agregación de ribosomas.

El moteado basófilo es un hallazgo no específico notado en la sangre en pacientes con talasemia y anemia sideroblástica. Estos hallazgos no son siempre notados en intoxicación ni ellos se correlacionan con el grado de intoxicación por plomo.

La presencia de un conteo de reticulocito elevado en un infante con sospecha de intoxicación puede ser usado para distinguir la anemia de intoxicación de una anemia por deficiencia de hierro, el cual típicamente resulta en conteo bajo de reticulocito.

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

Sin embargo puede ser sólo usado para confirmar la sospecha de intoxicación, no excluye la posibilidad, donde los niños quienes son malnutridos y corren un gran riesgo de intoxicación frecuentemente concomitan con deficiencia de hierro.

La intoxicación severa y aguda se asocia con cólico renal el cual puede ser una manifestación de espasmo la arteria renal. Intoxicación aguda puede tener un efecto tubular renal directo, principalmente en niños resultando en un síndrome parecido al Fanconi. Hay controversia de la utilidad de N-acetil- beta D-glucosaaminidasa como un marcador sensitivo y específico inicial de toxicidad tubular de alguna causa incluyendo al plomo. No hay características patológicas específicas de nefropatía plúmbica.

Una epidemia de insuficiencia renal en niños y jóvenes en Queensland, Australia, fue asociado con exposición al plomo. Mortalidad incrementada de enfermedad renal ha sido documentada en trabajadores de plomo.

La hipertensión que ha sido asociado con plomo es probablemente debido al mecanismo renal. El plomo parece alterar el eje renina- angiotensina - aldosterona. Sin embargo los estudios en población hipertensa con nefropatía no reveló rutinariamente una alta prevalencia de carga corporal excesiva.

El desarrollo de gota ha sido históricamente asociado con exposición excesiva a vinos preparados con plomo, whisky, y sidra preservada o almacenada inadvertidamente en container contaminados con plomo. La gota asociada con intoxicación por plomo se piensa es debido a la excreción renal alterada del ácido úrico

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

precipitar éstas, el arsénico puede ser recuperado como trióxido o arsénico blanco; con el aire el arsénico se convierte en ácido arsenioso, muy tóxico cuando es impuro.

También se halla arsénico en el agua, en el suelo, en algunos vegetales, animales y organismos marinos. Estos últimos lo concentran en cantidades mínimas. El arsénico puede prevenir también de los volcanes. En el altiplano de América del Sur, situado desde el extremo sur del Perú hasta el norte Argentino, se han hecho estudios geológicos en la llamada Puna de Atacama donde confluyen Argentina, Chile, Perú y Bolivia y se ha encontrado arsénico en altas cantidades, el cual se vuelca en lagunas y ríos, así como al Océano Pacífico.

El arsénico ha sido históricamente el veneno clásico; su uso como veneno y sus repercusiones políticas son mencionados en el capítulo de generalidades, cuando se relata el comportamiento de cortes y familias como los Borgia, quienes con el uso de este elemento determinaban hechos históricos.

Madame Toffana pasa a la historia por sus preparaciones arsenicales, su “agua Toffana” y sus sutiles artimañas empleadas en la eliminación de víctimas.

ARSENICO

GENERALIDADES:

FUENTES DE ARSENICO:

El arsénico (As) es un metaloide que se extrae de minas de minerales que lo contienen en aleación (arsenolita, cobalita, oropigmento). Al calentar los materiales a 172°C. se desprenden vapores en forma de sales sulfuradas y al

USOS

Se utiliza:

- 1.- En la fabricación de vidrios, esmaltes, pinturas, extracción de salitre, manipulación de aleaciones de metales, fundiciones y otras industrias.
- 2.- Como germicida y conservador en viñedos y cultivos de algodón, cereales, para, soya, tabaco, e tc. Como pesticida

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

en baños de animales, conservación de maderas, etc.

3.- Como rodenticida y en exterminio de distintos animales dañinos y gérmenes.

4.- Uno de los usos más importantes del arsénico, actualmente en decadencia, fue en la Medicina Humana y Veterinaria.

En medicina humana su uso es muy antiguo. Se usaron como tónicos sus sales orgánicas. Fowler (1,786) lo utilizó en procesos febriles y como sedante unido a mezclas bromuradas. Hutchinson lo preconizaba como antianémico.

Se utilizaba en el paludismo, la enfermedad de Hodgkin y la leucemia mieloide. Los dermatólogos lo usaron y aún lo siguen usando en psoriasis, liquen, eczemas y lupus eritematoso. Fue en su época antes de la aparición de la penicilina, el remedio más útil contra la sífilis.

CAUSAS DE LA INTOXICACION ARSENICAL:

1.- La ingestión suicida, accidental o criminal, provoca por lo general manifestaciones agudas. Casi siempre se trata de rodenticidas o germicidas con alto contenido arsenical.

2.- De origen industrial: es uno de los más frecuentes. Es raro que sea de carácter agudo, produciéndose en general cuadros subagudos o crónicos.

3.- En países de América del Sur es frecuente la intoxicación crónica o “endémica”, producida por el agua de consumo (acre) debido al arsénico proveniente de pozos artesianos, de la contaminación de ríos o lagunas por desechos industriales.

MECANISMO DE TOXICIDAD:

Aunque fue descrito como veneno protoplasmático el arsénico no es un precipitante activo de proteínas. Esto sugirió que su efecto ocurre sobre las actividades funcionales, esto es, sobre sistemas de enzimas, más que sobre factores estructurales de las células vivas.

Se ha explicado como el arsénico desacopla la fosforilación oxidativa mitocondrial, sustituyendo competitivamente el ión fosfato por arseniato. Los arsenicales trivalentes tienen gran afinidad por radicales sulfidrilos enzimáticos especialmente con aquellos que presentan en su estructura dos radicales contiguos, formando con ellos estructuras cíclicas en ángulos de 45 grados. El sistema de piruvato deshidrogenosa es especialmente sensible a los arsenicales trivalentes por su interacción con dos grupos sulfidrilos del ácido lipoico, para formar un anillo estable de seis miembros como se detalla a continuación:

Tiene también el arsénico acción directa sobre arteriolas y capilares produciendo vasodilatación parálitica, lo que explica los signos y síntomas característicos de la intoxicación.

Impide además la división celular, observándose anomalías en el núcleo.

TOXICOCINETICA:

Cualquiera que sea la forma de un arsenical, todas sus acciones importantes pueden atribuirse a su forma trivalente.

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

In vivo, los arsenicales pentavalentes son reducidos a la forma trivalente.

ABSORCION:

El arsénico inorgánico se absorbe significativamente en contacto con la piel. Cuando se aplican unturas lipídicas se aumenta su absorción.

La absorción en el tracto digestivo depende de su solubilidad. Los compuestos solubles se absorben bien a través del tracto digestivo y desde todas las superficies de las mucosas incluyendo el pulmón.

DISTRIBUCION:

Después de la absorción por cualquier superficie el 95 al 99% del arsénico se localiza en los glóbulos rojos en combinación con la globina de la hemoglobina. Sale rápidamente de la sangre en 24 horas y se distribuye hacia el hígado, riñón, pulmones, paredes del tracto gastrointestinal y bazo. Se encuentran pequeñas cantidades a nivel muscular y tejido nervioso.

Después de dos semanas de continua administración de arsenicales, la piel, el pelo y los huesos acumulan el metal.

El arsénico atraviesa la barrera placentaria.

BIOTRANSFORMACION:

El arsénico causa amplios daños al combinarse con los grupos sulfidrilos de las proteínas celulares. Los compuestos tioarsenicales son relativamente estables, pero pueden ser metabolizados a arsenióxidos activos.

TOLERANCIA:

La tolerancia al arsénico presumiblemente está relacionada con la habilidad de los arsenicales a inducir enzimas microsomiales hepáticas y a incrementar la habilidad de convertir el arsénico trivalente a pentavalente, menos tóxico.

EXCRECION:

La principal vía de excreción en la urinaria. La vida media del arsénico inorgánico es de 10 horas y el 50 a 80% es excretado en tres días.

El arsénico se elimina también por la piel, pelo, uñas, tiene excreción sudoral y sebácea, por materias fecales y por la leche en mujer lactante.

INDICADORES BIOLOGICOS:

Los indicadores biológicos de exposición son: sangre, orina, cabello y uñas.

Debido a la vida media corta del arsénico, los niveles sanguíneos sirven solamente para exposiciones recientes, pero no para exposiciones crónicas. Sin embargo, determinaciones de arsénico en la orina son los mejores indicadores tanto para exposiciones crónicas como recientes.

Las concentraciones de arsénico en el pelo y en uñas ayudan a evaluar exposiciones pasadas, sin embargo se hace difícil su interpretación porque muchas veces se puede presentar también contaminación externa.

INDICADORES BIOLOGICOS:

MUESTRA	NORMAL
EXCESICA	EXPOSICION

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

Sangre total	10 Ug/l
	hasta 50 Ug/l
orina	<50Ug/l
	>100Ug/l
cabellos	0.5-2.1
ppm	
uñas	0.82-3.5
ppm	
agua de consumo	0.05
ppm	

severa diarrea de olor aliáceo y apariencia de “agua de arroz”.

El arsénico en su acción directa sobre los capilares y arteriolas afecta especialmente el área esplácnica; se presenta transudación del plasma y disminución aguda del torrente sanguíneo; más tarde se presenta lesión miocárdica.

Se presenta la muerte en la intoxicación aguda por arsénico entre el primero y el decimocuarto día, por la deshidratación, el desequilibrio electrolítico y una gradual caída de la presión arterial.

Es muy característica la dilatación de las arteriolas y capilares a nivel renal, dejando escapar proteínas y eritrocitos, y en casos graves, llevando al paciente a la anuria.

Al continuar la pérdida de líquidos, aparecen los síntomas de colapso, con convulsiones, coma y muerte.

Como secuelas de la intoxicación aguda, se presentan neuropatías periféricas y encefalopatías.

INTOXICACION CRONICA:

El arsénico produce en forma crónica, una serie de síntomas digestivos, caracterizados por vómitos, náuseas y diarrea; síntomas respiratorios como coriza, catarro bronquial, problemas hemáticos con anemia y agranulocitosis; sobre el sistema nervioso es frecuente la polineuritis, que suele comenzar por los miembros inferiores.

Lo más característico de las intoxicaciones crónicas arsenicas son las alteraciones cutáneas en las cuales se destacan; las queratodermias y las melanodermias, que se acompañan casi siempre de carcinomas. La

DOSIS LETALES:

La dosis letal del trióxido de arsénico es de 2 a 3 mg/kg, pero la inhalación de arsenamina causa la muerte en pocos minutos, si se encuentra en cantidades de 5mg/m³ de aire. La cantidad límite tolerables en ambientes industriales es de 0.05 ppm. En los alimentos se puede admitir hasta 3.5 ppm.

ENVENENAMIENTO FULMINANTE:

Cuando se ingieren dosis masivas, se absorben rápidamente y pueden producir la muerte en pocas horas por colapso y fallas vasculares periféricas. Los síntomas principales se deben a los cambios circulatorios. Se produce un caída severa de la presión arterial que conduce al colapso. La acción sobre los capilares es directa. La dilatación no se debe a pérdida de la contractilidad ya que vasos continúan reaccionando a la estimulación esplácnica y responden a la epinefrina después de mucho tiempo.

TOXICIDAD AGUDA:

Después de doce horas de ingerida una dosis de arsénico, se presenta cuadro gastrointestinal caracterizado por vómitos en proyectil (expulsados en fuerza) y

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

queratodermia, o sea, el espesamiento córneo palmo-plantar, puede ser difusa, pero habitualmente es punteada a la manera de verrugas. La melanodermia, es decir, aumento del pigmento melanico dela piel, puede tener aspecto reticulado difuso o punteado.

El aspecto reticulado del tronco es el más común. La piel cargada con arsénico predispone el cáncer epitelial. Es importante señalar la coexistencia con cáncer de tipo visceral, de laringe, pulmón, digestivo, etc.

Además de los efectos carcinógenos, se han informado también efectos mutagénicos y teratogénicos, que se manifiestan por abortos espontáneos, muerte fetal y malformaciones. Además hay riesgo de vejez prematura, esterilidad y transmisión hereditaria de malformaciones.

En la intoxicación arsenical subaguda, el cáncer cutáneo y visceral es menos observado y en las uñas se pueden ver las denominadas bandas o “estriás de Mees”, que consisten en líneas transversales blancas de depósito de arsénico, que aparecen generalmente seis semanas después de la exposición.

TRATAMIENTO:

En las intoxicaciones agudas, lo fundamental es evitar la pérdida de líquido, prestando especial atención al volumen intravascular, ya que el arsénico puede producir colapso hipovolémico. La hipotensión arterial requiere la reposición de líquidos y a veces apoyo farmacológico con dopamina.

Se proponen medidas generales de descontaminación, haciendo lavado gástrico. Para neutralizar el arsénico se recomienda el hidróxido de magnesio al

8% y el hiposulfito de sodio al 1%. A continuación dar un purgante salino (30-40gr de sulfato de sodio en 300 ml de agua).

Simultáneamente debe hacerse la terapia quelaten con dimercaprol (BAL), en dosis de 3mg/kg. vía intramuscular cada 4 horas, hasta que desaparezcan los síntomas abdominales, entonces se puede sustituir al BAL por penicilamina, vía oral, en dosis 1gr por día, dividida en cuatro administraciones. Debido a los efectos adversos de los quelantes hay que tener especial precaución en su administración.

En los casos que presentan anuria, la administración del quelante debe alternarse con la hemodiálisis.

En la intoxicación crónica se administra BAL y penicilamina, aunque muchas veces se prefiere ésta última por la comodidad del paciente debida a su administración oral. La prolongación del tratamiento dependerá del estado del paciente y de los análisis de laboratorio especialmente de los niveles de arsénico en las muestras de orina.

HIERRO

La ingestión accidental o intencional de preparados con hierro aún es una de las intoxicaciones más frecuentes. Se necesita el tratamiento inmediato e intensivo para evitar la mortalidad y complicaciones graves.

FISIOPATOLOGIA

En promedio, 10% del hierro ingerido principalmente en estado ferroso (Fe^{2+}) se absorbe cada día en el intestino delgado. El hierro libre no unido es muy tóxico para los tejidos vivos; por ello, el organismo posee innumerables mecanismos para conservarlo ligado a proteínas o a otras macromoléculas.

Después de la absorción, el hierro cambia a estado férrico (Fe^{3+}) y se almacena en la mucosa intestinal, unido a un complejo con la ferritina, que es la proteína para almacenarlo. Luego, el elemento pasa de la mucosa mencionada a hígado, bazo y médula ósea y otros tejidos para incorporarse a moléculas de hem.

Siempre que el metal sea transportado por la sangre, está unido en un complejo a la proteína transferrina. La cantidad total del elemento con que se une la transferrina recibe el nombre de capacidad de unión total del hierro (TIBC). Las concentraciones normales en suero varían de 50 a 150 $\mu\text{g}/100$, en tanto que las cifras de TIBC pueden variar de 300 a 435 $\mu\text{g}/100\text{ml}$. Dicha

capacidad total de unión es excesiva en la concentración total de hierro en suero, por lo que generalmente no hay hierro libre que circule en la sangre.

El efecto del exceso de hierro en vías gastrointestinales es cáustico y ocasiona gastroenteritis hemorrágica con hipovolemia y pérdida hemática. Si se absorbe suficiente hierro de modo que supere a la TIBC, y el metal libre pase al interior de tejidos, se presentan consecuencias sistémicas y metabólicas de intoxicación por tal mineral.

El hierro libre se acumula más bien en el hígado después de un consumo excesivo; pero despliega efectos tóxicos en casi todos los órganos, como riñones, encéfalo, pulmones y corazón. El metal libre se concentra en las mitocondrias, sitio en que perturba la fosforilación oxidativa y cataliza la formación de radicales libres.

El hierro, quizá como complejo de ferritina, también causa dilatación de venillas y ocasiona estasis venosa. El elemento libre aumenta la permeabilidad de la membrana capilar y ocasiona paso importante de líquido al tercer espacio. La lactacidosis, que aparece en la intoxicación por hierro, depende de factores como hipovolemia y deficiencia del riego tisular, hidratación del ion férrico que culmina en la generación de iones de hidrógeno y el cambio de las células a metabolismo anaerobio., conforme disminuye la fosforilación oxidativa.

El incremento de las cifras séricas de hierro inhibe las proteasas séricas como trombina y causa una coagulopatía, incluso antes de la disfunción hepática manifiesta. Si bien después de una

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

sobredosis notable a veces hay disfunción hepática aislada, en casos de intoxicación muy grave se advierte insuficiencia de múltiples órganos y muerte de la víctima.

DOSIS TOXICAS

Cuando haya que calcular la cantidad de hierro ingerida, se utiliza la cifra de hierro elemental; por ejemplo: sólo 20% de una tableta de sulfato ferroso de 300mg es hierro. El fumarato ferroso contiene 33% del elemento y el gluconato apenas 12%.

Hay variedad de opiniones en cuanto a qué constituye una dosis tóxica. Algunos individuos muestran síntomas después de ingerir sólo 20mg de hierro elemental por kg. de peso. La intoxicación grave a menudo aparece después de ingerir más de 40mg por kg. de peso. Nunca se insistirá demasiado en la poca confiabilidad de los padres al calcular el número de píldoras que pudo ingerir el hijo. La persona con síntomas necesita valoración y posible tratamiento, sean cuales sean los datos del interrogatorio.

CUADRO CLINICO

Con base en los datos clínicos, la intoxicación por hierro se clasifica en varias fases, cuyo número depende de la autoridad que la escriba. Para fines de exposición se usarán cuatro fases. Los enfermos pueden fallecer en cualquier momento de intoxicación, pero por causas totalmente diferentes.

La primera fase de la intoxicación aparece en las horas siguientes al ingestión y depende de los efectos corrosivos directos del mineral en vías gastrointestinales; se caracteriza por dolor abdominal, vómitos y diarrea. No es rara la hematemesis. En esta fase, la letargia, choque y la acidosis metabólica se deben

a hipovolemia, anemia (hemorragia de vías gastrointestinales) y deficiencia del riego tisular.

La segunda fase, que no siempre se manifiesta, continúa incluso hasta 12h después de la ingestión de la sustancia. En tal periodo, el cuerpo absorbe cantidades tóxicas del mineral. Los síntomas gastrointestinales pueden ceder y el individuo a menudo está tranquilo. La aparente mejoría del cuadro es un dato de falsa tranquilización.

La tercera fase comienza pronto en intoxicaciones graves o tarda horas, después del segundo estadio. Las concentraciones tóxicas de hierro han pasado de la sangre a los tejidos, lo que perturba el metabolismo celular y produce el paso de líquidos al tercer espacio y estasis venosa.

El choque y la acidosis metabólica en esta fase dependen de la hipovolemia persistente, anemia, disfunción hepática (incluida hipoglucemia), trastornos de la fosforilación oxidativa, insuficiencia cardíaca y renal. La lesión del hígado es poco frecuente si las concentraciones de hierro en suero no exceden de 500ug/100mililitros.

TRATAMIENTO

Las personas asintomáticas que acuden a urgencias después de 6h de ingerir hierro y cuyos datos en la exploración física son normales, no necesitan tratamiento médico.

Los individuos que señalan ingestión de cantidades importantes del metal (en promedio 20mg/kg o más) deben ser sometidos a vaciamiento gástrico. Cabe recurrir al jarabe de ipecacuana, pero se requiere lavado gástrico en quienes han

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

ingerido grandes cantidades o en lo que ya vomitaron.

En teoría, el lavado con una solución de bicarbonato de sodio disminuye la absorción de hierro particularmente en vías gastrointestinales. No se administran catárticos a paciente que ya tienen diarrea.

La radiografía simple de abdomen ayuda a identificar la presencia del metal en vías gastrointestinales; pero la mitad de los niños con valores de hierro sérico en exceso de 300ug/100ml, no aporta datos positivos en tal estudio radiológico.

Las personas que solo muestran síntomas después de ingerir el hierro, evolucionan con medidas de sostén. Si el estado del sujeto es adecuado después de varias horas de observación y el nivel del hierro en sangre extraída 3 a 5h después de ingerido el mineral aún es menor de 350ug/100ml, puede volver a su hogar sin mayor problema. La nueva medición del elemento en suero durante la fase de observación permite asegurar que no aumentan los valores del mineral.

La radiografía simple de abdomen, que muestre hierro persistente en vías gastrointestinales indica que siguen aumentando las concentraciones en suero. También que este caso, los datos negativos en la radiografía simple de abdomen no impiden que continúe la concentración de hierro sérico.

La hidratación endovenosa debe iniciarse en todo paciente con gastroenteritis notable. En hipotensos se administra una solución salina por goteo IV. Las investigaciones de laboratorio deben incluir mediciones de electrolitos en suero, nitrógeno de la urea sanguínea, glucemia, parámetros de coagulación,

hematimetría completa, y nivel de hierro en suero. También hay que medir los gases sanguíneos en el paciente con síntomas muy intensos.

El mesilato de desferrioxamina es un agente quelante que elimina hierro de los tejidos y metal libre del plasma. Se combina con el mineral y forma ferrioxamina hidrosoluble, que se excreta por la orina.

La vía preferida de administración es el goteo endovenoso a razón de 15 mg/kg. por hora. Se han recomendado velocidades mayores de goteo en casos graves. A veces surge hipotensión cuando se utiliza desferrioxamina contra la intoxicación aguda; al parecer, tal decremento tensional depende de vasodilatación, quizá por liberación de histamina. Por lo general lo anterior no surge si se conserva la velocidad de goteo a menos de 45 mg/kg. por hora.

La desferrioxamina se administra por vía intramuscular, aunque estudios en individuos con sobrecarga crónica de hierro indican que la aplicación endovenosa permite mayor captación de hierro que la administración intramuscular.

Aún más, la inyección intramuscular producirá un nivel más alto y con ello aumentaría la posibilidad de hipotensión. Es imprescindible la hidratación adecuada antes de aplicar desferrioxamina por vía intramuscular. Una dosis recomendada para tal vía es 90mg/kg, incluso hasta 1g cada 8 horas.

No se tienen datos de seres humanos que sustenten la recomendación de que la dosis total de desferrioxamina no exceda de 6g en el tratamiento de la intoxicación aguda por hierro. De hecho, se han

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

administrado dosis mucho mayores sin complicaciones.

La prescripción de esta sustancia a pacientes con insuficiencia renal crónica, sobrecarga crónica de hierro o ambas características han producido neurotoxicidad consistente en déficit auditivo, disminución de la agudeza visual y cambios de la visión cromática. No se han informado de estos signos después de la administración a breve plazo de desferrioxamina a pacientes con intoxicación aguda por hierro.

Este medicamento disminuye el índice de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal en perros, además de que informes de casos hacen pensar en insuficiencia renal inducida por la desferrioxamina.

El goteo lento de ésta durante varios días se ha relacionado con neumonitis y síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva de adultos de evolución rápida y consecuencias mortales. También en este caso, este no se notifica con el tratamiento breve (12-24 h) de la intoxicación aguda con mexilato con desferrioxamina.

El lavado gástrico con mexilato de desferrioxamina se desaconseja, dado que se requerirían dosis muy altas para adsorber el hierro ingerido que todavía no se absorbe. Por fortuna, gran parte del hierro no se ha absorbido después de la sobredosis, razón por la que se pueden administrar dosis relativamente bajas de desferrioxamina por vía parenteral.

A fin de utilizar con prudencia la desferrioxamina, hay que conocer las limitaciones del uso de las concentraciones de hierro en suero, como base para el tratamiento. Dichas concentraciones suelen alcanzar el punto

máximo entre las 2 y las 6h después de ingestión del mineral. Muchos individuos tienen cifras normales para el momento en que fallecen por intoxicación de hierro, porque el mineral libre que salió de la sangre para pasar a los tejidos causó la toxicidad sistémica.

La desferrioxamina elimina el metal libre del plasma, pero una razón importante para administrarla es eliminarlos de los tejidos.

Por todo lo señalado, la concentración sérica de hierro menor que la de TIBC no significa que la desferrioxamina carezca de utilidad. Medir una sola vez los valores de hierro quizá no refleje las cifras previas del mineral ni la tendencia que mostrarán. Supóngase que el médico ha recibido los resultados del laboratorio, los cuales señalan que la concentración de hierro sérico es de 310 ug/100ml y TIBC de 365ug/100ml.

La concentración metálica ha sido mayor que la de TIBC de fecha anterior, con lo cual las concentraciones de hierro sérico posiblemente aumentó en el momento en que se extrajo la sangre, y excedía la TIBC para la fecha en que el clínico recibía los resultados del laboratorio.

Además, en un estudio reciente se comprobó que los métodos habituales de medición de la capacidad total de unión con hierro producen aumento falso de ésta, con concentraciones tóxicas del elemento. Por tal motivo, el médico nunca debe esperar que le llegue el señalamiento de las cifras de hierro sérico o TIBC para decidir si administra desferrioxamina en un individuo con síntomas muy manifiestos.

En estos casos, quizá convenga administrar desferrioxamina,

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

independientemente de la concentración de hierro sérico o capacidad de unión total de hierro.

Los signos clínicos a veces son útiles para prever la toxicidad. Entre los niños que vomitan, 67% tiene concentraciones de hierro sérico mayores de 300 ug/100ml. Entre todos los menores con evacuación diarreica, 75% muestra concentraciones de hierro sérico superiores a 300ug/ml100mg.

Casi todos los pequeños con recuento leucocitario mayor de 15,000 células/mm³ o glicemia superior a 150 mg/100 ml, tienen valores de hierro sérico que exceden de 300ug/100ml. Los niños con intoxicación grave pueden aún tener un número normal de leucocitos y glucemia normal.

La expulsión de orina de color vino rosado, después de inyectar o introducir un goteo endovenoso desferrioxamina, depende de la presencia de ferrioxamina en la orina. El hecho de que no aparezcan tal color es un signo *poco confiable* de la falta de intoxicación notable de hierro y también de que no se necesita desferrioxamina.

Por tanto, hay que prescribir desferrioxamina después de hidratación adecuada en los siguientes casos:

1.- A todo paciente con síntomas moderados o graves (hipotensión, gastroenteritis grave o letargia), aun cuando los valores de hierro sean menores de los TIBC, si los datos todavía no se han obtenido o no son asequibles.

2.- A todo sujeto cuyas cifras de hierro sérico exceden de las de capacidad de unión total del hierro.

3.- A todo paciente con concentraciones de hierro sérico superiores a 350 ug/100ml.

Algunos centros de toxicología recomiendan continuar la administración de desferrioxamina hasta que el paciente no tenga signo alguno de toxicidad sistémica y las cifras de hierro sérico sean normales o menos.

La diálisis y la Hemoperfusión de carbón activado eliminan una parte de la ferrioxamina, además de la desferrioxamina. Se ha recomendado continuar esta última y emprender la diálisis cuando hay insuficiencia renal aguda durante la intoxicación también aguda por hierro. Sin embargo, parecería que aumentar la eliminación urinaria de la ferrioxamina contrarresta la intoxicación por hierro.

Los datos hacen suponer que el mecanismo de acción principal es la combinación de la desferrioxamina, sin importar cuán rápido se excrete ésta en la orina. Aunque tiene sentido continuar con la desferrioxamina cuando hay insuficiencia renal, no se ha definido si la diálisis o hemoperfusión deben emprenderse sólo para aumentar la depuración de ferrioxamina.

Cuando la desferrioxamina se administra a pacientes con insuficiencia renal, la vida media de eliminación se prolonga mucho (con media de 25.6h, en comparación con 1-4h en personas normales), por lo que debe reducirse en igual proporción la velocidad de goteo intravenoso.

**ERRORES EN EL TRATAMIENTO
DE LA INTOXICACION POR
HIERRO**

Los médicos y el personal clínico que

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

tratan intoxicación por hierro a veces cometen algunos errores, que se han resumido en el cuadro. Hay dos que justifican mención especial.

Algunos laboratorios usan técnicas de radioinmunoanálisis para medir los valores de hierro sérico. Estas no miden concentraciones del mineral superiores a las de TIBC. Por tal motivo, si el laboratorio señala que las cifras de hierro sérico están cercanas a las de TIBC, es posible que excedan considerablemente a las de éste.

El método colorimétrico quizá sea el más confiable para medir los valores de hierro sérico después de una sobredosis, salvo que se cuenten con métodos que usan absorción atómica.

El segundo punto importante es que la desferrioxamina interfiere con la

medición de las concentraciones de hierro sérico, incluso por métodos colorimétricos. Una vez administrado dicho fármaco, se observa disminución falsa de los valores mencionados, incluso en 30 a 50% y quizá más; lo anterior es importante cuando los cifras del mineral exceden de las de TIBC.

Así pues, hay que tomar en consideración tal factor cuando se interpreten los resultados de las mediciones del metal en suero. En algunos centros se corrige la presencia de desferrioxamina añadiendo hidrosulfito sódico; sin embargo, tal medida precautoria pocas veces se efectúa en otras instituciones y es la razón principal por la que se recomienda que las mediciones de hierro sérico sean bastante bajas antes de interrumpir la administración de desferrioxamina.

ERRORES EN EL TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION POR HIERRO

Esperar hasta que el laboratorio envíe los resultados de las mediciones de hierro sérico, antes de administrar desferrioxamina en individuos con síntomas moderados o graves.
Interrumpir el uso de desferrioxamina en pacientes con un cuadro muy intenso sólo porque los valores de hierro son menores que la capacidad de unión total de hierro.
Externar a un paciente en la segunda etapa.
Depender sólo de los datos negativos de una radiografía simple de abdomen, normalidad en el número de leucocitos, glucemia normal o los tres elementos juntos, para excluir ingestión significativa del metal.
Utilizar radioinmunoanálisis cuando se mide hierro sérico.
No advertir que la desferrioxamina ocasiona cifras falsamente bajas de hierro sérico en casi todos los métodos de laboratorio.

MERCURIO.

Importante constituyente de drogas durante siglos: diuréticos, antibacterianos, antisépticos, ungüentos cutáneos y laxantes. Han sido reemplazados por terapia más efectiva y específica, son raros los signos de envenenamiento por drogas.

Actualmente el problema de envenenamiento es por la contaminación ambiental.

Las concentraciones de mercurio en aire, suelo y agua a aumentado por el uso de combustibles fósiles que contienen mercurio, uso en la industria y en la agricultura.

Se han producido epidemias de envenenamiento en poblaciones humanas y animales salvajes en muchos países.

Formas químicas y fuentes de mercurio:

Vapor de mercurio (mercurio elemental): Es la más volátil de las formas inorgánicas del metal. Principal exposición es ocupacional.

Sales de mercurio: dos estados de oxidación

1.- Sales mercuriosas monovalentes (cloruro mercurioso “Calomel” fue empleado como diurético y catártico y aún se emplea en algunas cremas cutáneas como antiséptico)

2.- Sales mercúricas bivalentes : la forma más irritante y agudamente tóxica del metal (nitrato mercúrico se uso en la industria de sombreros de fieltro), el cloruro mercúrico se uso como antiséptico, las sales mercúricas aún se emplean mucho en la industria y la descarga industrial en los ríos ha contaminado muchas partes del mundo.

Mercuriales orgánicos

Química y mecanismo de acción:

El mercurio forma fácilmente uniones covalentes con el azufre, y esta propiedad es la que explica casi todas las propiedades biológicas del metal.

Cuando el azufre se encuentra como grupo sulfhidrilo, el mercurio bivalente

MERCURIO (Hidrargirismo)

Aristóteles ----- Enfermedades de la piel.

Paracelso ----- Diurético.

Teofastro ----- 300 años antes de Cristo, primera amalgama.

Discórides ----- “ Hidro - argiros ” (Plata líquida)

Ampliamente usado como diurético, antiséptico, antibacteriano y ungüento.

Contaminación ambiental y exposición laboral continúa siendo un problema actual.

Tóxico industrial y laboral hasta 1878, hasta lograr congelación.

1972 brote de Iraq – Década del 40 Minamata.

PROPIEDADES FISICO QUIMICAS.

Metal blanco plateado, líquido, volátil a temperatura ambiente.

Congela a T° de -38 °C.

Emite vapores a T° ambiente, 18° vapores espontáneos , 24° atmósfera contiene 360 veces la concentración máxima permisible.

Formas químicas:

Inorgánico :

mercurio elemental (vapores)

sales mercurioso y mercúrico (cloruro, nitrato, fulminato, óxido de mercurio).

Orgánico :

metil y etil mercurio

fenil mercurio y derivados

FUENTES

Naturaleza en forma de sulfuro (HgS) 85 % como mineral del cinabrio.

Corteza terrestre como Geodas de mercurio líquido (almaden)

USOS.

Mercurio metálico y compuestos inorgánicos:

Extracción de plata y oro.

Fabricación de amalgamas.

Fabricación y reparación de instrumentos de medida.

Industria eléctrica: lámparas incandescentes, tubos de vapor de mercurio, tubos de rayos X, interruptores y baterías (pilas).

Catalizador en producción de cloro - álcalis.

Laboratorios de investigación.

Curtido y tratamiento de pieles.

Taxidermia.

Fotografía.

Catalizador de materias plásticas (cloruro), fijación de exámenes anatomopatológicos.

Ioduro de mercurio como antiséptico externo.

Nitrato de mercurio en industria de sombreros de fieltro.

Compuestos orgánicos:

Catalizador de la industria química.

Agricultura como cura semillas, insecticidas, fungicida.

Industria de papel.

Preservados de madera y corcho.

TOXICOCINETICA.

Mercurio elemental :

Ingestión única no tóxica, absorbe poco por el TGI (0.01 %).

Inhalación de vapores de mercurio es principal vía de entrada, 80 % se absorbe a nivel alveolar.

En sangre y tejidos se oxida rápidamente para formar iones mercurio y se fija las proteínas, deposita en riñón y encéfalo, atraviesa la placenta y afecta al feto.

Compuestos inorgánicos :

Sales, mercurioso (Hg +) mercúrico (Hg ++).

Principal vía el pulmón y TGI.

Compuestos mercuriosos casi no son solubles en agua, convertidos en iones mercúricos en lumen del TGI con elevada absorción.

Deposita en Riñón , hígado, sangre, cerebro. 85 % en riñón 1 semana después. T $\frac{1}{2}$ 70 días.

D L = 0.2 - 1 gr

Absorción por piel es débil pero posible.

Compuestos orgánicos :

Aril, alquil, alcoxilalquil (etilo o metilo) peces y semillas.

Absorción digestiva del 90 % .

Aril mercurio contiene iones mercúricos.

Inhalatorio riesgo laboral, elevada volatilidad.

Atraviesa fácilmente la piel por liposolubilidad , penetra BHE y placenta con mayores efectos neurológicos y teratogénicos .

Deposita en cerebro, hígado y riñón. T $\frac{1}{2}$ 120 d.

Excreción heces, urinaria, saliva, bilis.

DL = 1 - 2 gr

MECANISMO DE ACCION.

Afinidad por grupos sulfidrilos generando inhibición de una amplia variedad de enzimas, coenzimas y mecanismos de transporte proteicos.

CUADRO CLINICO.

Mercurio elemental :

Aguda : (vapores) debilidad, escalofrío, sabor metálico, nausea, vómitos, diarrea, tos y sensación de opresión torácica.

Neumonitis intersticial y fibrosis . Eczema alérgico de contacto

Crónico: Gingivitis y estomatitis .

Signos neurológicos : Temblor de dedos, párpados, labios y lengua

Eretismo Mercurial: Trastorno del carácter, irritabilidad, perdida de memoria , timidez y disminución del apetito.

Neuropatía sensitiva motora : Triada característica

Compuestos inorgánicos :

Lesiones cáusticas y quemaduras, ingestas agudas importante falla renal.

Crónicos: Gingivitis , dermatitis, temblor, síntomas neuropsiquiátricos, síndrome nefrótico.

Enfermedad rosa o acrodinia ; Eritema de extremidades, tórax , cara, (niños) reacción alérgica

Compuestos orgánicos : Mercurio metálico se convierte en Hg orgánico (metil o etil) captado por fitoplacton lo

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

consume el zooplacton y finalmente el Hombre.

Enfermedad de Minamata: Sordera, ataxia, deformidades y focomelia y Alteraciones sensoriales.

Metil Hg , atraviesa BHE , feto acumula hasta 30 veces mas que la mujer. Retardo mental y alteraciones neuromusculares

Al contacto cutáneo hay lesiones químicas y vesiculación .

DIAGNOSTICO

Detección en fluidos biológicos por Espectrofotometría de absorción atómica.

Niveles en sangre 35 mcg / L y 50 mcg / L en orina han sido asociados con sintomatología específica

TRATAMIENTO

Agudo:

1) Vapores de mercurio elemental

Cese de la exposición .

Monitoreo respiratorio.

Valorar concentraciones en sangre y orina para tratamiento Quelante

2) Sales inorgánicas :

Agudo:

Lavado gástrico con agua albuminosa

Niveles dosificados para tratamiento Quelante (BAL)

Higiene de las lesiones

Consulta con ORL y endoscopia

Crónicos:

BAL 3-5 mg/kg/dosis//4h, durante 2 días por vía intramuscular, luego cada 6 horas, por 2 días y finalmente a intervalos de 12 horas durante 7 días. (contraindicado en los casos de metilmercurio ya que exacerba los síntomas del SNC)

EDTA CaNa₂

N-Acetyl - d-Penicilamina 100 mg/kg./día, hasta un máximo de 1 gr, en cuatro dosis divididas por espacio de tres a diez días.

DMSA ácido dimercapto succínico

DMPS 2-3 dimercapto Propano Sulfonato Na.

CADMIO

El cadmio es encontrado en minas mezclado muchas veces con plomo o zinc. La forma metálica es usado en electroplateado debido a sus propiedades anticorrosivas, las sales metálicas son usadas como estabilizadores y pigmentos en los plásticos.

El cadmio permite ser usado en soldaduras y muy frecuentemente se usa en baterías de níquel y cadmio. La soldadura de cadmio en pipas de agua y en recipientes de alimentos son fuentes importantes de contaminación

de agua y alimentos sobre todo alimentos ácidos.

Mecanismo de Toxicidad

El cadmio inhalado es al menos 60 veces más tóxico que el cadmio ingerido. Los humos y polvo pueden causar neumonitis química retardada y resultar en edema pulmonar y hemorragia pulmonar. El cadmio ingerido causa irritación gastrointestinal. Una vez absorbido el cadmio se une a metalotioneinas y es filtrado por el riñón, lo que puede provocar insuficiencia renal.

Dosis Tóxica

1- Inhalación: el valor límite permitido en un ambiente de trabajo durante 8 horas diarias por cinco días para exposición en el aire de humos y polvos es de 0.05 mg/m^3 . El valor máximo para humos es de 0.05 mg/m^3 . La exposición a 5 mg/m^3 por ocho horas puede ser letal.

2- Ingestión: las sales de cadmio en solución más de 15 mg/L puede inducir vómito. La dosis oral letal va de 350 a 8900 mg.

Manifestaciones Clínicas

En inhalación aguda puede causar tos, debilidad, cefalea, y fiebre. Si es severa produce neumonitis química y edema pulmonar no cardiogénico dentro de 12-24 horas de exposición.

Después de ingestión oral aguda de sales de cadmio hay presencia de náuseas, vómito, calambres abdominales, diarrea y algunas veces sangrado dentro de pocos minutos después de exposición. La muerte después de la ingestión ocurre por shock o falla renal aguda.

Diagnóstico

Esta basado en la historia de exposición y la presencia de alteraciones respiratorias después de la inhalación o gastroenteritis después de la ingestión.

Los niveles en sangre de cadmio pueden confirmar la exposición, muy poco cadmio es excretado en orina, por lo que este tipo de determinaciones no son útiles. La medición de microproteinuria (beta globulina, microglobulina unida a retinol, albúmina y metalotioneina) son utilizados el efecto tóxico del cadmio en el riñón.

Otros exámenes útiles son el conteo de glóbulos blancos, electrolitos, urea, creatinina, gases arteriales y radiografía de tórax.

Tratamiento

Medidas de Soporte

Se debe garantizar una vía aérea permeable y una adecuada hemodinamia. Se debe monitorizar los gases sanguíneos y obtener una radiografía de tórax. Se debe observar por al menos 6-8 horas y tratar el edema pulmonar si se presenta. Después de una exposición severa es necesario observar por dos días ya que el edema pulmonar puede presentarse tardíamente.

Si el cadmio fue ingerido se debe tratar la pérdida de líquidos causado por la gastroenteritis con líquidos cristaloides.

Antídoto

No hay evidencia que agentes quelantes como BAL, EDTA o penicilamina sean efectivos.

Descontaminación

Por inhalación se debe remover a la víctima del área afectada y dar oxígeno suplementario.

Por ingestión se puede realizar aspiración del contenido gástrico, no se recomienda inducir el vómito debido al efecto irritativo del cadmio. Se puede administrar carbón activado, aunque su efectividad es incierta. No se debe dar catárticos si el paciente tiene diarrea.

Las medidas de eliminación como diálisis, hemoperfusión o carbón activado en dosis repetidas son de poca utilidad.

HIDROCARBUROS

Los hidrocarburos o destilados del petróleo son ampliamente usados en la industria química, agroquímicos, plásticos y en la industria del petróleo como solventes, desgrasantes, fuels y plaguicidas. Su definición se refiere a que son químicos que tienen hidrogeno y carbono en su estructura esencialmente son compuestos orgánicos. Hay muchas categorías de hidrocarburos las que incluyen:

Hidrocarburos alifáticos (estructura de carbón saturada)
Compuestos ali cíclicos (estructura anillo)
Aromáticos (conteniendo uno o mas anillos benceno)
Halogenados conteniendo cloro, bromo o átomos de flúor.
Alcoholes y glicoles
Éteres, cetonas, ácidos carboxílicos.

Mecanismo de toxicidad

La toxicidad de hidrocarburos puede ser causada por injuria pulmonar directa dada por la aspiración pulmonar o intoxicación sistémica después de ingestión, inhalación o absorción por la piel. Muchos hidrocarburos son irritantes para los ojos y la piel.

La aspiración pulmonar es mayor para aquellos productos con baja viscosidad (petróleo, nafta y polish)
Por ingestión

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

Los hidrocarburos alifáticos y los destilados simples del petróleo tales como kerosén, polish y gasolina son pobremente absorbidos del tracto gastrointestinal y no poseen un riesgo de toxicidad sistémica después de ingestión a menos que no sean aspirados.

En contraste muchos hidrocarburos aromáticos y halogenados, alcoholes, éteres y cetonas y otros hidrocarburos complejos o sustituidos son capaces de causar serio toxicidad sistémica, tales como coma, convulsiones y arritmias cardíacas.

Por inhalación de algunos vapores de hidrocarburos en espacios cerrados puede causar intoxicación como resultado de absorción sistémica o por desplazamiento del oxígeno de la atmósfera.

Dosis Toxica

La dosis toxica de altamente variable depende del agente envuelto y si el producto fue ingerido, inhalado o aspirado.

Unos pocos mililitros puede causar neumonitis química.

La ingestión de tan poco como 10-20 ml de algunas toxinas sistémicas tales como alcanfor o tetracloruro de carbono puede causar intoxicación severa.

Manifestaciones Clínica

Si ha ocurrido aspiración pulmonar hay un inicio brusco de tos, jadeo y cansancio. Esto puede progresar dentro de unas pocas horas a taquipnea, wheezing y neumonitis química. La muerte puede deberse a infecciones sobre agregadas y otras complicaciones respiratorias.

Por ingestión ocurre náusea y vómito, ocasionalmente con gastroenteritis hemorrágica, algunos compuestos pueden ser absorbidos y producir toxicidad sistémica.

La toxicidad sistémica causada por ingestiones de un hidrocarburo tóxicos o por inhalación de vapor, es muy variable dependiendo del compuesto pero usualmente incluye confusión, ataxia, letargia y cefalea. Con exposición significativa síncope, coma y paro respiratorio puede ocurrir.

Las arritmias cardíacas ocurren por sensibilización miocárdica, esto se ve principalmente con compuestos clorinados y fluorinados y derivados aromáticos. Con muchos agentes daño renal y hepático se reportan.

Por contacto de la piel y ojos: puede causar irritación local, quemaduras e injuria corneal. Exposición crónica causa dermatitis defoliante resultando de la remoción de aceites de la piel. Algunos agentes son absorbidos a través de la piel.

Diagnostico

Neumonitis por aspiración esta basado en una historia de exposición y la presencia de síntomas respiratorios tales como tos,. Si los síntomas no se presentan dentro de 4-6 horas de exposición, es poco probable que la neumonitis química puede ocurrir. La radiografía de tórax y la oximetría puede ayudar en el diagnostico.

La intoxicación sistémica esta basado en una historia de ingestión o inhalación, acompañado por las manifestaciones clínicas sistémicas apropiadas.

Exámenes de laboratorio: gases arteriales, radiografía de tórax, electrolito, glucosa, urea, creatinina, transaminasas hepáticas, monitoreo cardíaco.

Tratamiento

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

Proveer cuidados base de soporte para todos los pacientes sintomáticos. Mantener la vía aérea permeable y dar asistencia ventilatoria si es necesario. Administrar oxígeno suplementario. Monitorear los gases arteriales, oximetría, realizar radiografía de tórax y EKG y admitir a los pacientes sintomáticos a unidad de cuidados intensivos. Usar epinefrina y otras aminas simpaticomiméticas con precaución en pacientes con intoxicación por hidrocarburos, debido a que pueden inducirse arritmias.

El paciente que permanece asintomático después de 4-6 horas de observación puede ser dado de alta, por lo contrario si el paciente está tosiendo de hecho se presenta aspiración pulmonar, debe administrarse oxígeno, tratar el bronco espasmo si se presenta, tratar la hipoxia y la neumonía. No usar esteroides o antibióticos profilácticos.

En la gran mayoría de intoxicaciones en niños, menos de 5-10 ml son swallowed y la toxicidad sistémica es rara. El manejo es principalmente de soporte.

Drogas específicas y Antídoto

No hay antídoto específico para la intoxicación por hidrocarburos, los esteroides no han probado ser de utilidad. Algunas drogas específicas son útiles para la toxicidad sistémica de algunos hidrocarburos como la acetilcisteína para el caso de intoxicación por tetracloruro de carbono y el azul de metileno para los formadores de metahemoglobinemia.

Descontaminación

Si es por inhalación: mover a la víctima de la fuente, a un lugar ventilado y administrar oxígeno.

Si hubo contacto con piel y ojos: se debe remover ropa contaminada y lavar piel expuesta con agua y jabón. Irrigar ojos con abundante agua o solución salina y examinar con fluoresceína para investigar daño corneal.

Por ingestión: no inducir el vómito porque puede presentarse coma y convulsiones y hay riesgo de bronco aspiración pulmonar.

Fisiopatología

Neumonitis por hidrocarburos

El pulmón es el órgano primario afectado en la ingestión de destilados del petróleo, donde la toxicidad ocurre por aspiración más que por llegada hematógena. Pequeñas cantidades de destilados de petróleo intratraqueal produce toxicidad pulmonar, mientras que grandes cantidades ingeridas produce síntomas en el Sistema Nervioso Central.

Patología pulmonar

Los hidrocarburos aspirados inhiben el surfactante, llevando a una inestabilidad alveolar, cierre temprano de vía aérea distal, alterando la relación ventilación perfusión y subsecuentemente hipoxemia. Aunque la pérdida de surfactante causa los cambios fisiológicos iniciales, el daño directo a los capilares produce los hallazgos patológicos encontrados en la neumonitis química y la bronconeumonitis hemorrágica que lleva a edema pulmonar. La cianosis inicial se produce por el reemplazo de oxígeno por hidrocarburos vaporizados. La hipoxemia posterior ocurre por la pérdida del surfactante e injuria alveolar directa. El bronco espasmo puede contribuir a la alteración ventilación / perfusión.

Los cambios histopatológicos del pulmón incluyen inflamación intersticial, atelestacias, hiperemia, trombosis vascular, necrosis bronquial y bronquiolar, hemorragia intraalveolar, edema y exudado polimorfonuclear.

Neumonía Lipoidea

Los destilados del petróleo de alta viscosidad producen una neumonitis lipoidea que es más localizada y menos

inflamatoria que la producida por destilados de baja viscosidad como el kerosén y el aceite mineral.

Inhalación

La inhalación voluntaria de destilados de petróleo no causa neumonitis química a pesar de la concentración alveolar y la duración de la exposición. Las anormalidades neurológicas asociadas a la inhalación son cambios en el comportamiento y desórdenes en el movimiento (tremor, corea, ataxia y caminar arrastrándose) así como signos piramidales y convulsiones. Una encefalopatía orgánica por plomo ha sido descrita y se presenta con náusea, vómito, excitación, irritabilidad, alucinaciones, desorientación y estado de conciencia alterado.

Sistema Nervioso Central

Aspiración induce hipoxia causando depresión del sistema nervioso central en ingestiones de destilados del petróleo que no contienen hidrocarburos aromáticos. La pobre absorción intestinal limita la toxicidad al sistema nervioso central.

Manifestaciones Clínicas

Muchos de los destilados del petróleo de baja viscosidad, producen similares efectos clínicos. Los síntomas de distress respiratorio aparecen dentro de los treinta minutos de exposición, respiración rápida, tos y choking son presuntivos de aspiración, aunque síntomas transitorios puede ocurrir por la volatilización de destilados de petróleo.

La tos prolongada usualmente indica aspiración, signos y síntomas pueden progresar en las primeras 24 horas, pero generalmente resuelve para el tercer día. La muerte ocurre dentro de las primeras 24 horas. Los signos van desde tos, disnea hasta retracción y cianosis.

Se puede clasificar el cuadro clínico en:

Leve: tos, taquipnea, irritabilidad, roncocal, drowsiness.

Moderado: letargia, flacidez y bronco espasmo.

Severa: taquipnea con respiración ruidosa, cianosis, coma y convulsiones.

Fiebre moderada (38-39 °C) frecuentemente esta presente y no se correlaciona con los síntomas clínicos.

Sistema Nervioso Central

Los síntomas de sistema nervioso central resultan de grandes ingestiones, aditivos tóxicos y de la hipoxia inducida por aspiración. El coma no es muy común (menos del 3%) de los hospitalizados y las convulsiones se presentan en menos del 1%. Las aspiraciones pulmonares severas son las que se acompañan con depresión del sensorio y letargia(91%).

Tracto gastrointestinal

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes pero inusualmente menores, y se presentan después de grandes ingestiones. Se presenta irritación local de la boca y faringe, la diarrea, hematemesis y melena son raras. Los síntomas digestivos son más frecuentes posterior a la ingesta de polish que en la ingestión de otros destilados del petróleo.

Sistema Cardiovascular

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

La afectación miocárdica es rara después de ingestiones, las muertes súbitas que se reportan son secundarias a disritmias que ocurren durante el abuso de solventes como resultado de la sensibilización del miocardio a catecolaminas endógenas.

Disfunción Orgánica

Cambios en hígado, riñón y bazo son poco comunes en ingestiones agudas y usualmente son reversibles.

Laboratorio

Anormalidades en la radiografía de tórax aparecen dentro de los 30 minutos, pero puede desarrollarse 12 horas después de la exposición. Arriba del 70-75% de pacientes hospitalizados por aspiración de hidrocarburos tienen anomalías en los rayos X. Muchos cambios alcanzan un máximo de 72 horas después de la exposición y se mejoran varios días después.

Los gases arteriales reflejan hipoxemia resultado de alteración en la relación ventilación / perfusión más que de hipo ventilación alveolar. Después de exposición a anilina o nitrobenceno se puede observar metahemoglobinemia.

Se puede observar leucocitosis durante las primeras 24 horas. Hemólisis intravascular, falla renal aguda, aminotransferasa elevada y coagulopatía de consumo se desarrolla raramente después de aspiración de gasolina. El examen de orina es normal y no hay disfunción renal.

Tratamiento

Los pacientes deben ser evaluados en busca de signos respiratorios como cianosis, taquipnea, retracciones intercostales y debe darse oxígeno. Los pacientes con volumen tidal inadecuado o alteración en gases arteriales ($PO_2 < 50$ mm Hg o $P_{CO_2} > 50$ mm Hg) debe ser intubado, un monitoreo cardíaco continuo debe ser establecido para la vigilancia de las arritmias. En la radiografía de tórax se debe buscar neumotórax.

Una presión positiva continua o una presión positiva al final de la expiración es necesario para tratar casos severos y mantener una adecuada ventilación. La epinefrina no está recomendada para tratar el bronco espasmo debido a la sensibilización miocárdica a las catecolaminas. Los broncodilatadores cardiosselectivos inhalados son los preferidos con aminofilina como segunda elección.

Descontaminación

La descontaminación gastrointestinal no está recomendada debido al riesgo de bronco aspiración. Toda la ropa contaminada debe ser removida y las áreas de piel contaminada lavadas con agua y jabón.

El jarabe de ipecacuana no está indicado, el lavado está indicado en pacientes que ameritan descontaminación, debe colocarse un tubo endotraqueal antes del lavado.

El carbón activado no se enlaza a derivados del petróleo.

Antídoto

No existe antídoto

Tratamiento de soporte

No se ha observado mejoría en estudios realizados.

Antibióticos los datos actuales no soportan el uso de antibióticos profilácticos, y estos deben ser reservados cuando exista una neumonía bacteriana.

Criterios de hospitalización

Una radiografía de tórax debe ser obtenida en todos los pacientes clínicamente sospechosos de aspiración pulmonar y en ausencia de síntomas. Admitir a los siguientes pacientes:

- 1- Niños sintomáticos con radiografía de tórax anormal.
- 2- Pacientes con intento suicidio o ingestión masiva.
- 3- Paciente hipóxico u obnubilado a pesar de rayos X normal.
- 4- Pacientes con radiografía de tórax anormal.

Admitir a los siguientes pacientes después de un período de observación de por lo menos 6 horas:

- 1- niños asintomáticos con leve alteraciones en la radiografía de tórax que iniciaron síntomas en el período de observación.
- 2- Pacientes asintomáticos que desarrollaron síntomas por los aditivos tóxicos. (ej, alcanfor, hidrocarburos halogenados).
- 3- Pacientes con leve sintomatología que tienen una radiografía de tórax normal pero que su sintomatología no mejora.
- 4- Todos los pacientes para cuyo seguimiento no puede ser obviado.

Dar de alta a los siguientes pacientes:

- 1- niños asintomáticos con radiografía normal.
- 2- Niños asintomáticos con leve alteración en radiografía de tórax que no desarrolla sintomatología en el período de observación.

Cloro y sus componentes

El cloro fue el primero de los halógenos que se aisló, y la sal común ha sido conocida desde el inicio de los tiempos. Elementos esenciales para toda las formas de vida conocidas, en sus diversas combinaciones o en forma de cloro clemente, encuentra aplicaciones en muchos campos industriales y como producto domestico. Es el químico pesado más antiguo, obtenido por el celebre proceso Leblanc cuyo consumo actual se estima en decenas de millones de toneladas anuales. La extensión de su uso unida a la extraordinaria agresividad química de algunos de sus compuestos, le otorga una inigualable importancia toxicología. Produce intoxicaciones en el campo laboral, accidentes en el hogar (inhalaciones de cloro de piscinas, etc), catastrofes e incendio, etc.

Características físico químicas:

El cloro (CL; n.a. 17; p.a. 35 453; val 1 a 7)

Es un gas de color verdoso y olor sofocante. Muy reactivo, se encuentra en la naturaleza, sobre todo, en forma de NaCl en el agua del mar y de los lagos salados, y como depositos solidos por evaporacion de los mismos. Menos abundante que el fluor, hace el numero veinte en orden de riqueza en la naturaleza sobre todo, en forma de NaCl en el agua del mar y de los lagos salados, y como depósitos sólidos por evaporación de los mismos. Menos abundante que el fluor, hace el numero veinte en orden de riqueza en la corteza terrestres, con una concentración media de 136 ppm. La obtención industrial se hace por electrolisis de salmueras, siendo coproducto en la elaboración de sosa y potasa cáustica, sodio y nitrato potásico. Se comercializa licuado en balas metálicas, que en caso de calentamiento (incendios, etc) explotan liberando el gas. Por su reactividad se combina con todos los elementos, a excepción de los gases nobles. Reacciona explosivamente con el hidrógeno dando ácido clorhídrico. Los metales en polvo fino arden en una atmósfera de Cl₂, generando cloruros. Menos saludable en agua que otros halógenos, se disuelve produciendo ácido hipocloroso. Sus óxidos son potentes oxidantes, y en consecuencia irritantes.

PRINCIPALES USOS Y FUENTES DE CONTAMINACION:

I) Inorgánica:

a- Cloro elemental (Cl₂) se obtiene mediante procesos electrolíticos y se transporta licuado en contenedores metálicos de tamaños que oscilan entre 70kg a 1100 toneladas. Tanto su producción como transporte son motivo de exposiciones accidentales. Entre sus principales usos hemos de distinguir los siguientes: a) cloración y oxiclación de hidrocarburos clorados utilizando cloruro de cobre como catalizador, lo que supone cerca de 79% del consumo de Cl₂, b) lejías y bloqueadores para papel, pulpa, textiles, desinfección de aguas (de bebida, piscinas, etc) y desinfección de residuos, (20%) y c) compuestos inorgánicos de los que sobresalen: HCl, Cl₂O, HClO, NaClO₃, isocianurato clorados, AlCl₃, SiCl₄, SnCl₄, BiCl₃

Todo proceso de manejo del cloro es peligroso para el hombre. Tiene múltiples aplicaciones y cuando se almacena junto a sustancias inflamables (pulpa de palpe hidrocarburos, etc.), puede ocasionar gravísimos accidentes tóxicos al explotar los contenedores. Su utilización como gas para cloración de aguas, elaboración de polvo blanqueador, etc, da lugar con facilidad a escapes de Cl₂ bien por averías en los conductos, exceso de gas en relación al resto de reactivos, lo que supone un riesgo constante en este tipo de procesos. Los productos químicos con índices de cloro elevados son , también, causa de exposiciones accidentales. Los vapores de clor son pesados, poco móviles, y cuando se liberan permanecen en forma de nubes, pudiendo haber zonas con concentración muy alta, próximas a otras con niveles bajos. Dicho efecto, que comparte con los demás vapores halógenos ha dado lugar a su empleo como gas de guerra, con el nombre de bertolita. El cloro elemental diatómico liberado en las capas superiores de la atmósfera sufre fotólisis por la reactivación ultravioleta, destruyendo catalíticamente la capa de ozono (véase óxidos).

b) Acido clorhídrico (HCl o ácido muriático) Es un gas de olor sofocante y vapores más pesados que el aire (d= 1,268 a 1,639, que se comercializa disuelto en agua al 30% o en forma de gas, y del que la fabricación anual supera los 5 millones de toneladas. Se produce por reacción del ClNa con

a) SO₄H₂ (proceso Leblanc), o b) SO₂, aire y agua (proceso Hargreaves), quemando Cl₂ y H₂, o como subproducto de la cloración de hidrocarburo. Dentro de sus usos podemos destacar: a) la oxihidrocloración para la síntesis de cloruro de vinilo, disolventes clorados y procesamiento de Mg, b) fabricación de cloruro amónico (NH₄Cl) y cloruros metálicos, c) síntesis de ClO₂, d) producción de óxidos metálicos, como el Al₂O₃ y el TiO₂, extracción de Mg de salmueras, extracción y tratamiento metalúrgico de Ge, Sn, V, Mn, Ta, W y Ra, e) el decapado de metales, en especial del acero, origina con facilidad la exposición de sus vapores, y f) otros, como pueden ser la fabricación de colorantes, fenol y plásticos, procesamiento de glucosa y alimentos, acidificación, etc. Los vapores de HCl tienen las

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

mismas características que los de Cl_2 . El HCl es un ácido fuerte, que ocasiona graves lesiones.

c) Cloruros: Se estudian con los respectivos elementos.

d) Óxidos: Los óxidos del cloro son inestables fuertes oxidantes y en consecuencia irritantes y tóxicos. Solubles en agua, dan el correspondiente ácido, del que se pueden considerar anhídridos. El Cl_2O es un gas de color castaño amarillento y se manufactura en volúmenes masivos por reacción del HgO y Cl_2 , para la producción de hipoclorito de calcio, otros hipocloritos, cloroisocianuratos y disolventes clorados. Muy soluble en agua, es el anhídrido del ácido hipocloroso, que genera en disolución acuosa. El ClO_2 es un gas amarillento que se produce en grandes cantidades (más de 105 toneladas anuales en USA) para el blanqueamiento de la pulpa de madera y para el tratamiento de aguas, líquido y como gas concentrado es explosivo. La producción industrial es por reacción de clorito sódico y cloro gaseoso. La disolución en el agua es exotérmica, produciendo, lentamente en oscuridad (p. Ej interior del árbol respiratorio) y con rapidez en presencia de la luz, una mezcla de ácido hipocloroso y clorhídrico. El monóxido y sobre todo el dióxido, son patentísimos oxidantes de la materia orgánica. El dióxido liberado a la atmósfera como consecuencia de la degradación de clorofluorocarbonos o hidrocarburos clorados, experimenta procesos de descomposición fotoquímica y térmica, con escisión homolítica del puente Cl-O y aparición del radical ClO , responsable de la degradación de la capa de ozono.

e) Oxócidos y sus sales: Los hipocloritos potentes que reaccionan mas comunes y potentes, que reaccionan con moléculas orgánicas e inorgánicas transfiriendo un átomo de oxígeno. En contacto con grupo amino producen cloraminas, responsables del clásico olor a "Cloro" de las aguas tratadas con hipoclorito. Un elevado porcentaje de los hipocloritos se emplea en líquidos blanqueadores (o lejías) y desinfección de aguas. Las lejías domésticas tienen un 5% de cloro disponible, mientras que las lejías de lavanderías y hospitales alcanzan el 10%. El fosfato trisódico clorado ($\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 11\text{H}_2\text{O}$) 4 NaOCl con un 3.5-4.5% de cloro disponible, es un polvo cristalino utilizado como lejía en polvo para lavadoras y lavavajillas, y polvo abrillantador de metales. El polvo blanqueador, mezcla a partes iguales de cloruro de calcio e hipoclorito de calcio, equivale a 85g/L de Cl_2 y se aprovecha para el tratamiento de la pulpa de papel y celulosa. El hipoclorito de calcio rinde un 70% de cloro disponible, y por ello es útil en la cloración de piscinas. El hipoclorito de litio (LiOCl) (40% "Cl"), del que sólo en USA se fabrican más de 4500 toneladas anuales, se usa para la cloración de aguas duras. El hipoclorito de sodio (NaOCl) con una producción mundial superior a 300,000 toneladas anuales, es la base de las lejías domésticas y de lavandería, desinfección de aguas, producción de hidracina (N_2H_2), etc. El ácido cloroso (ClO_2H) es un oxidante fuerte, que se genera en disoluciones acuosas de dióxido de cloro, y por la disociación en agua del clorito de sodio (NaClO_2). Este último, se utiliza para la desinfección de aguas, blanqueado de fibras, y como oxidante para eliminar los óxidos nitrosos que contaminan los gases industriales. En Europa Occidental el consumo rebasa los 20,000 toneladas. Quizá, en los próximos años aumente su importancia, pues oxida y elimina aldehídos, mercaptanos, tioéteres, H_2S y HCN de los gases industriales. El ácido clórico (HClO_3) es relativamente estable en agua fría, pero la temperatura corporal (33-37.0°C) se disocia en Cl_2 y ClO_2 . Todos los cloratos son oxidantes potentes. El clorato sódico (NaClO_3) obtenido por electrólisis de salmueras (más de 1,000.000 de toneladas anuales) encuentra utilidad para la conversión en ClO_2 sobre la pulpa de papel, y para la síntesis de otros clorados y percloratos. El clorato potásico (KClO_3) tiene las mismas aplicaciones que el sódico y además es el oxidante de la cabeza en las cerillas de seguridad (vease azufre). Una cerilla de madera de cabeza grande puede contener hasta 300 mg. Los cloratos todavía forman parte de la composición de algunas fórmulas para gargarismos y enjuagues bucales, lo que puede ocasionar graves accidentes tóxicos más comunes en niños. Todos los sólidos actúan como irritantes de contacto.

Fosgeno (Cl_2CO). Es un gas incoloro más pesado que el aire ($d = 1,432$) y de olor sofocante. Poco soluble en agua se hidroliza lentamente dando ácido hipocloroso y clorhídrico. Junto con el isocianato de metilo, fue responsable de la intoxicación masiva de Bophal (1984) en la que murieron más de 3300 personas. So usos remarcables la acción clorante, la síntesis de compuestos inorgánicos (cloruros metálicos, etc) plásticos (isocianatos) resinas, colorantes, gas de guerra, etc. También se produce la descomposición térmica de plásticos e hidrocarburos clorados. En la industria se sintetiza a partir de monóxido de carbono y Cl_2 . Solo en USA la producción anual de este compuesto con fines comerciales supera (fabricación de tiolcarbamatos, etc) las 80 toneladas.

g) Interhalógenos: Se estudian junto con el flúor.

II. ORGANICOS:

- a) Hidrocarburos clorados. Se estudian junto con los hidrocarburos halogenados. Aunque muchos no son inflamables, por descomposición térmica elimina fosgeno, HCl, Cl_2 , etc. Una gran cantidad de plásticos (PVC, etc) también sufre el mismo proceso. En caso de incendios o ataque químico, estos materiales pueden ser responsables de intoxicaciones por cloro y sus derivados gaseosos.
- b) Otros: Los numerosos compuestos orgánicos clorados son objeto de estudio en diferentes apartados de este libro. Muchos de ellos, como lo cloroacetona y la cloracetofenona, son irritantes respiratorios. Por el contrario, otros compuestos orgánicos clorados tienen gran estabilidad química, por lo que encuentran variadas aplicaciones, incluso como fármacos.

TOXICIDAD:

Facultad de Medicina de Managua.

Especialidad de Toxicología Clínica

Toxocinética: La absorción de derivados inorgánicos de cloro es irrelevante, con la excepción de los cloratos. Estos aunque son irritantes, y por tanto eméticos, se absorben bien por el tubo digestivo, y pueden producir acciones sistémicas. El anión clorato es estable en el interior del organismo, y permanece en el compartimento extracelular, eliminándose inmodificado, en una gran proporción, por la orina. Los inorgánicos del cloro, cáusticos o irritantes, son absorbibles por vía oral en solución muy diluidas. Sin embargo, su acción tóxica más común se manifiesta a nivel en la zona de aplicación.

TOXODINAMIA:

Lesiones en el aparato respiratorio y mucosas. Según se ha expuesto, los compuestos gaseosos del cloro, o que tienen tensiones de vapor elevadas, pueden ser divididos en dos grupos. En el primero, cuyos principales representantes son el Cl_2 y el fosgeno, el mecanismo lesivo requiere la disolución de la molécula en el agua que baña la mucosa respiratoria, y a continuación la conversión a otras especies químicas más irritantes. El fosgeno se disocia en cloro, ácido clorhídrico y dióxido de carbono. La activación tóxica tiene dos consecuencias:

- a) el intoxicado soporta una exposición más prolongada e intensa (incluso con inspiraciones profundas) que si el tóxico fuera directamente irritante
- b) con frecuencia cursa con un período de latencia desde el momento de la exposición, hasta la aparición de manifestaciones clínicas importantes, lo que a su vez favorece que la exposición sea de una duración superior.

La mucosa bronquial está inflamada y el moco es abundante, a veces con hilillos de sangre. Hay enfisema y una gran exudación en los bronquiolos, produciendo bronquitis obliterans y focos de neumonía, con abundantes células descamativas. Desaparece el surfactante pulmonar, por la acción oxidante directa del tóxico y la afectación de los neumocitos II, por lo que causa el colapso de los alvéolos. La escasa hidrosolubilidad del cloro y el fosgeno, favorece que las lesiones se asienten en las áreas terminales del árbol respiratorio. Un factor que influye en que los irritantes primarios o directos produzcan las lesiones, de forma preferente, en las vías aéreas altas, es su mayor solubilidad en el agua. Al aumentar la hidrosolubilidad del tóxico, suponiendo que no se respire una atmósfera pura del mismo, ni el agua de la mucosa respiratoria quede saturada, el gas inhalado va empobreciendo a lo largo de las vías respiratorias. Esto tiene como resultado, que los segmentos proximales sean los más afectados y que la cantidad de tóxico que alcanza los bronquiolos terminales y alvéolos sea menos. Por tanto la bronconeumonía química y el edema agudo del pulmón causa de muerte en los cuadros graves aparecen con dificultad en detrimento de las rinitis, laringitis y traqueobronquitis químicas, que cuando el agente lesivo es menos hidrosoluble. Los hallazgos histopatológicos típicos son edema e infiltración de la mucosa respiratoria, con pequeñas úlceras en los casos graves que tienen el moco de sangre.

Así el Cl_2 y el fosgeno tiende a producir mayor afectación pulmonar, con bronconeumonía química y edema agudo del pulmón mientras que el HCl y el ClO_2 afectan las vías aéreas superiores. Hemos de destacar, que los óxidos de cloro (incluido el dióxido) tienen un comportamiento intermedio y por tanto, es posible que causen edema pulmonar, o afectación de las vías aéreas superiores. Un riesgo potencial de los irritantes primarios es el espasmo de glotis que puede surgir en las primeras inhalaciones de atmósfera muy contaminadas.

Metahemoglobinemia: La intoxicación por cloratos produce metahemoglobina. El carácter oxidante de los cloratos y en menor grado de los cloritos, oxida el Fe^{2+} de la hemoglobina a Fe^{3+} , inhábil para el transporte de oxígeno. Puede que el anión clorato produzca directamente hemólisis y oxide la hemoglobina liberada, pues en hemáties de enfermos intoxicados si lavamos para eliminar los restos del clorato, no se detecta metahemoglobina. También es factible que al oxidarse de forma masiva la hemoglobina de los hemáties afectados, estos se hemolice lo que daría unos hallazgos similares.

Nefropatías: La nefropatía por cloratos tiene un doble mecanismo causal: la hemólisis y depósito de proteínas en el riñón y la acción oxidante propia del anión que alcanza elevadas concentraciones en el túbulo y glomérulo, ocasionando nefropatías mixtas, con necrosis tubular aguda.

Acné por halógenos: El cloro y sus compuestos inorgánicos pueden producir un cuadro dermatológico típico muy similar al acné polimorfo, con una distribución también parecida de las lesiones, en el rostro y cara anterior del tórax y que se denomina cloroacné o enfermedad de Perna. Se caracteriza por hiperplasia e hiperqueratosis de la epidermis interfolicular, hiperqueratosis de los folículos sebáceos que forma quistes y comedones queratináceos en las zonas antes indicadas. Pese a estos, en los pacientes en que el componente alérgico es muy manifiesto, incluso si tiene la piel y con un poco de sebo, puede aparecer el trastorno. Es común en el cloroacné, que la sensibilidad sea cruzada para todos los halógenos. (F, Cl, Br y I) motivo por el que quizá resulte una denominación más correcta la de acné por halógenaciones en vez de cloroacné. Las manifestaciones desaparecen conlentitud tras cesar la exposición alcanzando su evolución en el caso de los hidrocarburos clorados con $t_{1/2}$ largas, mas de 12 meses.

DOSIS TOXICAS:

La dosis letal de cloratos por vía oral para un sujeto adulto es de 15 a 30g, pero en niños, 2 g resultan mortales. Los hipocloritos y cloritos en soluciones concentradas actúan como cáusticos, por lo que no es correcto hablar de dosis tóxicas en los supuestos de ingestión al igual sucede con el HCl .

Concentraciones atmosféricas de Cl_2 superiores a 1-3ppm son suficientes para generar irritación respiratoria 35-

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

50ppm causan la muerte en 1 hora. El fosgeno tiene una toxicidad similar a la del Cl₂. Las concentraciones equivalentes de HCl son unas 10 veces mayores. Niveles atmosféricos de ClO₂ superiores a 1 ppm son irrespirables, y si alcanzan 2-4ppm producen cuadros graves.

MINIFESTACIONES CLINICAS:

Lesiones cáusticas (Ingestión y quemaduras)

El cloro y algunos de sus compuestos son cáusticos bien de carácter (HCl, oxácidos y Cl₂) o álcalis (Hipocloritos de sodio, potasio o calcio). De entre los ácidos, el HCl es el más importante pues sus soluciones concentradas causan quemaduras de 2º - 3º grado de color blanco-grisáceo y muy dolorosas. Las lesiones por hipocloritos son semejantes a las que se presentan por lejías.

CUADRO RESPIRATORIOS:

Los principales responsables son el Cl₂ el HCl, los óxidos de cloro y fosgeno, es decir, los compuestos gaseosos o volátiles. Debemos recordar que el origen de los accidentes está en el manejo directo de estos compuestos o de sustancias susceptibles de generarlos. (cloración de aguas, incineración de plásticos, etc). Siendo el último mecanismo quizá el mas frecuente en las intoxicaciones individuales y el primero en las masivas. Con los irritantes secundarios (Cl₂ y fosgeno) la sensación respiratoria pungente durante la inhalación no guarda la relación con la clínica pulmonar que se desarrolla en los 20 - 60 minutos siguientes, razón que explica su peligrosidad.

El HCl y los óxidos por el contrario, son muy irritantes durante el periodo de exposición y si bien pueden desencadenar patología muy severa, en la práctica y salvo que el sujeto no puede eludir respirar la atmósfera contaminada, las intoxicaciones no suelen ser graves. De acuerdo a lo expuesto podemos dividir la semiología respiratoria según el siguiente esquema.

Irritantes primarios: El HCl y el ClO₂ son irritantes respiratorios a partir de 5ppm y 0.1pp, respectivamente. La presencia de los irritantes primarios en la atmósfera, a concentración suficiente como para causar trastornos clínicos produce distress respiratorio.

Este cuadro aparece con niveles de HCl próximos a 10ppm o de ClO₂ superiores a 2-3 ppm. A niveles fisiopatológica se corresponde con una marcada broncoconstricción que si la exposición es prolongada, se acompaña de edema e infiltración moderada de la mucosa respiratoria, con hipersecreción mucosa. La broncoconstricción con aumento de la resistencia de las vías respiratorias, motiva sensación de ahogo, pero desde el punto de vista toxicológico tiene una repercusión positiva, pues favorece que un mayor porcentaje del compuesto quede retenido en las paredes de las vías respiratorias y no alcance el alvéolo. Si la concentración aumenta (10-50ppm del HCl o 5-10ppm de ClO₂) resulta difícil respirar.

Tras exposiciones intensas a HCl y óxidos de cloro, aunque retiremos al paciente a una atmósfera limpia, sigue produciéndose deterioro de la función respiratoria irritantes. La obstrucción de vías respiratorias por broncoconstricción, inflamación y edema de la mucosa e hipersecreción es el núcleo del trastorno respiratorio, que en los casos leves mejora en las 24 horas siguientes, pero que en los graves se complican con atelectasia, cianosis e hipoxia, desarrollo de focos neumónicos, etc. Los trastornos oculares son mínimos pues la lágrima es un efectivo mecanismo de protección.

Irritantes secundarios: El umbral de olor para el cloro es de 0.3 a 3.5ppm, mientras que a partir de 2ppm puede dar lugar a alteraciones pulmonares. Una situación igual se produce con el fosgeno (Cl₂CO). La exposición prolongada suele coincidir con pérdida de la sensibilidad olfativa, por lo que en el medio industrial deben utilizarse aparatos de medida y control en atmósfera siempre que exista riesgo de exposición. Al alcanzar 1ppm aparece sensación de quemazón en ojos y vías respiratorias, de 1.3 a 2ppm impiden las inhalaciones profundas y tras 30-60 minutos fuertes cefaleas. Con 15 ppm ya acaecen muertes y cifras de 430 ppm matan en 15 minutos. Sin embargo, el riesgo de exposición aguda al Cl₂ no estriba en esta primera fase, sino en los trastornos que se presentan a partir de los 30-40 minutos del comienzo de la misma, por lo que estos gases en sus aplicaciones bélicas se denominan de "efecto retardado". Este segundo periodo se inicia con sensación de opresión respiratoria que va acentuándose hasta alcanzar disnea franca, cianosis, hipoxia, trastornos de la conciencia, etc. La tos irritativa al principio es productiva en etapas posteriores. En los casos graves el esputo se va haciendo sanguinolento según se deteriora la función respiratoria. Mediante auscultación cuidadosa, suele ser posible escuchar estertores húmedos a las 1-2 horas de evolución. Si el enfermo empeora, la clínica es típica del edema agudo del pulmón que se instaura de forma paulatina. Si el paciente sobrevive, la mejoría se percibe a las 72 horas. Las complicaciones infecciosas son frecuentes. Si el deterioro es grave pueden quedar secuelas pulmonares.

Las lesiones pulmonares llegan a ser muy intensas, desarrollándose en los minutos siguientes a la aspiración. Estos enfermos tienen una evolución similar a la ya descrita para inhalación, si bien durante las primeras fases la afectación pulmonar no es tan homogénea, sino que a veces adopta imágenes radiológicas focales que rápidamente se extienden al resto de los campos pulmonares.

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

EXPOSICION CRONICA A DERIVADOS GASEOSOS DEL CLORO:

Se relaciona con trastornos irritativos crónicos bronco-respiratorios, oculares y dérmicos. El HCl disuelve el esmalte dental, lo que depende mas de la negligencia en su empleo, que de la agresividad del tóxico. Todos estos irritantes respiratorios afectan los mecanismos de limpieza y defensa del pulmón, sensibilizándolo además a procesos infecciosos y/o alérgicos.

Trastornos inespecíficos gástricos, con acidez, pérdida del apetito, etc, se han descrito por la exposición a estos compuestos, si bien su mecanismo de génesis está más en relación con el deterioro general del paciente, que con una acción tóxica específica sobre el tubo digestivo.

INGESTION DE CLORATOS:

La clínica es evidente unos minutos después de la ingestión. La acción irritativa del clorato causa emesis, por lo que suele eliminarse gran parte de la dosis ingerida. Tras un breve periodo de mejoría, se produce metahemoglobinemia, con cianosis intensa, hemólisis y afectación renal y hepática. En las intoxicaciones graves, hay insuficiencia renal aguda, con anuria, trastornos de la conciencia, confusión, episodios convulsivos, etc. La hemólisis se acaece durante las primeras 6-12 horas (en especial las 4-6) al contrario de lo que sucede con los metahemoglobinizantes orgánicos (nitrobenzeno, anilina, etc) y coincide con la formación de metahemoglobina. Trascurridas 24 horas la evolución del paciente depende tan solo de la intensidad de la necrosis tubular, que sigue en curso común a otras formas etiológicas.

DIAGNOSTICO:

Los cuadros respiratorios producidos por formas gaseosas del cloro, no se restringen al ámbito profesional. En la población general, aparecen por lo general en épocas cálidas al limpiar las paredes de piscinas con HCl diluido, cloración de aguas, aspiración de agua recién clorada, etc. Los trabajos de decapado de metales suponen desde el punto de vista cuantitativo, la fuente más relevante de exposición al HCl. Por último la inhalación de humos de combustión y/o degradación térmica de disolventes halogenados y plásticos, es una fuente importantísima de exposición a compuestos gaseosos de cloro, con frecuencia subestimada por los facultativos de urgencia. Todo paciente con antecedentes, cuando el tóxico responsable puede ser cloro o sus derivados y que presente signos respiratorios, debe considerarse presuntamente intoxicado. No existen procedimientos diagnósticos específicos. Solo la evolución clínica y los antecedentes permiten establecer el diagnóstico.

La intoxicación por cloratos es infrecuente. Sujetos que hayan ingerido colutorios o cabezas de cerilla y en los que se presentan molestias gástricas y/o vómitos, debe sospecharse esta intoxicación. Sin embargo, la mayoría de los colutorios actuales no contienen cloratos y es necesario absorber el clorato de un elevado número de cerillas de tamaño natural (40-90 mg de KClO_4 /unidad) para que se produzcan la intoxicación. La clínica y los antecedentes se define por la ingesta. La aparición de hemólisis y metahemoglobinemia, seguida de insuficiencia renal aguda con oliguria-anuria es la evolución típica del cuadro.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO:

Acción cáustica: Las quemaduras deben tratarse mediante lavado abundante con agua. En la ingestión de compuestos cáusticos se sigue el tratamiento ya indicado.

Cuadros respiratorios: Es fundamental evacuar al enfermo del lugar de exposición. Los pacientes que refieren haber estado expuestos a derivados gaseosos del cloro, que puedan haber aspirado líquidos que liberen cloro (agua de piscina recién clorada, etc) y que presenten mínimos signos respiratorios, deben ser sometidos a control médico 4-6 horas. Es conveniente hacer una placa de tórax como control en el momento del ingreso a fin de valorar la evolución de las complicaciones pulmonares. Si no hay síntomas respiratorios, no es necesario aplicar tratamiento alguno, salvo prescribir reposo relativo durante al menos 24 horas. Sin embargo, el trastorno ventilación/perfusión y la apertura de shunts en el pulmón favorecen la hipoxia, incluso con una afectación pulmonar leve. Si es necesario administrar oxígeno debe procurarse mantener la FiO_2 en los menores valores posibles, y que el gas esté húmedo y frío. En situaciones clínicas graves se debe recurrir a ventilación asistida a presión positiva para impedir el colapso de los alveolos, corticoides, broncodilatadores, antibióticos y las medidas generales para gases irritantes. Salvo por el edema pulmonar tenga un componente cardiogénico manifiesto, los diuréticos no son útiles y están contraindicados. Algunos autores recomiendan la N-acetilcisteína en las inhalaciones por Cl_2 o Cl_2CO , pero no hay experiencia clínica en su uso.

El pronóstico de los enfermos intoxicados por irritantes primarios que sobreviven las primeras 24 horas es bueno. En las intoxicaciones graves por irritantes secundarios, es necesario esperar 48-72 horas para definir el pronóstico. En los casos de supervivencia, el trastorno residual pulmonar suele ser mínimo.

Ingestión de cloratos: No tienen tratamiento específico. Pese a que el propio tóxico es emético, se recomienda el lavado gástrico con carbón activo. Algunos autores aconsejan administrar a continuación 100-200mL de una solución de tiosulfato sódico al 2%, si bien por los riesgos de producción de H_2S , es preferible administrar la cantidad de líquido con carbón activo y/o catárticos salinos. La metahemoglobinemia no responde al azul de metileno. Debe alcalinizarse la orina y mantener un elevado volumen de eliminación urinaria durante 24 horas. Así se favorece la

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

excreción de tóxico y se previene la nefropatía por hemólisis. En los cuadros graves, y ante los signos precursores de insuficiencia renal, además de los diuréticos (furosemida o manitol) y administración de líquidos parenterales (con control de PVC) debe considerarse la hemodiálisis.

El azul de metileno no es útil en el tratamiento de la metahemoglobinemia. Algunos autores recomiendan la administración profiláctica de vitamina C, pero su eficacia tan sólo se ha demostrado in vitro, y tienen el efecto indeseable de acidificar la orina.

PREVENCION:

No hay un sistema efectivo de control biológico para valorar la exposición al cloro y derivados inorgánicos, por lo que es fundamental utilizar dispositivos de medición seriada o continua en los lugares con riesgo de exposición. Algunos accidentes de trabajo son difíciles de prevenir como sucede al clorar aguas o limpiar piscinas por lo que es necesario informar adecuadamente a la población de riesgo. Sin embargo, es factible que se produzcan intoxicaciones graves y/o mortales sin apenas clínicas durante el período de exposición, por lo que las medidas de control y alarma son imprescindibles. La hiperventilación es un importante factor de riesgo en esta intoxicación y por lo tanto las labores que exigen esfuerzo físico son más peligrosas que las de carácter sedentario. En un accidente con varias víctimas, es común que el grado de afectación en los distintos enfermos sea muy diferente.

En los procesos de selección de trabajadores, es conveniente descartar aquellos candidatos con antecedentes de patología respiratoria, o de tipo alérgico. El TIV del Cl₂ es 1.5m³ y el del HCl 7mg/m³.

Unidad 1

Introducción a la Epidemiología

La epidemiología es considerada la ciencia básica de la salud pública, y por una buena razón. La epidemiología es: a) una ciencia básica cuantitativa estructurada con base en un conocimiento operacional de la probabilidad, la estadística y los métodos de investigación; b) un método de razonamiento causal fundado en el desarrollo y comprobación de hipótesis pertinentes a la ocurrencia y prevención de la morbilidad y la mortalidad; y c) una herramienta de acción para la salud pública que permite promover y proteger la salud de las personas, basada en la ciencia, el razonamiento causal y una dosis de sentido común práctico(2).

*Como disciplina de la salud pública, la epidemiología esta fundamentada en la concepción de que la información epidemiológica debe ser utilizada para promover y proteger la salud pública. De hecho la epidemiología supone tanto el quehacer de la ciencia como la práctica de la salud pública. El término **epidemiología aplicada** se utiliza algunas veces con el fin de describir la aplicación o práctica de la epidemiología enfocada a problemas concretos de salud pública. Ejemplos de epidemiología aplicada incluyen lo siguiente:*

- *El monitoreo de notificaciones de casos de enfermedades transmisibles en la comunidad.*
- *El estudio del papel que un componente dietético concreto podría tener en el riesgo de desarrollar cáncer.*
- *La evaluación de la efectividad e impacto del programa de educación sobre el colesterol.*
- *El análisis de las tendencias históricas y los datos actuales para obtener proyecciones de los recursos requeridos por la salud colectiva.*

Objetivos

Después de estudiar esta lección y haber respondido a las preguntas de los ejercicios, el participante alumno debería ser capaz de:

- Definir qué es la epidemiología.
- Resumir la evolución histórica de la epidemiología.
- Describir los elementos que intervienen en la definición de caso y establecer el efecto que se produce al cambiar el valor de cualquiera de los elementos.
- Enumerar las características principales y las aplicaciones de la epidemiología descriptiva.
- Enumerar las características principales y las aplicaciones de la epidemiología analítica.
- Enumerar y describir los diferentes mecanismos de transmisión de las enfermedades transmisibles en una población.

Introducción

La palabra epidemiología viene del griego **epi** que significa sobre o encima, **demo** que significa población y **logos** que significa estudio de. Muchas definiciones de epidemiología han sido propuestas; creemos que la siguiente definición expresa los principios subyacentes y el espíritu de salud pública de la epidemiología:

"Epidemiología es el **estudio** de la **distribución** y **determinantes** de los **eventos relacionados con el estado de salud** de **poblaciones específicas** y la **aplicación** de éste conocimiento a la prevención y control de los problemas de salud".

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

Esta definición de epidemiología incluye varios términos que reflejan algunos de los principios importantes de ésta disciplina, mientras usted estudia esta definición le será necesario referirse a los siguientes términos:

Estudio: La epidemiología es una disciplina científica, llamada algunas veces "la ciencia básica de la salud pública." Y está cimentada sólidamente en los métodos de la indagación científica.

Distribución. A la epidemiología le conciernen la frecuencia y patrones de distribución de los eventos de salud en una población; la frecuencia incluye no únicamente el número de eventos en la población, sino también la tasa o el riesgo de enfermar que ésta tiene. La tasa (número de eventos dividido sobre el tamaño de la población) es importante para la epidemiología porque permite hacer comparaciones válidas entre diferentes poblaciones.

Los patrones de ocurrencia se refieren a la forma en que se distribuyen los eventos relacionados con la salud de acuerdo a tiempo, lugar y características de las personas.

- Las características temporales incluyen la ocurrencia anual, estacional, diaria o aún horaria de los eventos durante una epidemia.
- Las características de lugar incluyen la variación geográfica, diferencias urbano-rurales y localización de los sitios de trabajo o escuelas.
- Las características personales incluyen factores demográficos como edad, etnicidad, sexo, estado marital, estado socioeconómico, conductas y exposiciones ambientales.

Esta caracterización de la distribución de los eventos relacionados con la salud representa una gran parte del quehacer de la epidemiología y se denomina **epidemiología descriptiva**. La epidemiología descriptiva responde a las preguntas: *Qué, Quién Cuándo y Dónde* de los eventos relacionados con la salud, como se discute más adelante en la página .

Determinantes. La epidemiología también se usa para buscar las causas y otros factores que influyen en la ocurrencia de los eventos de salud. **La epidemiología analítica** responde al *Porqué* y *Cómo* de dichos eventos comparando grupos con diferentes tasas de ocurrencia de enfermedad y con diferencias en las características demográficas, genéticas o en marcadores inmunológicos, comportamientos, exposiciones ambientales u otros factores de riesgo potenciales. Bajo circunstancias ideales los hallazgos epidemiológicos dan suficiente evidencia para dirigir pronta y efectivamente las medidas de control y de prevención.

Estados o eventos relacionados con la salud. Originalmente la epidemiología se ocupaba de epidemias de enfermedades transmisibles; luego se extendió a las enfermedades endémicas transmisibles y a las enfermedades infecciosas no transmisibles. Más recientemente, los métodos epidemiológicos han sido aplicados a las enfermedades crónicas, lesiones de causa externa, defectos congénitos, salud materno-infantil, salud ocupacional y salud ambiental. En la actualidad, aún el comportamiento y su relación con la salud y el bienestar (cantidad de ejercicio, uso del cinturón de seguridad, etc)son reconocidos como objetos de estudio validos para aplicación de los métodos epidemiológicos. En el curso utilizamos el término "enfermedad" para referirnos al rango completo de estados o eventos relacionados con la salud.

Población específicas. Aunque tanto el epidemiólogo como el clínico están interesados en la enfermedad y su control; ellos difieren grandemente en como ven al "paciente". **A los clínicos les interesa la salud del individuo; a los epidemiólogos les concierne la salud colectiva de los individuos en una población dada.** Frente a un paciente con diarrea, por ejemplo, el clínico y el epidemiólogo tienen diferentes responsabilidades; aunque ambos están interesados en establecer el diagnóstico correcto, el clínico usualmente se centra en el tratamiento y el cuidado del individuo; el epidemiólogo se centra en la exposición (acción o fuente que originó la enfermedad),en identificar el número personas que pueden haberse expuesto de manera similar, en determinar el potencial de diseminación de la enfermedad en la comunidad y la intervención necesaria para prevenir casos adicionales o recurrencias.

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

Aplicación. La epidemiología es más que "el estudio de"; como una disciplina de la salud pública, proporciona datos para dirigir acciones de salud en las poblaciones. Sin embargo, el uso de los datos epidemiológicos es tanto una ciencia como un arte; considere el modelo médico usado anteriormente: para tratar a un paciente, el clínico debe poseer tanto conocimiento científico como experiencia y creatividad, de manera similar el epidemiólogo usa el método científico de descripción y análisis epidemiológico en el diagnóstico de salud, pero, también requiere experiencia y creatividad para planear como llevar a cabo el control y la prevención de la enfermedad en la comunidad.

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica
Evolución

Aunque el pensamiento epidemiológico puede ser rastreado al menos hasta Hipócrates (hacia el 400 a. de C.) pasando por Graunt (1662), Farr, Snow (ambos de mediados del siglo XIX) y otros, la disciplina no floreció como tal sino hasta finales de la segunda guerra mundial. La contribución de estos y algunos otros pensadores más contemporáneos se describe a continuación

Hipócrates (400 AC) trató de explicar la ocurrencia de la enfermedad desde un punto de vista racional más que sobrenatural. En un ensayo titulado "Sobre los Aires, Aguas y Lugares", Hipócrates sugirió que los factores del medio ambiente y del hospedero tales como los comportamientos podrían influir en el desarrollo de la enfermedad.

Otra contribución temprana a la epidemiología fue hecha por John Graunt, un comerciante de telas londinense que publicó su histórico análisis de datos de mortalidad en 1662, siendo el primero que cuantificó patrones de nacimiento, muerte y ocurrencia de enfermedad, anotando diferencias entre hombres y mujeres, alta mortalidad infantil, diferencias entre la población urbana y la rural y variaciones estacionales. No hubo contribuciones mayores a esta ciencia sino hasta mediados de 1800 en que William Farr comenzó a reunir y analizar de manera sistematizada las estadísticas de mortalidad de Gran Bretaña. Farr considerado como el padre de las estadísticas vitales modernas y de la vigilancia de salud pública, desarrolló muchas de las bases prácticas utilizadas actualmente en estadísticas vitales y clasificación de enfermedades; extendió el análisis de la epidemiología a los datos de morbilidad y mortalidad, mirando los efectos del estado civil, la ocupación y la altitud; también desarrolló conceptos y técnicas epidemiológicas aún vigentes.

Mientras tanto, un anestesiólogo llamado John Snow condujo una serie de investigaciones que luego le merecieron el título de "padre de la epidemiología de campo". Veinte años antes del desarrollo del microscopio, Snow condujo estudios de epidemias de cólera para descubrir la causa de la enfermedad y para prevenir su recurrencia. Dado que su trabajo ilustra de forma magistral la secuencia seguida desde la descripción epidemiológica, el paso por la generación y prueba de hipótesis (epidemiología analítica), hasta la aplicación de sus hallazgos, consideraremos dos de sus contribuciones en detalle.

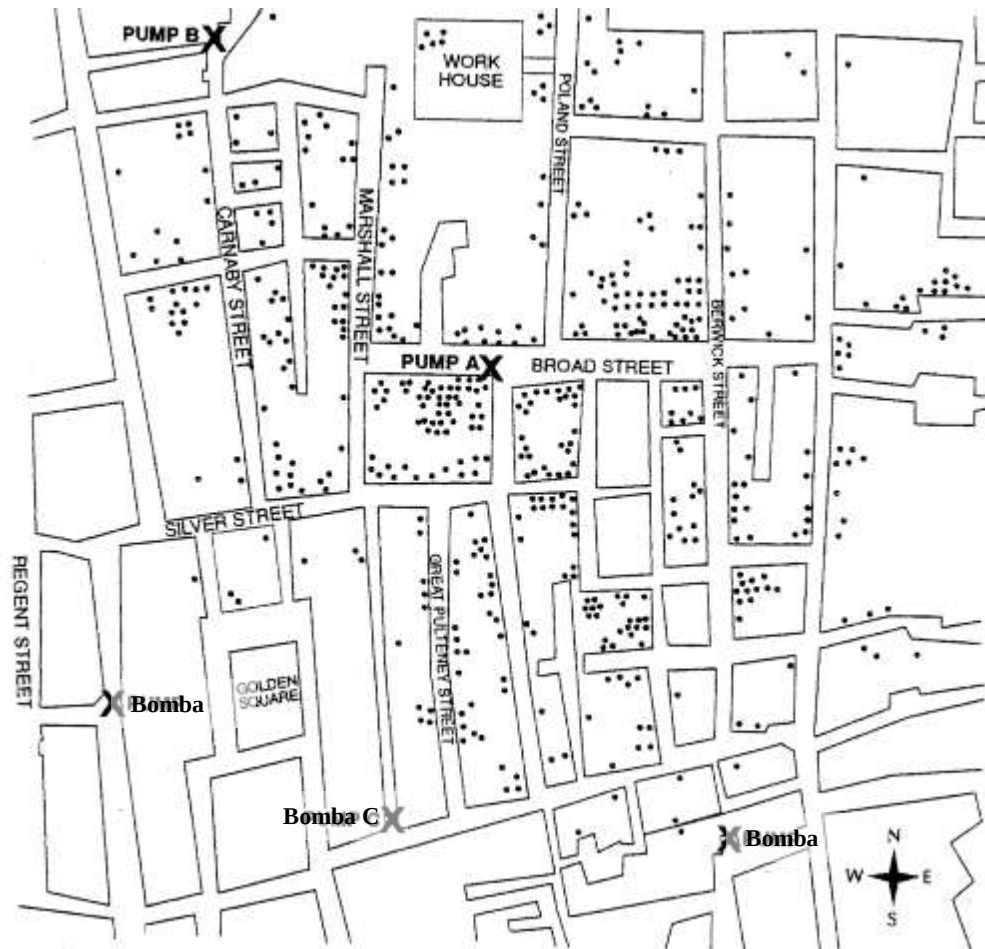
Snow condujo su estudio clásico en 1854 cuando una epidemia de cólera se desarrolló en la Golden Square de Londres; inició sus investigaciones determinado el área donde las enfermos de cólera vivían y trabajaban; usó ésta información para dibujar un mapa con la distribución de los casos, lo que los epidemiólogos llaman un mapa de puntos. Su mapa se reproduce en la Figura 1.1

Sin embargo, Snow se dio cuenta que aún era pronto para llegar a esa conclusión, por que en el mapa no habían casos de cólera en un área que comprendía dos manzanas al este de la bomba de la calle Broad, quizá por que nadie vivía en el área o tal vez por que los residentes tenían algún tipo de protección; al continuar con la investigación Snow encontró que una cervecería estaba localizada allí y que tenía un pozo profundo donde los trabajadores residentes del área tomaban el agua; además, la cervecería daba a sus trabajadores una ración diaria de licor de malta. El acceso a ésta ración de agua no contaminada podría explicar por qué ninguno de los empleados de la cervecería contrajeron cólera.

**Figura 1.1 Distribución de casos en el área del Golden Square de Londres,
Agosto-Septiembre 1854**

Bomba B

Bomba A



Fuente:27

Para confirmar que la bomba de la calle Broad era la fuente de la epidemia, Snow reunió información acerca del sitio dónde los enfermos habían obtenido agua. El consumo de agua de la bomba de la calle Broad fue el factor común entre los pacientes con cólera. La leyenda dice que Snow removió la manija de la bomba y abortó de ésta forma la epidemia.

Figura 1.2

Agua contaminada por el cólera mortal de la bomba de la Calle Ancha



Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

La segunda gran contribución de Snow involucró otra investigación de la misma epidemia de cólera ocurrida en Londres en 1854. Con anterioridad durante la epidemia de 1849, Snow había advertido de que los distritos con más alta mortalidad recibían su abastecimiento de agua de dos compañías: Lambeth y Southwark & Vauxhall, que a su vez obtenían el agua del río Támesis, en puntos que estaban localizados en la parte baja de Londres. En 1852 la compañía Lambeth trasladó su planta a la parte alta de la ciudad, obteniendo así agua libre de contaminación del drenaje de la ciudad. Cuando el cólera regresó a Londres en 1853 Snow se dio cuenta que la reubicación de la toma de agua de la compañía Lambeth le permitiría comparar los distritos que recibían agua de la parte alta con aquellos que la recibían de la parte baja de Londres. El cuadro 1.1 muestra lo que Snow encontró al comparar la mortalidad por cólera en un período de 7 semanas durante el verano de 1854.

Cuadro 1.1

Mortalidad por cólera en los Distritos de Londres abastecidos por aguas de las Compañías Southwark & Vauxhall y Lambeth, Julio 9- Agosto 26, 1854

Distritos abastecidos por la Compañía:	Población (Censo de 1851)	Defunciones por Cólera	Tasa de defunción por cólera por 1000 habitantes
Southwark & Vauxhall solamente	167,674	844	5.0
Lambeth solamente	19,133	18	0.9
Ambas	300,149	652	2.2

Fuente: 27.

Los datos de la tabla 1.1 muestran que el riesgo de morir por cólera era 5 veces mayor en los distritos que eran servidos por la compañía Southwark & Vauxhall, que en aquellos que eran abastecidos por la compañía Lambeth. De particular interés, la tasa de mortalidad de los distritos abastecidos por ambas compañías caía en un punto medio entre las tasas de los distritos servidos de manera exclusiva por cualquiera de las dos. Estos datos eran consistentes con la hipótesis de que el agua obtenida de la parte baja de Londres era la fuente de cólera; de otra manera, las poblaciones servida por las dos compañías podría haber diferido en un número de factores que afectarían el riesgo de padecer cólera.

Para verificar su hipótesis acerca del agua, Snow se concentró en el análisis de los distritos servidos por ambas compañías, porque las casas dentro de cada distrito eran, en general, comparables entre sí, excepto en la compañía que las abastecía de agua. En éstos distritos Snow identificó la compañía de abastecimiento para cada casa en donde había ocurrido una defunción por cólera durante ese período de 7 semanas. El cuadro 1.2 resume los hallazgos.

Este último estudio añadió soporte a la hipótesis de Snow e ilustra la secuencia de pasos usados hoy en día para la investigación de epidemias. Basado en la caracterización de los casos y la población en riesgo de acuerdo a tiempo, lugar y persona, Snow desarrolló una hipótesis comprobable. Luego, verificó esta hipótesis con un diseño de estudio mas riguroso, asegurándose que los grupos a investigar fueran comparables. Después de éste estudio los esfuerzos para controlar la epidemia fueron dirigidos a cambiar la localización de la toma de agua de la compañía Southwark & Vauxhall y así evitar fuentes de contaminación. Entonces, sin el conocimiento de la existencia de microorganismos, Snow demostró a través de los estudios epidemiológicos que el agua podía servir como vehículo para la transmisión del cólera y que la información epidemiológica podía ser usada para dirigir acciones prontas y apropiadas de salud pública.

Cuadro 1.2

Mortalidad por cólera en los Distritos de Londres relacionada con el suministro de agua a nivel individual de viviendas en distritos abastecidos por ambas Compañías Southwark & Vauxhall y Lambeth, Julio 9- Agosto 26, 1854

Suministro individual de la Vivienda por:	Población (Censo de 1851)	Defunciones por Cólera	Tasa de defunción por cólera por 1000 habitantes

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

Southwark & Vauxhall	98,862	419	4.2
Lambeth	154,615	80	0.5

Fuente: 27.

Desde mediados y hasta finales del siglo XIX muchos otros en Europa y Estados Unidos empezaron a aplicar los métodos epidemiológicos para investigar la ocurrencia de la enfermedad. En aquel tiempo, muchos investigadores se centraron en enfermedades infecciosas agudas. En el siglo XX los epidemiólogos extendieron sus métodos a las enfermedades no infecciosas. Después de la segunda guerra mundial hubo una explosión en el desarrollo de los métodos de investigación y así como en la fundamentación teórica de la epidemiología y su aplicación a todo el espectro de los eventos de salud, comportamientos y aún conocimientos y actitudes. Los estudios de Doll y Hill (13) relacionando el tabaquismo con el cáncer de pulmón y el estudio de la enfermedad cardiovascular entre los residentes de Framingham, Massachussets (12), son dos ejemplos de cómo los investigadores pioneros aplicaron los métodos epidemiológicos a enfermedades crónicas, desde de la segunda guerra mundial. Finalmente, durante los sesentas y a comienzos de los setentas del siglo XX, los trabajadores de la salud aplicaron los métodos epidemiológicos para erradicar la viruela del mundo, esto constituyó un logro de proporciones sin precedente de la epidemiología aplicada.

Hoy en día, los profesionales de la salud pública de todo el mundo aceptan y utilizan la epidemiología de manera rutinaria. La epidemiología es usada y practicada con frecuencia por muchos que no son epidemiólogos para caracterizar la salud de sus comunidades y para resolver problemas de salud de "todos los días". Este logro en la evolución de la disciplina es menos espectacular que la erradicación de la viruela, pero no deja de ser por ello menos importante a la hora de mejorar la salud de las personas en todos los rincones del mundo.

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica
Aplicaciones

La epidemiología y la información generada por los métodos epidemiológicos tienen muchas aplicaciones, que se clasifican y describen a continuación.

Evaluación del estado de salud de una comunidad o población. Para instaurar políticas y planear programas, las autoridades de salud pública deben evaluar el estado de salud de la población o comunidad con la cual ellos trabajan y determinar si el servicio de salud está disponible, si es accesible, efectivo y eficiente; para lograrlo, deben encontrar respuesta a muchas preguntas como: ¿cuáles son los problemas presentes y potenciales de salud en la comunidad?, ¿dónde se localizan?, ¿quién está en riesgo?, ¿cuáles pueden disminuir con el tiempo?, ¿cuáles están aumentando o están en riesgo de aumentar?, ¿cómo se relacionan éstos patrones de ascenso o disminución con la distribución de la disponibilidad de servicios de salud?. Los métodos de la epidemiología descriptiva y analítica dan respuesta a éstas y otras preguntas. Con las respuestas dadas por la epidemiología, los funcionarios pueden tomar decisiones que permitan estructurar acciones de salud para la población que ellos sirven.

Decisiones individuales. Las personas pueden no darse cuenta que usan la información epidemiológica en las decisiones que toman todos los días; cuando deciden dejar de fumar, subir las escaleras en lugar de tomar el ascensor, ordenar una ensalada en lugar de una hamburguesa con papas fritas o escoger un método de planificación familiar en lugar de otro, y de manera consciente o inconsciente están influenciadas por las evaluaciones epidemiológicas de los riesgos. A partir de la segunda guerra mundial, los epidemiólogos han dado información relacionada con todas éstas decisiones; en los 1950s, los epidemiólogos documentaron el aumento del riesgo de cáncer de pulmón entre los fumadores; en los 1960s y 1970s los epidemiólogos evidenciaron una variedad de beneficios y riesgos asociados con diferentes métodos de planificación familiar; a mediados de los 80s los epidemiólogos evidenciaron el riesgo incrementado de personas con ciertos comportamientos sexuales y usuarios de drogas intravenosas con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); también documentaron el papel del ejercicio y una dieta adecuada para disminuir el riesgo de enfermedad coronaria. Estos y cientos de otros hallazgos epidemiológicos están directamente son de relevancia directa para que la población escoja cada día entre las opciones que afectan su salud a lo largo de su vida.

Completar el cuadro clínico. Cuando se estudia un brote de una enfermedad, los epidemiólogos dependen de los clínicos y de los científicos de laboratorio para el diagnóstico adecuado de los paciente individualmente; el epidemiólogo también contribuye a que los clínicos comprendan el espectro clínico y la historia natural de la enfermedad. Por ejemplo a finales de 1989 se vieron 3 pacientes en Nuevo México con mialgias severas y eosinofilia inexplicable; los clínicos no pudieron identificar la causa de sus síntomas o colocarle un nombre a éste desorden; los epidemiólogos empezaron a buscar otros casos con síntomas similares y en pocas semanas se habían encontrado suficientes casos de mialgia-eosinofilia como para describir la enfermedad, sus complicaciones y las tasas de mortalidad. De manera similar los epidemiólogos documentaron el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, desde su exposición inicial hasta el desarrollo de una amplia variedad de síndromes clínicos incluídos en el síndrome de la inmunodeficiencia humana. (SIDA). También se documentaron numerosas condiciones que se asociaron con el hábito de fumar cigarrillos –que van de la enfermedad pulmonar y coronaria hasta cáncer pulmonar y de cérvico-uterino.

Búsqueda de causas. Gran parte de la investigación epidemiológica está dedicada a la búsqueda de causas y factores que influyen en el riesgo de padecer las enfermedades. Algunas veces es una búsqueda académica, pero, mas a menudo la meta consiste en encontrar la causa de manera que se puedan tomar acciones de salud pública adecuadas. Se ha dicho que la epidemiología nunca puede *probar* la asociación entre una exposición y la enfermedad; sin embargo, la epidemiología dá la suficiente información para apoyar la toma de medidas efectivas. Ejemplos como el de Snow al quitar la bomba y el retiro del mercado de una marca de tampones que se relacionaban con el síndrome de shock tóxico son dicientes. Frecuentemente la epidemiología y el laboratorio convergen para dar la evidencia necesaria para establecer una relación de causalidad; por ejemplo, un equipo de epidemiólogos fueron capaces de identificar una variedad de factores de riesgo durante un brote de neumonía entre personas que asistieron a la Convención Americana de Legionarios en Filadelfia durante 1976. Sin embargo, el brote no fue "resuelto" hasta que el bacilo de la enfermedad de los Legionarios fue identificado en el laboratorio

casi 6 meses más tarde.

Ejercicio 1.1

A principios de los 1980s, los epidemiólogos reconocieron que el SIDA ocurría mas frecuentemente en hombres que tenían relaciones sexuales con hombres y personas que utilizaban drogas intravenosas.

Describe como ésta información puede ser usada para:

a. Evaluación del estado de salud de la comunidad.

b. Decisiones individuales.

c. Búsqueda de las causas.

Respuesta en la página 64.

El enfoque epidemiológico

Al igual que un reportero de un periódico, un epidemiólogo determina el *Qué, Cuándo, Dónde, Quién y Por qué*. No obstante, el epidemiólogo es más probable que describa estos conceptos utilizando términos algo diferentes: **definición de un caso, tiempo, lugar, persona y causas**.

Definición de caso

Una definición de caso es una serie de criterios estandarizados para decidir si una persona tiene una enfermedad particular u otra condición relacionada con la salud. Al utilizar una definición de caso estandarizada, se asegura que cada caso es diagnosticado de la misma manera, independientemente de cuando o donde ocurrió o quien lo identificó. Se puede comparar el número de casos de la enfermedad ocurridos en un tiempo y lugar dados con el número de casos ocurridos en otro tiempo y otro lugar. Por ejemplo, con una definición de caso, se pueden comparar el número de casos de hepatitis A ocurridos en Nueva York durante 1991 con el número ocurrido durante 1990; además, se puede comparar el número de casos ocurridos en Nueva York durante 1991 con los de San Francisco el mismo año. Con una definición de caso estándar, cuando se encuentra una diferencia en la ocurrencia de la enfermedad, se sabe que es más una diferencia real y no el resultado de posibles diferencias en las maneras en que se hizo el diagnóstico.

El apéndice C muestra las definiciones de caso de varias enfermedades de importancia de salud pública utilizadas en los Estados Unidos. Una definición de caso consiste en criterios clínicos, algunas veces limitados por criterios de tiempo, lugar y persona. El criterio clínico usualmente incluye confirmación de laboratorio, si es posible, o una combinación de síntomas (quejas del paciente), signos (hallazgos objetivos al examen físico) y otros hallazgos. Por ejemplo en la página 12 se puede leer un resumen de la definición de caso de rabia tomada del apéndice C; nótese que se requiere confirmación de laboratorio.

Compare ésta con la definición de caso para el síndrome de Kawasaki que se presenta en el Ejercicio 1.3 . El

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

síndrome de Kawasaki es una enfermedad infantil que consiste en fiebre y erupciones cutáneas, la cual no tiene una causa conocida, ni hallazgos de laboratorio distintivos. Observe que su definición de caso está basada en la presencia de fiebre, al menos otros cuatro de cinco hallazgos clínicos específico, y ausencia de una explicación más razonable.

Una definición de caso puede que tenga diversos grupos de criterios, dependiendo del grado de certeza del diagnóstico. Por ejemplo, durante un brote de sarampión, podríamos clasificar a una persona con fiebre y erupciones cutáneas como un caso sospechoso, probable o comprobado de sarampión, dependiendo de qué pruebas adicionales de sarampión aparecieron. En otras situaciones, clasificamos temporalmente un caso como sospechoso o probable hasta que se dispone de los resultados del laboratorio. Cuando recibimos el informe del laboratorio, volvemos a clasificar el caso como demostrado o bien lo consideramos "no caso", según los resultados del laboratorio. En medio de un gran brote de una enfermedad causado por una agente desconocido, podemos clasificar permanentemente algunos casos como sospechosos o probables, porque es innecesario y excesivo llevar a cabo pruebas de laboratorio sobre cada paciente con un cuadro clínico coherente y un historial de exposición (ej., varicela). Las definiciones de caso no deberían fiarse sólo de los resultados del cultivo de laboratorio, porque los organismos algunas veces están presentes sin causar enfermedad.

Las definiciones de caso pueden también variar según el propósito que se tiene a la hora de clasificar las apariciones de una enfermedad. Por ejemplo, los profesionales de la salud necesitan saber lo más pronto posible si alguien tiene síntomas de plaga o toxi-infección botulínica, de tal forma que puedan comenzar a planear las acciones que se pueden tomar. Para tales poco frecuentes pero potencialmente graves enfermedades transmisibles, donde es importante identificar cada caso posible, los profesionales de la salud utilizan una definición de caso **sensitiva**, o "laxa". Por otro lado, la investigación de las causas de un brote de una enfermedad requiere que cualquier persona incluida en el estudio como "caso" tenga realmente la enfermedad. En éste caso el investigador preferiría una definición **específica** o "estricta". Por ejemplo, en un brote de *Salmonella agona*, los investigadores probablemente identificarían más fácilmente la fuente de la infección si incluyeran sólo personas que demostraran haber sido infectadas con ese organismo, más que incluyendo a alguien con diarrea grave, porque algunas personas pueden haber tenido diarrea debido a una causa diferente. En este contexto, el único inconveniente de una definición de caso estricta es una subestimación del número total de casos.

RABIA HUMANA.

Descripcion clinica.

La rabia es una encefalomiелitis aguda que casi siempre progresa a coma y muerte durante los 10 primeros días de evolución.

Criterios de laboratorio para el diagnóstico.

- Detección de antígenos virales por fluorescencia directa en muestras clínicas (preferiblemente de corteza cerebral, hasta de amón, corteza cerebelosa, médula espinal o los nervios alrededor de los folículos pilosos de la nuca.
- Aislamiento (en cultivo celular en un animal de laboratorio) del virus rábico de la saliva, líquido cerebroespinal (LCE) o tejido del sistema nervioso central.
- Identificación de títulos de anticuerpos neutralizantes iguales o mayores que 5 (neutralización completa) en el suero o en el LCE de una persona no vacunada.

Clasificación de casos.

Confirmado: cuadro clínico compatible con la enfermedad, con confirmación por el laboratorio.

Comentario

Se recomienda confirmación de laboratorio por todos y cada uno de los metodos listados aquí

Fuente: 3

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

Ejercicio 1.2.

En la definición de caso que forma parte de un aparente brote de triquinosis, los investigadores usaron la siguiente clasificación:

Criterio clínico.

Caso confirmado: Signos y síntomas más confirmación por laboratorio.

Caso probable: Inicio agudo de un episodio de enfermedad de al menos tres de los siguientes cuatro hallazgos: mialgia, fiebre, edema facial, o eosinofilia mayor de 500/mm³.

Caso posible: inicio agudo y 2 de los 4 hallazgos más un diagnóstico médico de triquinosis.

Casos sospechoso: Eosinofilia inexplicada.

No caso: falta de todos los criterios de caso confirmado, probable, posible o sospechoso.

Tiempo:

Inicio después de octubre 26 de 1991.

Lugar:

Atlanta.

Persona:

Cualquiera.

Asigne la clasificación adecuada para cada persona incluida en la lista (todos eran residentes de Atlanta con inicio agudo de síntomas en noviembre)

ID	Ape- llido	Mial- gia	Fie- bre	Edema facial	eosi- nofilos	Diagn. méd.	Conf. Lab.	Clasif
1	Abels	Sí	Sí	No	495	Triq.	Sí	
2	Baker	Sí	Sí	Sí	Pendie nte	Triq?	Pendiente	
3	Corey	Sí	Sí	No	1.100	Triq.	Pendiente	
4	Dale	Sí	No	No	2.050	<u>SME?</u>	Pendiente	
5	Ring	Sí	No	No	600	Triq.	No hecha	

Ejercicio 1.3

La siguiente es la definición de caso que recomienda el CDC para el síndrome de Kawasaki:

Síndrome de Kawasaki**Definición clínica de caso.**

Una enfermedad febril de al menos 4 días de evolución con al menos 4 de los 5 siguientes hallazgos físicos, que no puedan ser explicados por otra razón:

- Congestión conjuntival bilateral.
- Cambios orales (eritema de labios u orofaringe, lengua de fresa o fisuras en los labios).
- Cambios en las extremidades (edema, eritema, descamación periungueal).
- Exantema.
- Linfadenopatía cervical (por lo menos un nódulo linfático de 1.5 cm. o más).

Criterios de laboratorio para el diagnóstico.

Ninguno.

Clasificación de caso.

Confirmado: un caso que llene la definición clínica de caso.

Comentario.

Si la fiebre desaparece después de que la terapia con gamma globulina IV se ha iniciado, la fiebre puede durar menos de 5 días, y el evento puede aun llenar la definición de caso.

Fuente: 3

Discuta los pros y contras de esta definición de caso para los propósitos listados a continuación. (Para una descripción breve del síndrome de Kawasaki consulte el Manual del control de las enfermedades transmisibles en el Hombre del Dr. Chin)

a. Diagnóstico y tratamiento individual de pacientes.

2. Seguir la ocurrencia de la enfermedad con base en las historias clínicas.

3. Investigar e identificar la causa de la enfermedad

Respuestas en la página 64

Números y tasas

Una tarea básica de los servicios de salud es el cómputo de los casos para medir y describir la morbilidad. En los Estados Unidos, cuando los médicos diagnostican un caso de una enfermedad de notificación obligatoria, se envía un informe de caso al departamento de salud local. Estos informes son una exigencia de ley; cada informe contiene información de tiempo (cuando ocurrió), lugar (donde vive el paciente) y persona (género, edad y raza/etnia) del paciente. El departamento de salud local combina los reportes y resume la información por tiempo lugar y persona, de éstos resúmenes y determina la extensión y los patrones de ocurrencia de una enfermedad e identifica la ocurrencia de conglomerados de enfermedades y brotes en el área.

Un simple conteo de casos, sin embargo, no da toda la información que los servicios de salud requieren. Para comparar la ocurrencia de la enfermedad en diferentes poblaciones o durante tiempos diferentes, los servicios locales convierten los números de casos en **tasas**, las cuales relacionan el número de casos con el tamaño de la población donde ocurrieron.

Las tasas son útiles en muchos sentidos; con éstas, los servicios de salud pueden identificar en la comunidad grupos con elevado riesgo de padecer la enfermedad; estos grupos de alto riesgo pueden ser evaluados posteriormente para intervenciones especiales, para identificar factores de riesgo que se relacionen con la ocurrencia de la enfermedad; este conocimiento sobre los factores de riesgo puede guiar a los individuos sobre decisiones de hábitos que influyan en la salud (La unidad 2 discute las tasas en mayor detalle).

Epidemiología descriptiva

La epidemiología descriptiva, organiza y resume la información de los casos de acuerdo con tiempo, lugar y persona; estas tres características son llamadas las **variables epidemiológicas**.

Es preferible recopilar y analizar los datos por tiempo, lugar y persona, por varias razones: la primera, el investigador se familiariza íntimamente con los datos y con la magnitud del problema de salud a investigar; la segunda, es que obtiene una descripción detallada de la salud de la población que es fácil de comunicar; la tercera, el análisis permite identificar la población que está en riesgo de adquirir una determinada enfermedad. Esta información da importantes claves para encontrar la causa de la enfermedad y éstas pistas pueden ser convertidas en hipótesis comprobables.

Tiempo

Las tasas de las enfermedades cambian con el tiempo; algunos de los cambios ocurren regularmente y pueden predecirse. Por ejemplo, el incremento de casos de influenza con el inicio de la época de invierno es un patrón familiar para cualquiera. Si se conoce cuando se iniciará un brote de una infección respiratoria de origen viral, los servicios de salud pueden tener tiempo para llevar a cabo campañas de inmunización efectivas. Otros cambios en las tasas de algunas enfermedades pueden ser impredecibles. Examinando los eventos que preceden al aumento o disminución de tasas, se pueden identificar causas y tomar medidas de acción apropiadas para prevenir la ocurrencia ulterior de la enfermedad.

Generalmente se muestran los datos de tiempo en una gráfica; se coloca el número o tasa de casos o muertes en el eje vertical o *eje de las Y, u ordenadas*; se colocan los períodos de tiempo en el *eje de las X, o abscisas*. A menudo, en una gráfica se indica cuando ocurrió el evento que se sospecha está relacionado con el problema particular de salud descrito en la gráfica. Por ejemplo, se puede indicar el período de exposición o la fecha cuando se organizaron las medidas de control; la gráfica da una visión descriptiva y simple del tamaño del problema, su tendencia en el pasado y el curso potencial hacia el futuro y otros eventos que pueden ser relacionados con el problema. Al estudiar cada gráfica a menudo se obtiene una clave de cual es la probable causa del problema.

Dependiendo de cual es el evento descrito, se puede estar interesado en un período de años, décadas o períodos más limitados de tiempo como días, semanas o meses, cuando el número de casos reportados es mayor que lo

esperado (**Período epidémico**). Para algunas condiciones por ejemplo para las enfermedades crónicas, puede ser interesante ver los cambios a largo plazo en el número de casos o tasas de la condición estudiada. Para otras condiciones, puede ser de mayor importancia dar un vistazo a la ocurrencia de la condición por estación, mes, día de la semana o aún hora del día. Para reconocer un problema nuevo, se necesitará evaluar la ocurrencia del problema en una variedad de formas en el tiempo hasta descubrir la más apropiada y relevante. Algunas de los tipos de gráficas temporales mas comúnmente empleadas se describen a continuación.

Tendencia secular (a largo plazo).

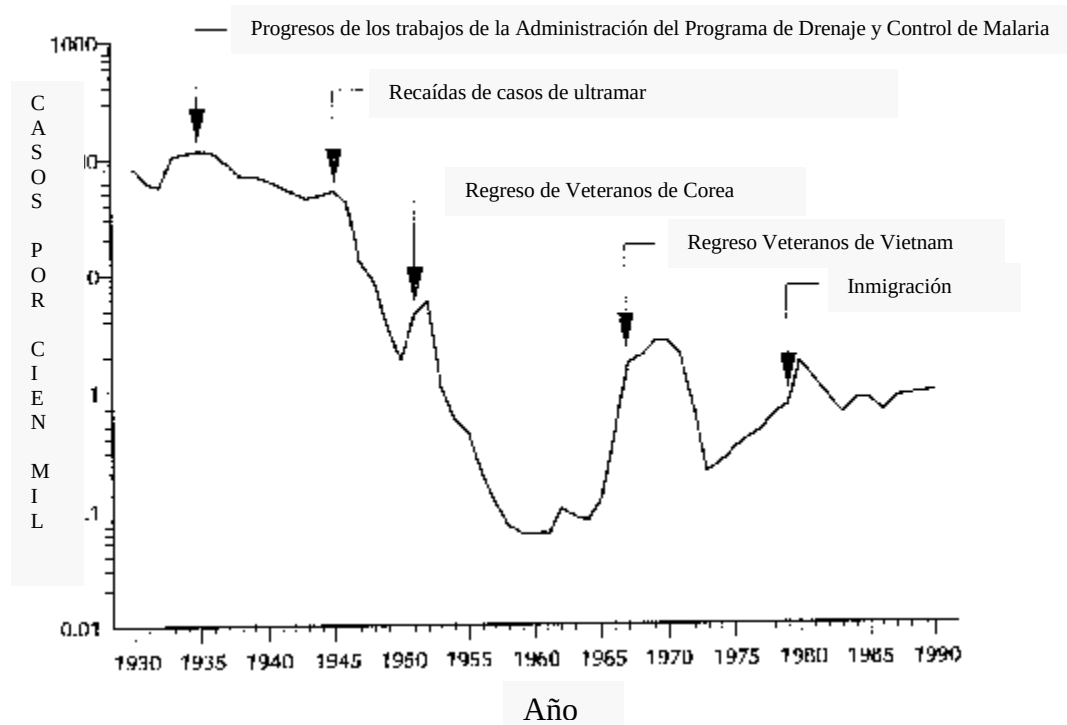
Al hacer la gráfica anual de la distribución de casos o tasas de la enfermedad sobre un período de años muestra la **tendencia secular** de esta enfermedad. De igual manera se usa ésta tendencia para sugerir o predecir la incidencia futura de la enfermedad; También se usa para evaluar programas o decisiones políticas, para sugerir qué causó el aumento o disminución de la enfermedad, particularmente si la gráfica indica cuándo tuvieron lugar los hechos relacionados, como los hace la Figura 1.3. (NOTA: Si tiene dificultad en entender los gráficos de esta sección, acuda a la Unidad 4 para encontrar información sobre Cuadros, Gráficas y Mapas).

Estacionalidad.

A través de la representación gráfica de la aparición de una enfermedad por semana o mes, en el transcurso de un año o más, podemos mostrar su patrón estacional, si es que existe. Se sabe que algunas enfermedades tienen distribución estacional; por ejemplo, lo mencionado anteriormente acerca de la influenza que típicamente aumenta en invierno en los países templados y durante los monzones en los trópicos. Los patrones estacionales pueden sugerir hipótesis de cómo se transmite la infección, cuáles son los comportamientos de riesgo y otros posibles factores contribuyentes a la enfermedad o condición. En la figura 1.4, se observa el patrón estacional de las muertes por tractor ocurridas en una finca. ¿Qué factores pueden contribuir a la existencia de éste patrón estacional?

Figura 1.3

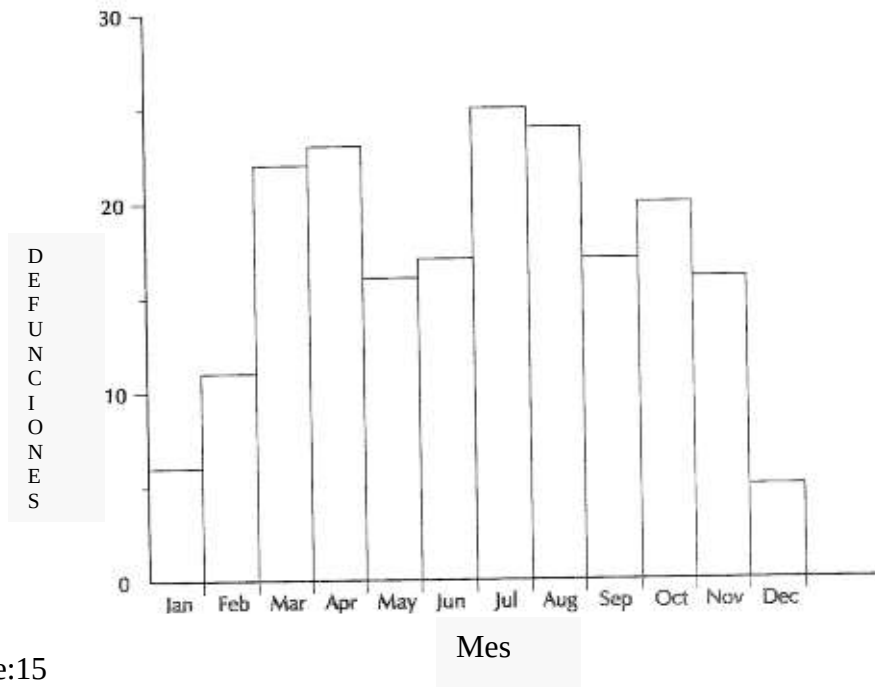
Malaria por año, Estados Unidos, 1930-1990



Fuente:9

Figura 1.4

Defunciones asociadas a lesiones por tractores agrícolas
por mes de la defunción, Georgia, 1971-1981

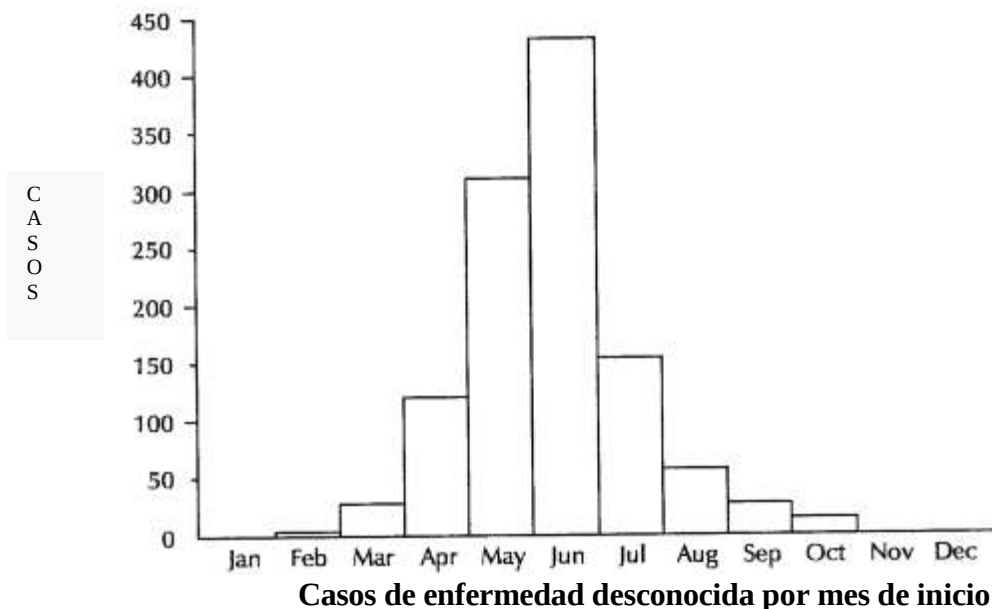


Fuente:15

La figura 1.5 muestra la ocurrencia de un evento durante el curso de un año. Examínela y decida si se puede concluir que la enfermedad tendrá el mismo patrón cada año.

De los datos de un año de la figura 1.5 es difícil concluir si el pico de junio representa una característica estacional que se repetirá cada año o si simplemente ocurrió una epidemia en la primavera y el verano de éste año particular. Se pueden requerir los datos de más de un año para concluir que éste cambio en el patrón estacional es representativo de la enfermedad.

Figura 1.5



Fuente:14

Día de la semana y hora del día.

Mostrar los datos por días de la semana u horas del día puede ser importante. El análisis de éstos cortos períodos de tiempo es importante para condiciones que están potencialmente relacionadas con exposiciones ambientales u ocupacionales que puedan tener esquemas regulares de exposición. En la figura 1.6 las muertes por tractor en una

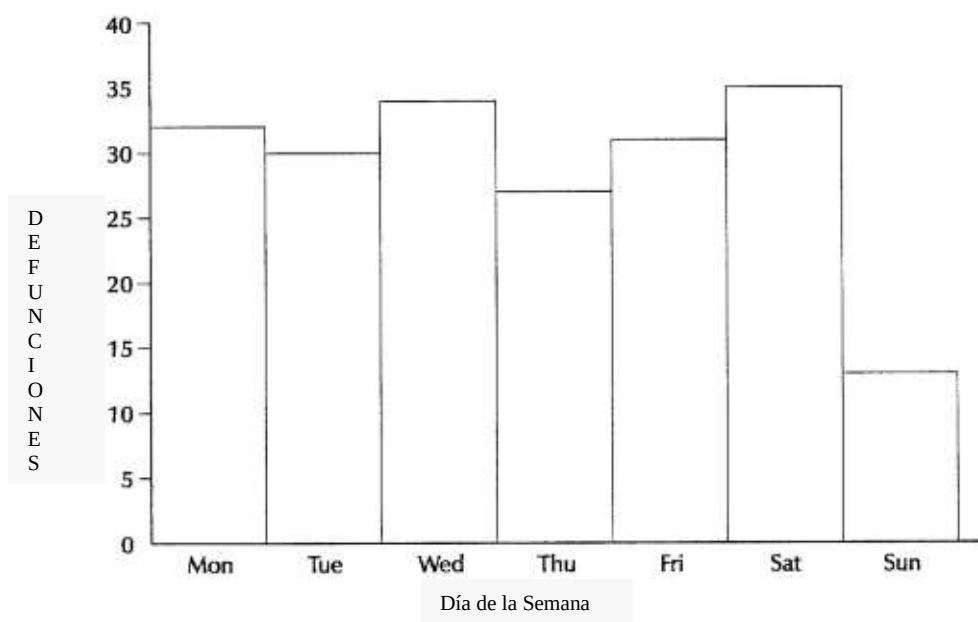
finca se muestran por los días de la semana. ¿Se puede a partir del análisis a intervalos cortos tiempo generar alguna hipótesis?

En la figura 1.6 el número de las muertes por tractor en una finca en el día domingo es cerca de la mitad que en los otros días. Sólo se puede especular sobre éste aspecto. Una hipótesis probable, es que los trabajadores de la finca pasan pocas horas trabajando en sus tractores los días domingo.

Examine el patrón de muertes asociadas con las lesiones por tractores, por hora, en la figura 1.7. ¿Cómo puede explicar el pico los lunes a las 11 de la mañana, la disminución al mediodía y el pico a las 4 de la tarde?

Figura 1.6

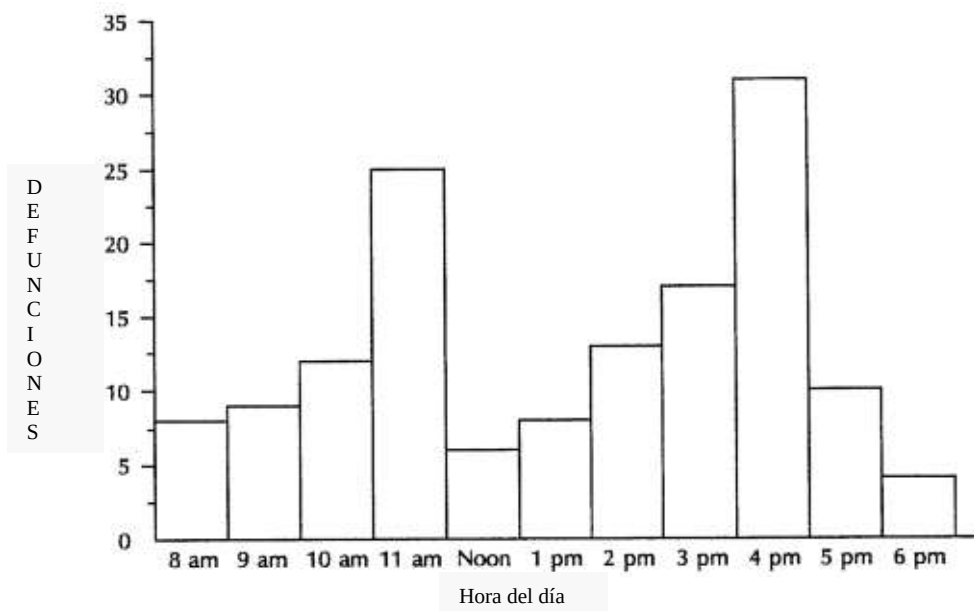
**Defunciones asociadas a lesiones por tractores agrícolas
por día de la defunción, Georgia, 1971-1981**



Fuente:15

Figura 1.7

**Defunciones asociadas a lesiones por tractores agrícolas
por hora del día de la defunción, Georgia, 1971-1981**



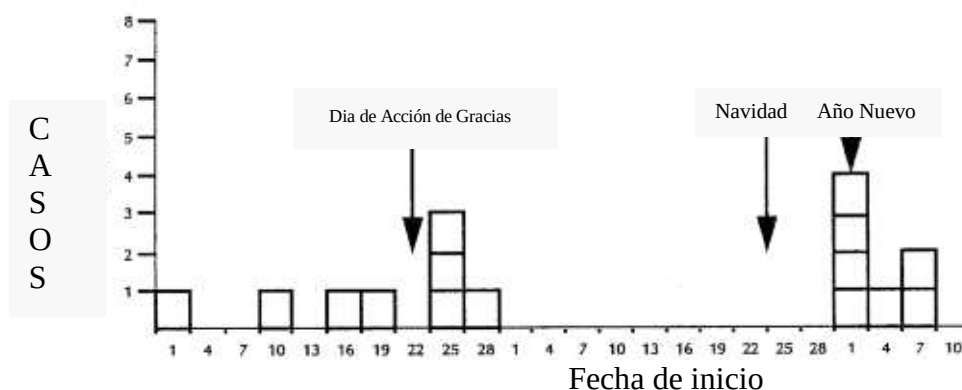
Fuente: 15

Período epidémico.

Para mostrar el curso de un brote o una epidemia de una enfermedad, se puede utilizar una gráfica especial, la **curva epidémica**. Como con las otras gráficas se coloca el número de casos en el eje vertical de las Y u ordenadas y el tiempo en el eje en el horizontal, de las X o abscisas. Para graficar el tiempo se utiliza la fecha de inicio de síntomas o la fecha de diagnóstico. Para enfermedades agudas con un período de incubación corto (i.e., el período entre la exposición y el inicio de los síntomas) se pueden utilizar intervalos de tiempo tan cortos como horas o fracción de horas. Para enfermedades con un período más largo de incubación, se puede mostrar el tiempo en 1, 2 o 3 días, 1 semana o cualquier otro intervalo adecuado. La Figura 1.8 muestra una curva epidémica que usa intervalos de 3 días para un brote de una enfermedad transmitida por alimentos. Por convención, se usa éste formato llamado **histograma** para curvas epidémicas. La forma de una curva epidémica puede sugerir una hipótesis sobre la fuente y duración de la exposición, el modo de transmisión y el agente causal. Las curvas epidémicas se discuten en mas detalle en las unidades 4 y 6.

Figura 1.8

Fecha de inicio de enfermedad en pacientes con infección por *Yersinia enterocolitica* confirmados por cultivo, Noviembre 1, 1988 a Enero 10, 1989



Fuente: 18

Lugar

Se hace una descripción de un daño a la salud por lugar para poder entender mejor la distribución geográfica del problema. El "lugar" puede ser la residencia, el de nacimiento, el sitio de trabajo, el distrito escolar, el departamento de un hospital, etc., dependiendo de la como pueda relacionarse con la ocurrencia del evento de salud. En forma similar, se pueden utilizar unidades geográficas grandes o pequeñas: la región, el departamento, el municipio, la dirección de las calles, el corregimiento, el nombre de la vereda, las coordenadas de un mapa, o cualquier otra medida geográfica estándar. A veces, es útil analizar los datos según las categorías de lugar, como "urbano" o "rural", "doméstico" o "extranjero", "institucional" o "no institucional".

No todos los análisis por lugar dan la misma cantidad de información; por ejemplo, examine los datos del cuadro 1.3. ¿Dónde se están diagnosticando los casos de malaria? ¿Cuáles son las categorías de "lugar" de los casos utilizadas en el cuadro? ¿Acaso hubiera sido más útil analizar los datos según la "residencia" de los casos?

Creemos que es más útil mostrar la información del cuadro 1.3 según el sitio de adquisición de la infección que por el sitio de residencia de los casos; analizando los casos de malaria de acuerdo al sitio de adquisición de la infección, es posible identificar donde es mayor el riesgo de contraer la enfermedad.

Cuadro 1.3

Distribucion de los casos de malaria de acuerdo al sitio de adquisición de la infección y de la especie de *Plasmodium* involucrada, Estados Unidos, 1989.

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

Sitio de contagio	Especies			
	Vivax	Falciparum	Otras	Total
Africa	52	382	64	498
Asia	207	44	29	280
América Central y el Caribe	107	14	9	130
Norteamérica	131	3	13	147
(Estados unidos)	(5)	(0)	(0)	(5)
Suramérica	10	1	2	13
Oceanía	19	2	5	26
Sin identificar	6	2	0	8
Total	532	448	122	1.102

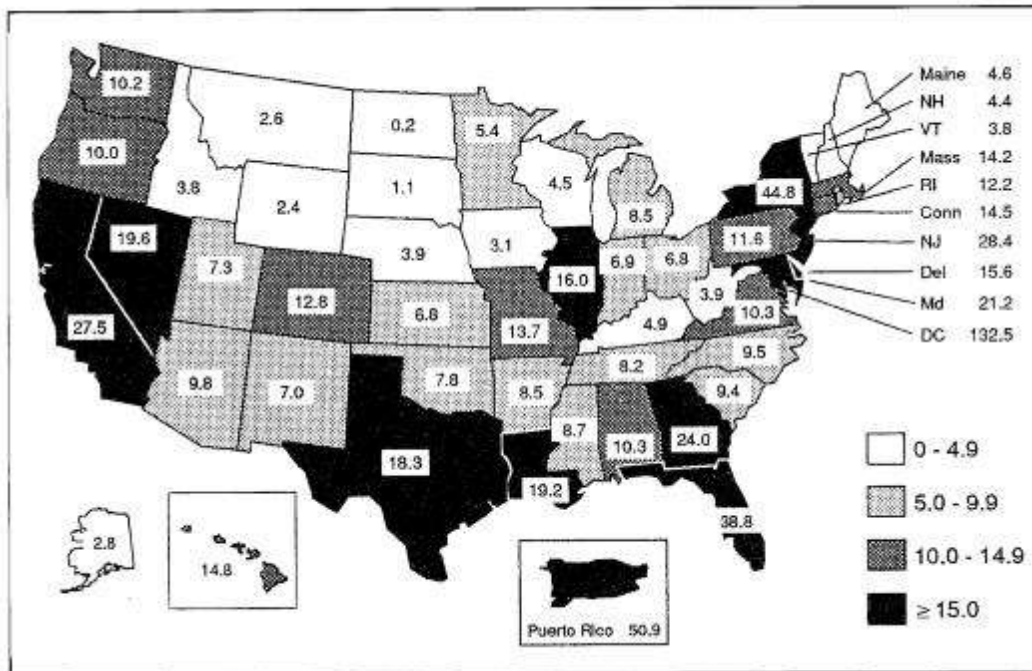
Fuente:6

Cuando se realiza un análisis por lugar, es posible identificar mejor donde vive, se multiplica, quien puede acarrear o transmitir al agente causal de una enfermedad y como se disemina. Cuando se encuentra que se asocia la ocurrencia de una enfermedad con un lugar, se puede inferir que los factores de riesgo para la misma están presentes en las personas que viven en éste (**factores del hospedero**), en el ambiente o en ambos. Por ejemplo, las enfermedades que se transmiten de persona a persona se diseminan más rápidamente en las zonas urbanas que en las zonas rurales, porque hay más oportunidades para contacto entre personas infectadas y personas susceptibles. De otra manera, las enfermedades transmitidas de animales a personas son más frecuentes en áreas rurales y suburbanas porque las personas en éstos sitios tienen más posibilidad de entrar en contacto con los animales infectados o sus parásitos. Por ejemplo, es posible que la enfermedad de Lyme sea más común ahora porque la gente se ha mudado a áreas boscosas donde pueden entrar en contacto con las garrapatas infectadas de los ciervos.

Aunque se pueden mostrar los datos de lugar en un cuadro (como en el cuadro 1.3), con frecuencia es mejor mostrarlos en forma visual en un mapa. En un mapa, se pueden utilizar colores para indicar las diferentes tasas de una enfermedad en distintas áreas, como en la figura 1.9.

Cuando se trata de una enfermedad rara o un brote, es útil preparar un **mapa de puntos**, como el mapa de Golden Square en Londres de John Snow (figura 1.1), donde se marca la

Figura 1.9
Casos de SIDA por 100,000 habitantes, Estados Unidos,
Julio de 1991-Junio de 1992

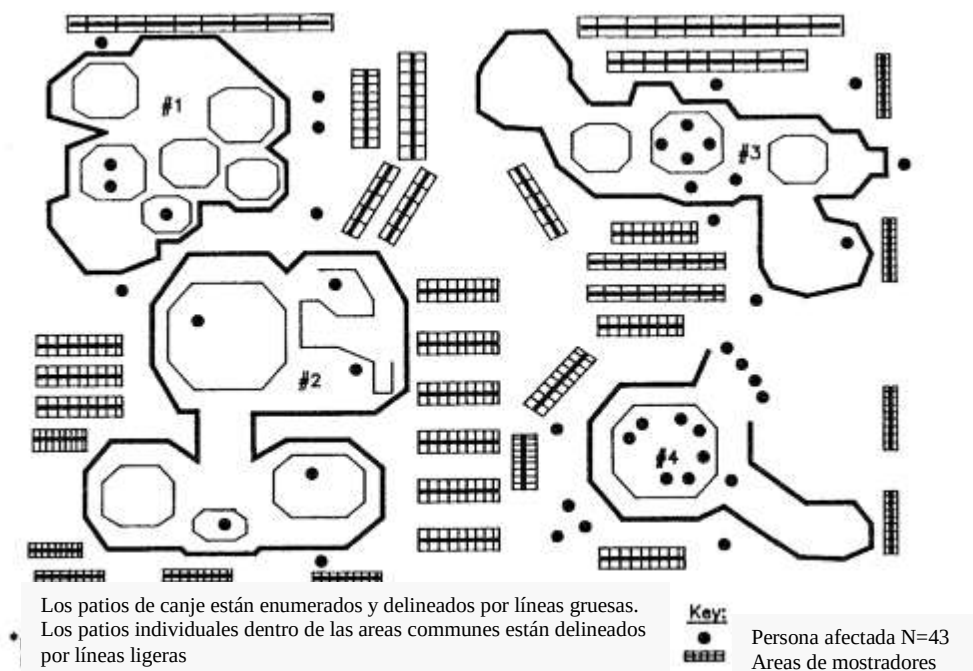


Fuente: 4

Figura 1.10

Casos de parotiditis en patios de canje de la Bolsa de Valores de

Chicago, Illinois, Agosto 18-Diciembre 25, 1987



Fuente: Datos sin publicar, CDC, 1988

ubicación de cada caso (su vivienda o su sitio de trabajo) con un punto o una "X". También se pueden marcar los sitios de exposición para mostrar la orientación de los casos.

La figura 1.10 muestra un mapa de puntos para un brote de parotiditis que ocurrió entre los empleados de la Bolsa de Valores de Chicago. Estudie la ubicación de cada caso en relación con los otros y las subáreas de trabajo. Las cuatro áreas enumerados con líneas gruesas son los áreas de trabajo. Ayuda la ubicación de los casos en el desarrollo de una hipótesis sobre la fuente de infección?

Usted probablemente note que los casos ocurrieron principalmente entre los trabajadores de los patios de canje No. 3 y No. 4; este agrupamiento de la enfermedad dentro de los patios de canje proporciona evidencia indirecta de que la parotiditis se transmitió persona a persona.

Persona

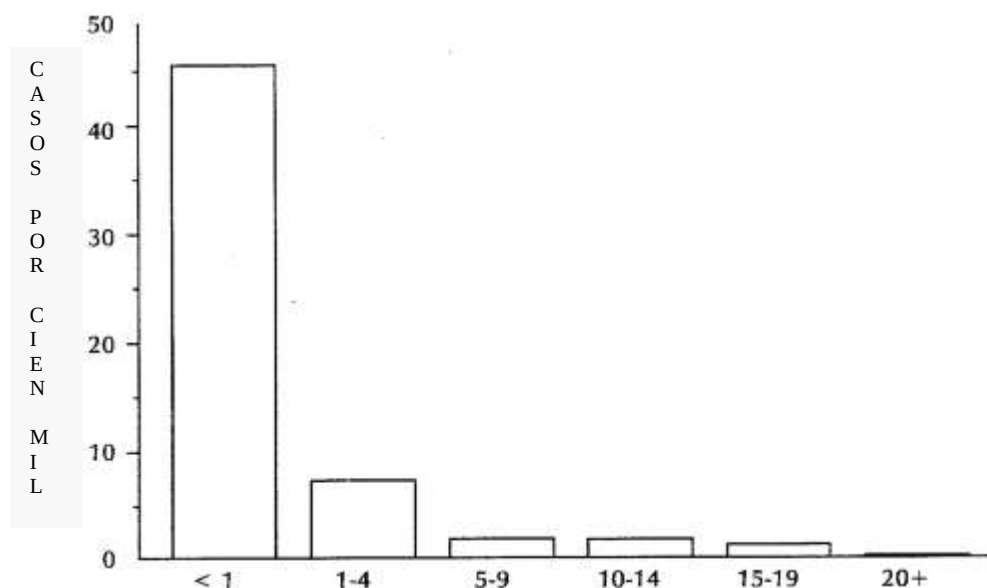
Cuando se organizan o analizan los datos por "persona" en la epidemiología descriptiva, hay varias categorías de persona disponibles. Se pueden utilizar las características inherentes (por ejemplo, edad, género, raza o etnia), las adquiridas (ocupación, aficiones, uso de medicamentos, tabaco o drogas), o las condiciones de vida (estado socioeconómico, acceso a servicios de salud). Estas categorías determinan en gran medida, quien está a mayor riesgo de experimentar un daño a la salud. Se pueden mostrar los datos de persona tanto en cuadros o en gráficas.

Cuando se realiza un análisis de datos de persona, muchas veces hay que probar varias categorías diferentes antes de encontrar cuales son más útiles. La edad y el género son las más importantes, y casi siempre es necesario analizar los datos por éstas categorías. Según el daño que se está investigando, se puede profundizar en otras categorías; con frecuencia, se quiere analizar más de una categoría en forma simultánea; por ejemplo, se puede mirar la edad y el género al mismo tiempo para ver si hay una diferencia en el desarrollo de una enfermedad según la edad de acuerdo al género, como en la enfermedad coronaria.

Edad. La edad es la característica de persona más importante, puesto que casi todos los daños a la salud varían con la edad. Varios factores que también varían con la edad están detrás de ésta asociación: la susceptibilidad, la oportunidad para exponerse, el período de incubación de la enfermedad y la respuesta fisiológica (que influye, entre otras cosas, en el desarrollo de las enfermedades).

Cuando se analizan los datos por edad, se intenta utilizar grupos de edad que son suficientemente estrechos para detectar los patrones de asociación con la edad que pueden existir. En una categorización inicial por edad, es tradicional usar intervalos de 5 años: 0 a 4 años, 5 a 9 años, 10 a 14 años, etc. Los intervalos más largos, como de 0 a 19 años, 20 a 39 etc., pueden esconder variaciones relacionadas con la edad que pueden ser útiles para identificar la población a riesgo. A veces, aún los intervalos de 5 años pueden esconder diferencias importantes. ¿Qué deben hacer las instituciones de salud para reducir el número de casos de tos ferina, según los datos presentados en la figura 1.11a?

Figura 1.11 a



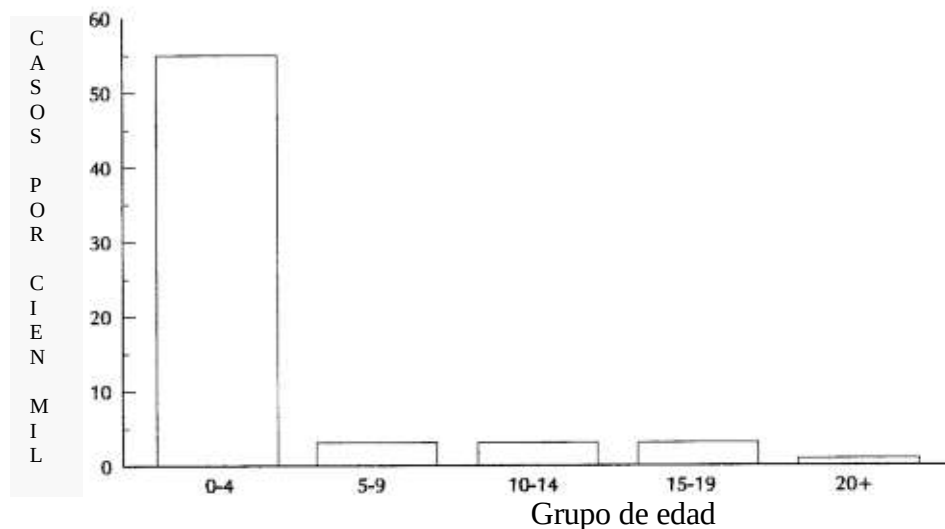
Incidencia de tos ferina por grupo de edad, Estados Unidos, 1989

Grupo de edad

Fuente: 9

Figura 1.11 a

Incidencia de tos ferina por grupo de edad, Estados Unidos, 1989



Fuente: 9

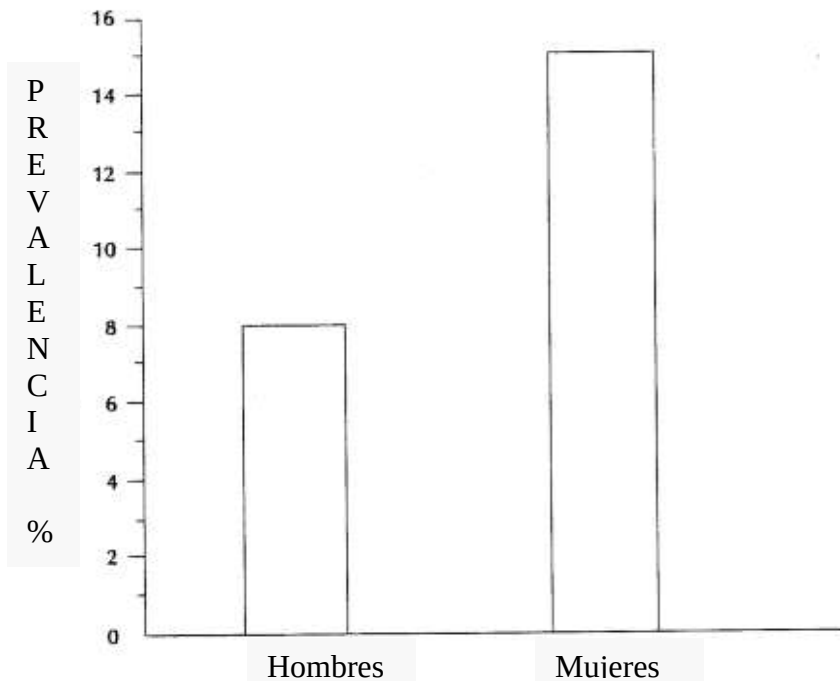
Es probable que Ud. piense que las instituciones de salud deben inmunizar a los niños menores de un año; examine la figura 1,11b. ¿Qué deben hacer las instituciones de salud? ¿Hubieran sido tan efectivas y eficientes éstas sugerencias?

Es probable que Ud. piense que las instituciones de salud deben vacunar a los niños menores de 5 años; esta recomendación hubiera sido efectiva, pero no eficiente, porque hubiera llevado a la vacunar más niños y desperdiciar recursos.

Género. En general, para muchas enfermedades los varones tienen tasas de enfermedad o muerte más altas que las mujeres; éstas diferencias relacionadas con el género se deben a las diferencias genéticas, anatómicas y hormonales entre los géneros, influyen en la susceptibilidad y en las respuestas fisiológicas de las personas. Por ejemplo, las mujeres pre-menopáusicas tienen un riesgo más bajo de sufrir enfermedad coronaria que los hombres de la misma edad; diferencia que se debe a los niveles más altos de estrógenos en las mujeres; de otra manera, las diferencias en la ocurrencia de enfermedades relacionadas con el género pueden deberse a diferencias en el nivel de exposición a algún patógeno. Por ejemplo, la figura 1.12 muestra que las lesiones crónicas de las manos y las muñecas ocurren dos veces más frecuentemente en las mujeres que en los hombres. ¿Cuáles son algunas de las diferencias entre los géneros que podrían explicar este hallazgo?

Figura 1.12

Prevalencia de trastornos derivados de traumatismos acumulados en mano y muñeca por género, Compañía Papelera A, 1990



Fuente NIOSH, datos sin publicar, 1991

Es probable que usted explicara la incidencia elevada de lesiones en las mujeres por su alta exposición a actividades que llevan a movimientos repetidos de mano/muñeca, tales como la de escribir a máquina. Con las enfermedades ocupacionales, es común que las diferencias entre los géneros reflejen el número de trabajadores en éstas ocupaciones; también es posible explicar la alta incidencia de éstas lesiones en las mujeres en términos de diferencias anatómicas (tal vez las mujeres tienen muñecas más susceptibles a lesiones crónicas).

Grupos étnicos y raciales. Cuando se examinan los datos epidemiológicos, es importante identificar grupos de personas que han vivido juntas por suficiente tiempo para tener características en común, sean biológicas o sociales. Hay varios términos de uso común para identificar estos grupos: raza, nacionalidad, religión, grupos reproductivos o sociales, como tribus, y otros aislados geográfica o socialmente.

Las diferencias que se observan entre grupos raciales o étnicos pueden deberse a la susceptibilidad o la exposición o pueden reflejar otros factores que influyen directamente en el riesgo de enfermarse, como el estado socioeconómico y el acceso a los servicios de salud. En la figura 1.13, se muestran las tasas de suicidio en cinco grupos diferentes.

Figura 1.13

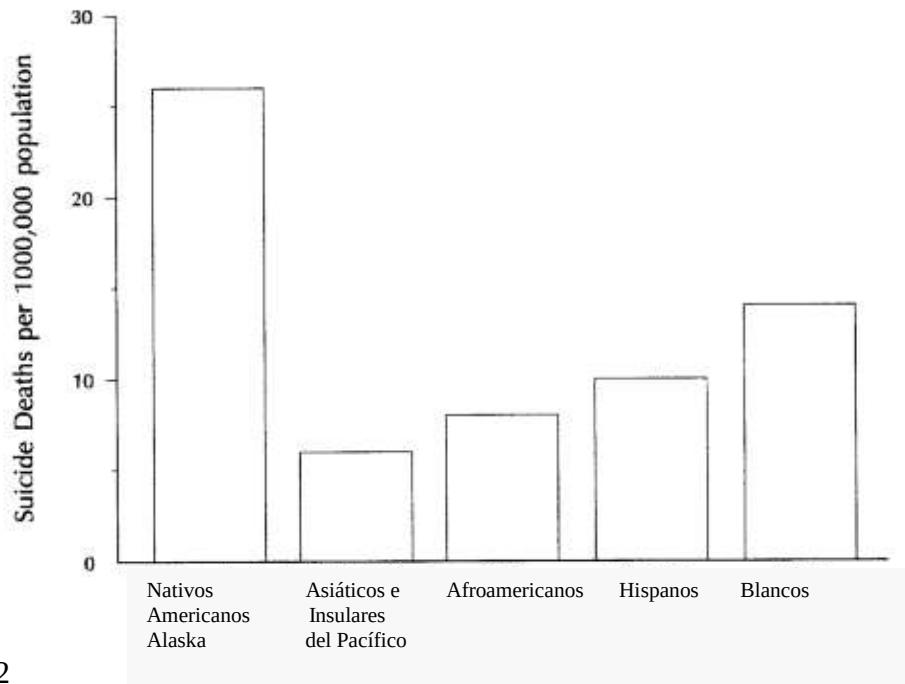
Tasas de suicidios en personas de 15 a 24 años de edad de acuerdo a su raza o etnia, Estados Unidos, 1988

D
E
F
U
N
C
I
O
N
E
S

P
O
R

C
I
E
N

M
I
I.



Fuente: 22

Es claro que esta gráfica muestra un rango de tasas de suicidio para los cinco grupos, los cuales podrían orientar programas de prevención e investigaciones posteriores.

Estado socioeconómico. El estado socioeconómico es difícil de cuantificar, está conformado por variables tales como la ocupación, los ingresos familiares, el nivel educativo, las condiciones de vida y el estatus social. Las variables que son más fáciles de medir no necesariamente reflejan todo el concepto. Sin embargo, con frecuencia se mide la ocupación, los ingresos familiares y el nivel educativo, aunque se reconoce que éstos factores no reflejan en forma precisa el estado socioeconómico.

La frecuencia de muchas enfermedades aumenta con la disminución en el estado socioeconómico. Por ejemplo, la tuberculosis es más común en personas del estrato socioeconómico más bajo. Tanto la mortalidad infantil como el ausentismo laboral por incapacidad, están asociados con bajos ingresos familiares. Estos patrones reflejan exposiciones a patógenos, una resistencia más baja y menos acceso a los servicios de salud. También pueden formar parte de una relación interdependiente que es difícil de desenredar. Por ejemplo uno se puede preguntar lo siguiente: ¿Es que el estado socioeconómico contribuye a la incapacidad o es que la incapacidad contribuye al estado socioeconómico bajo?

Algunas enfermedades son más frecuentes entre personas de estado socioeconómico más alto. Estas condiciones incluyen el cáncer de mama, el síndrome de Kawasaki y el codo de tenista (epicondilitis) . Otra vez, las diferencias en la exposición pueden explicar al menos algunas de estas diferencias.

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica
Ejercicio 1.4

La siguiente serie de cuadros muestran información de *persona* sobre casos de la enfermedad desconocida que se describe en la Figura 1.5.

Mire de nuevo la Figura 1.5, estudie la información que aparece en los cuadros del ejercicio y describa, a continuación, en sus propias palabras de qué forma se distribuye el brote de la enfermedad por tiempo y persona. Escriba aquí su descripción.

Facultad de Medicina de Managua.

Especialidad de Toxicología Clínica

Incidencia de enfermedad por edad y sexo en 24 aldeas encuestadas en un año

Grupo de edad (años)	Masculinos			Femeninos		
	Población	# Casos	Tasa por 1,000	Población	# Casos	Tasa por 1,000
<1	327	0	0	365	0	0
1	233	2	8,6	205	1	4,9
2	408	30	73,5	365	16	43,8
3	368	26	70,7	331	28	84,6
4	348	33	94,8	321	32	99,7
5-9	1574	193	122,6	1531	174	113,7
10-14	1329	131	98,6	1276	95	74,5
15-19	1212	4	3,3	1510	17	11,3
20-24	1055	1	0,9	1280	51	39,8
25-29	882	1	1,1	997	75	75,2
30-34	779	4	5,1	720	47	65,3
35-39	639	4	6,3	646	51	78,9
40-44	469	10	21,3	485	34	70,1
45-49	372	7	18,8	343	18	52,5
50-54	263	13	49,4	263	12	45,6
55-59	200	5	25,0	228	6	26,3
60-64	164	9	53,6	153	3	19,6
65-69	106	4	37,7	105	2	19,1
>69	80	6	75,0	114	2	17,5
□ Total	10812	483	44,7	11238	664	59,1

Ejercicio 1.4, Cuadro 2

Incidencia de enfermedad en mujeres por estado marital y edad

Grupo de edad (años)	Casadas			Solteras		
	Población	# Casos	Tasa por 1,000	Población	# Casos	Tasa por 1,000
16-29	1905	89	46,7	1487	16	10,7
30-49	1684	98	58,2	141	4	28,4
>49	387	4	10,3	26	0	0
Total	3976	191	48,0	1654	20	12,1

Ejercicio 1.4, Cuadro 3

Incidencia de enfermedad por ocupación, edad y género

Género	Trabaja en el Molino?	Grupo etario	Enfermos	Sanos	Total	% Enfermos

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**

Femeninos	Si	<10	0	0	0	-
		10-19	2	330	332	0,6
		20-29	4	194	198	2,0
		30-44	2	93	95	2,1
		45-54	0	9	9	0
		>54	0	5	5	0
Femeninos	No	<10	28	577	605	4,6
		10-19	5	200	205	2,4
		20-29	12	204	216	5,6
		30-44	16	220	236	6,8
		45-54	4	91	95	4,2
		>54	1	92	93	1,1
Masculinos	Si	<10	0	0	0	-
		10-19	3	355	358	0,8
		20-29	1	361	362	0,3
		30-44	3	318	321	0,9
		45-54	0	93	93	0
		>54	1	51	52	1,9
Masculinos	No	<10	23	629	652	3,5
		10-19	4	161	161	2,4
		20-29	1	12	13	7,7
		30-44	0	10	10	0
		45-54	1	14	15	6,7
		>54	4	26	30	13,3

**Ejercicio 1.4, Cuadro 4
Incidencia de enfermedad por estatus socioeconómico
en 24 aldeas* encuestadas en un año**

Estaus socioeconómico de la familia	Casos	Población	Tasa por 1,000
Estrato1 (e inferior)	99	796	124,4
Estrato 2	240	2888	83,1
Estrato 3	260	4868	53,4
Estrato 4	177	5035	35,2
Estrato 5	132	5549	23,8
Estrato 6	23	1832	12,6
Estrato 7 (y superior)	2	769	2,6
<u>□Total</u>	933	21737	42,9

*Restringido a casos que se desarrollaron después de 30 días de residencia
Respuestas en la página 65.

La epidemiología analítica

Como ha podido observar, gracias a la epidemiología descriptiva podemos identificar diversas características de personas que padecen una enfermedad, y podemos cuestionarnos si estos rasgos distintivos son realmente insólitos; sin embargo, la epidemiología descriptiva no da respuesta a esa pregunta. Para responder a ésta pregunta, hay que acudir a la epidemiología analítica, usando un grupo de comparación. Los grupos de comparación, que proporcionan datos basales partir de los que comparar, son una característica clave de la epidemiología descriptiva.

Por ejemplo, en un brote de hepatitis A, se encontró que casi todas las personas infectadas habían comido unos pasteles de una pastelería específica y habían tomado directamente el agua municipal. Sin embargo, sin conocer los hábitos de las personas que no se infectaron, fue imposible concluir que los pasteles y/o el agua municipal eran la fuente de transmisión. Para resolver éste problema, también se investigó un grupo de personas sanas de la misma población; dentro de este grupo de comparación, casi todos habían tomado el agua municipal pero pocas habían comido los pasteles, lo cual indicó que los pasteles de la pastelería específica eran un factor de riesgo para contraer la hepatitis A.

Cuando se encuentra que las personas con una característica particular tienen una mayor posibilidad de padecer una enfermedad que las personas sin la característica, se dice que la característica **se asocia con** la enfermedad. La característica puede ser un factor demográfico como edad, sexo, raza, un factor constitucional como el grupo sanguíneo o el estado inmunológico, un comportamiento o una acción, como fumar o comer una ensalada de papas, o una circunstancia como vivir cerca a un sitio de desechos de materiales tóxicos. La identificación de factores que se asocian con una enfermedad ayuda en la identificación de poblaciones de alto riesgo que pueden ser el blanco de actividades de prevención y control. La identificación de factores de riesgo también orienta la investigación de las causas de la enfermedad.

Entonces, la epidemiología analítica tiene que ver con la búsqueda de las causas y los efectos, de los **por qué** y los **cómos** de una enfermedad. La epidemiología analítica se utiliza para cuantificar la asociación entre variables de exposición y variables de resultado y para probar las hipótesis sobre las relaciones causales. Aunque la epidemiología no puede demostrar definitivamente que una exposición particular causó una enfermedad particular, si puede proporcionar evidencia suficiente para tomar medidas adecuadas de prevención y control.

Se pueden clasificar los estudios epidemiológicos en **experimentales** u **observacionales**. En un estudio experimental se asigna la exposición para cada individuo (estudio clínico) o comunidad (estudio comunitario); después se hace un seguimiento de los individuos o las comunidades para detectar los efectos de la exposición. En un estudio observacional, solamente se observa el estado de exposición y su efecto en los participantes, como se hizo en el ejemplo de hepatitis A, que ejemplifica un estudio observacional..

Dos tipos de estudio observacional son los estudios de cohorte y de casos y controles. Un estudio de cohorte se asemeja conceptualmente a un estudio experimental. Se clasifica a los participantes según su exposición y después se los observa para detectar la enfermedad bajo estudio. A diferencia de un estudio experimental, no se manipula la exposición, sólo se la observa. Después de un período de tiempo, se compara la tasa de enfermedad en el grupo de exposición con la tasa en el grupo no expuesto; el tiempo del seguimiento varía desde unos pocos días para una enfermedad aguda a varias décadas para las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y otras enfermedades crónicas. El estudio de Framingham es un estudio de cohorte bastante conocido donde se ha hecho un seguimiento de más de 5,000 personas desde los principios de los 1950s para establecer los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.

El estudio de casos y controles es más común que el estudio de cohortes. En un estudio de casos y controles, se selecciona un grupo de personas con una enfermedad (los casos) y un grupo sin la enfermedad (los controles) y se hace una comparación entre sus patrones de exposición. El estudio de hepatitis A descrito arriba es un ejemplo de un estudio de casos y controles. Es indispensable identificar un grupo control apropiado para estimar la

prevalencia de exposición esperada.

En resumen, el propósito de un estudio epidemiológico es cuantificar la relación entre una exposición y un resultado del estado de salud. Siempre hay por los menos dos grupos, uno de los cuales funciona como grupo de comparación; en un estudio experimental, el investigador asigna la exposición de un grupo de participantes; en un estudio observacional, no se asigna la exposición. En un estudio de cohortes, se seleccionan los participantes según su estado de exposición y se los sigue para detectar el daño a la salud; en un estudio de casos y controles, se seleccionan los participantes según si tienen o no la enfermedad y después se investiga su exposición previa.

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica
EJERCICIO 1.5

Clasifique cada uno de los siguientes estudios en experimental, observacional de cohorte, observacional de casos y controles, o estudio no epidemiológico.

- _____ a. Estudio de la Experiencia de Vietnam: los casos estaban compuestos por cientos de soldados estacionados en Vietnam desde 1969-1971 y cientos de soldados estacionados en Europa desde 1969-1971. A mediados de los años 80, los investigadores determinaron y compararon la tasa de mortalidad y la prevalencia de enfermedad en ambos grupos.
- _____ b. Los sujetos eran 59 pacientes con cáncer terminal. A todos se les administró un nuevo tratamiento. La supervivencia mensual fue registrada durante 2 años.
- _____ c. Los sujetos estaban formados por personas con triquinosis confirmada por laboratorio, y un amigo sano de cada uno de ellos. A todos los casos se les preguntó sobre su consumo de cerdo y otros productos cárnicos
- _____ d. Los sujetos eran niños inscritos en una organización de prestadora de servicios prepagados de salud. A los 18 meses, a cada niño se le administró al azar uno o dos tipos de vacuna contra el *Haemophilus influenzae*. Se les pidió a los padres que anotaran en una tarjeta cualquier efecto secundario que surgiera, y enviar la tarjeta por correo después de dos semanas.
- .

Respuestas en la página 66.

Causalidad

Aunque se utiliza la epidemiología analítica para establecer las causas de las enfermedades, no es una tarea fácil. Primero, no todas las asociaciones entre exposiciones y enfermedades reflejan relaciones causales. Además, los modelos de causalidad requieren la interacción precisa de factores y condiciones. Finalmente, todavía se está discutiendo el concepto filosófico de causa en la literatura científica. No obstante, los siguientes modelos y directrices proporcionan un marco. Se presentará a continuación los pasos para la consideración de la causalidad de un modo práctico.

En este curso, se define la **causa** de una enfermedad como el factor (o característica) que influye en la ocurrencia de una enfermedad; un aumento en el factor lleva a un incremento en la enfermedad. La reducción en el factor lleva a una reducción en la enfermedad. Si la enfermedad no se desarrolla sin la presencia del factor, se dice que es un **factor causal necesario**. Si la enfermedad siempre ocurre en la presencia del factor, se dice que es un **factor causal suficiente**. La exposición al Mycobacterium tuberculosis es necesario para el desarrollo del M. tuberculosis, pero este factor no es suficiente, puesto que no todas las personas que se infectan desarrollan la enfermedad. De otra manera, la exposición a un inóculo grande del virus de la rabia es suficiente para causar la enfermedad en las personas susceptibles, puesto que el cuadro de rabia siempre es mortal.

Se han propuesto una variedad de modelos de causalidad de las enfermedades. Los modelos son representaciones simplificadas a propósito. En este caso, el propósito del modelo es facilitar la comprensión de la naturaleza, la cual es compleja. Dos de estos modelos se discuten a continuación.

La tríada epidemiológica:

Agente, hospedero y ambiente

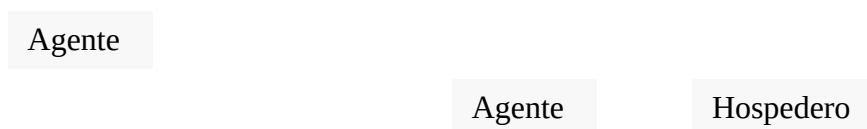
El triángulo epidemiológico o tríada epidemiológica es el modelo tradicional de la causalidad de las enfermedades infecciosas. Tiene tres componentes: un agente externo, un hospedero susceptible y un ambiente que facilita la interacción entre el agente y el hospedero; en este modelo, el ambiente influye en el agente, el hospedero y en la vía de transmisión desde una fuente de infección al hospedero. La figura 1.14 muestra dos versiones de este modelo en forma de diagrama.

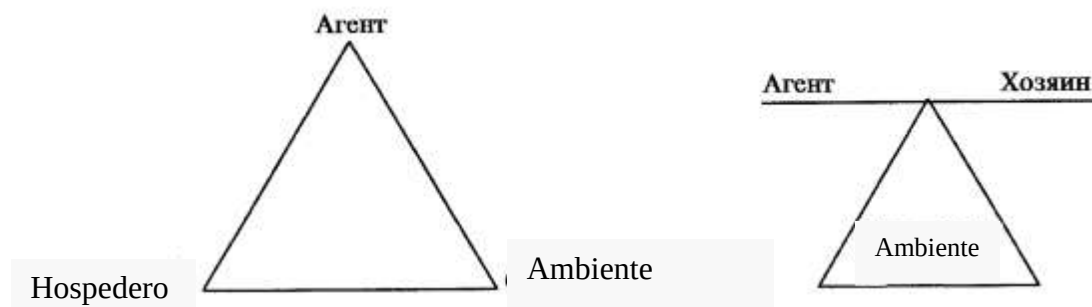
Factores del agente

El Agente, originalmente, se refería a un microorganismo infeccioso (el virus, la bacteria, el parásito u otro microbio). Generalmente, estos agentes deben estar presentes para que ocurra la enfermedad (son necesarios pero no siempre suficientes). Es decir, son necesarios pero no siempre suficientes para causar una enfermedad.

Conforme la epidemiología se ha aplicado a las enfermedades no infecciosas, se ha modificado el concepto de agente para incluir las causas físicas y químicas de las enfermedades. Estos incluyen los contaminantes químicos como el contaminante L-triptófano que causa el síndrome de eosinofilia-mialgia y las fuerzas físicas como las mecánicas repetitivas asociadas con el síndrome del túnel carpiano. Este modelo no es tan apropiado para algunas enfermedades no infecciosas, especialmente cuando no es fácil determinar si un factor específico debe clasificarse como un agente o como un factor ambiental.

Figura 1.14
Triángulo epidemiológico tríada (viga balanceada)





Factores del hospedero

Los factores del hospedero son factores intrínsecos que influyen en la exposición, susceptibilidad o respuesta individual a un agente causal. Los factores que influyen en la posibilidad de exposición de una persona incluyen la edad, la raza, el sexo, el estado socioeconómico, el comportamiento (hábitos de fumar, abuso de drogas narcóticas, estilos de vida, prácticas sexuales, uso de anticonceptivos, etc.), por mencionar solamente algunos de ellos. Los factores que influyen en la susceptibilidad y respuesta a un agente dado incluyen la edad, la composición genética, el estado nutricional e inmunológico, la presencia de otras enfermedades o drogas y su composición psicológica.

Factores ambientales

Los factores ambientales son factores extrínsecos que influyen en el agente y en la posibilidad de una exposición. Generalmente, los factores ambientales incluyen factores físicos, como geología, clima y ambiente físico que nos rodea (v.gr, en un ancianato, o un hospital, etc.); los factores biológicos como los insectos que transmiten agentes y los factores socioeconómicos como hacinamiento, saneamiento, y la disponibilidad de servicios de salud.

Los factores del agente, el hospedero y el ambiente se interrelacionan en compleja variedad de formas para producir una enfermedad. El balance y la interacción necesarias para la ocurrencia de enfermedades difieren de una enfermedad a otra. Cuando se buscan relaciones causales, hay que investigar cada uno de los componentes y analizar sus interacciones para encontrar medidas de prevención y control prácticas y efectivas.

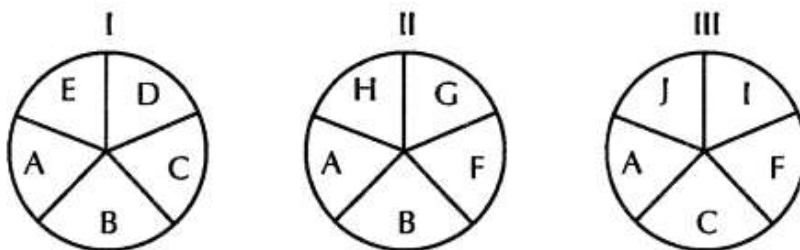
Los componentes de la causa y los pasteles de causalidad

Puesto que el modelo agente-hospedero-ambiente no funciona bien para algunas enfermedades no infecciosas, se han desarrollado modelos diferentes; uno de los más recientes se basa en la naturaleza causal múltiple de muchas enfermedades.

Este modelo se ilustra en la figura 1.15. Los pedazos del pastel demuestran los factores que actúan para causar una enfermedad, con la causa suficiente representada por todo el pastel. ¿Cuál es la parte de la causa **necesaria** para la enfermedad hipotética mostrada en éste ejemplo?

Los factores (representados por las partes del pastel en éste modelo) son **causas componentes de una causa suficiente**. Estos factores incluyen tanto factores intrínsecos del hospedero, como los factores extrínsecos del modelo agente-hospedero-ambiente. Rara vez es suficiente un componente único. Por ejemplo, aún la exposición a un agente altamente contagioso, como el virus del sarampión, no siempre causa la enfermedad (el hospedero tiene que ser susceptible); otros factores del hospedero también son importantes.

Figura 1.15
Pasteles causales de Rothman: esquemas conceptuales
de causas hipotéticas de enfermedades



Fuente: 25

Al otro extremo, un agente que no causa una enfermedad en una persona sana puede ser patógeno en otras circunstancias; por ejemplo, el Pneumocystis carinii coloniza a las personas sanas sin causarle problemas, pero causa una neumonía potencialmente fatal en personas con SIDA. Entonces, la presencia de Pneumocystis carinii es una causa necesaria pero no suficiente de la neumonía neumocística. En la figura 1.15, ésta está representado por el componente A en cada pastel.

Si los tres pasteles del modelo representan todas las causas suficientes de una enfermedad particular, el componente A sería una causa necesaria de la enfermedad. Puesto que se incluye el componente A en todas las causas suficientes, éste componente tiene que estar presente para causar la enfermedad, en general, con varias combinaciones de los otros factores. En general, los agentes infecciosos son representados por el componente A. ¿Sabía de antemano que “A” era una causa necesaria de la enfermedad hipotética representada en cada pastel?

Una enfermedad particular puede ser el resultado de muchas causas diferentes, cada una siguiendo una vía diferente al mismo fin; por ejemplo, el cáncer del pulmón puede resultar de una causa suficiente que incluye el hábito de fumar como el componente de una causa; el hábito de fumar no es una causa suficiente, puesto que no todos los fumadores desarrollan el cáncer del pulmón; tampoco es una causa necesaria, puesto que hay personas con cáncer del pulmón que nunca han fumado; el hábito de fumar podría representarse por el componente B, que está presente en las causas suficientes I y II, pero no en la III, la exposición al asbesto podría representarse por el componente C, presente en I y III, pero no en II. Puesto que personas que nunca han fumado ni tenido exposición a asbesto pueden desarrollar el cáncer del pulmón, tendría que existir por lo menos una causa suficiente que no incluye ni el componente B ni el C.

Para aplicar éste modelo, no es necesario identificar cada componente de una causa suficiente antes de implementar acciones de prevención. Se puede bloquear cualquier componente de una causa suficiente para prevenir una enfermedad a través de esta vía. Por ejemplo, si se eliminara el hábito de fumar, se podría prevenir el cáncer del pulmón causado por las causas suficientes I y III, aunque algunos casos seguirían ocurriendo a través de la causa suficiente II.

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica
Ejercicio 1.6**

Utilice los dos modelos (Agente-hospedero-Medioambiente y los pasteles causales) para describir lo siguiente:

a. Utilice el modelo Agente-hospedero-Medioambiente para describir el papel del virus de inmunodeficiencia humano (VIH) en el SIDA.

Agente:

Hospedero:

Ambiente:

b. Algunos de los factores de riesgo de la enfermedad cardíaca son fumar, la hipertensión, la obesidad, la diabetes, niveles altos de colesterol, la inactividad física, el stress y la personalidad del tipo A. ¿Son estos factores de riesgo causas necesarias, causas suficientes o causas componentes?

Respuestas en la página 66.

La epidemiología en la práctica de la salud pública

La epidemiología es una herramienta esencial para realizar cuatro funciones fundamentales: la vigilancia de salud pública en salud pública, la investigación de enfermedades, los estudios analíticos, y la evaluación de programas. Aunque una unidad de epidemiología activa también puede realizar otras funciones, estas son las áreas claves a través de las cuales se puede utilizar la epidemiología para promover la salud pública.

Vigilancia de salud pública

A través de la vigilancia de salud pública, un servicio de salud recoge, analiza, interpreta y difunde los datos de salud, en forma continua y sistemática. Un servicio local de salud utiliza la vigilancia en salud pública para evaluar la salud de una comunidad. Cuando un departamento dispone de información sobre los patrones de ocurrencia de las enfermedades y el potencial de otros daños a la salud, puede investigar, prevenir y controlar efectivamente las enfermedades de la comunidad.

En el nivel local, los informes de casos de enfermedades de notificación obligatoria, como sarampión, cólera o sífilis, notificados por los prestadores de servicios de salud, son la fuente de datos de vigilancia de salud pública más comunes. Además, se puede disponer de datos procedentes de informes de laboratorios, certificados de defunción, encuestas, registros de enfermedades y datos de programas de salud (por ejemplo, sobre la cobertura de vacunación). También, los departamentos de salud pueden tener información sobre investigaciones de casos o conglomerados de casos.

La mayoría de los servicios locales de salud utilizan sistemas de vigilancia sencillos. Ellos monitorean informes individuales de morbilidad y mortalidad, registran una cantidad limitada de información sobre cada caso y buscan establecer patrones por tiempo, lugar y persona. Desafortunadamente, un servicio local de salud puede recibir informes de sólo el 10% a 25% de los casos de enfermedades de notificación obligatoria que ocurren. No obstante, los servicios de salud han encontrado que aún un sistema de vigilancia sencillo puede ser invaluable para la detección de problemas y la orientación de acciones de salud pública. El jefe de epidemiología de un servicio local de salud dijo que "la vigilancia de salud pública es la ocupación principal del epidemiólogo; ella impregna y da la pauta de todas sus actividades".

Investigación de enfermedades.

Como ya se mencionó, la vigilancia en salud pública suministra "información para la acción". La primera acción de un servicio local de salud cuando recibe un informe de un caso o un brote es la de investigarlo. La investigación puede limitarse a una llamada telefónica para clarificar las circunstancias de un caso, o puede involucrar una extensa investigación de campo, de manera coordinada con docenas de personas para la determinar la magnitud y causas de una epidemia de gran tamaño.

Los objetivos de las investigaciones varían. Con una enfermedad de notificación obligatoria, un objetivo puede ser identificar casos adicionales que no han sido notificados o reconocidos, para controlar la transmisión de la enfermedad. Por ejemplo, una parte fundamental de la investigación de las enfermedades de transmisión sexual es la identificación de los contactos sexuales del caso; cuando se realizan entrevistas y exámenes de laboratorio de estos contactos, muchas veces se encuentran infecciones sintomáticas; al tratar a éstas personas, el servicio local de salud puede prevenir la ocurrencia ulterior de la enfermedad.

Para otras enfermedades, el objetivo de la investigación puede ser el de identificar una fuente o vehículo de una infección que puede controlarse o limitarse. Por ejemplo, cuando se investiga un caso de botulismo, se trata de identificar el vehículo contaminado con el tóxico del botulismo. Una vez que se encuentra el vehículo, los investigadores pueden establecer cuántas personas se han expuesto y cuántos están a riesgo de exposición e implementar medidas para prevenir la exposición. En Taiwán, los investigadores de un brote de botulismo encontraron que las latas de maní de una casa comercial estaban asociadas con la infección, con base en lo cual, se retiró el producto del mercado a nivel nacional de las bodegas, tiendas y hogares para disminuir el riesgo de exposición de otras personas.

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

Para algunas enfermedades, el objetivo de la investigación puede ser el de aprender más sobre la enfermedad (su historia natural, su espectro clínico, su epidemiología descriptiva y los factores de riesgo). En el brote nacional del síndrome de choque tóxico durante 1980 en los Estados Unidos, las investigaciones iniciales se enfocaron en establecer una definición de caso basado en los síntomas clínicos y describir las poblaciones a riesgo por tiempo, lugar y persona. A partir de la epidemiología descriptiva, los investigadores lograron desarrollar unas hipótesis que podían probar con estudios analíticos. Se llevaron a cabo una serie de estudios cada vez más enfocados, desde mujeres menstruando hasta mujeres que usaron tampones y finalmente mujeres que usaron una marca específica de tampones, información que impulsó el retiro del mercado de éste producto y a investigaciones posteriores para averiguar cuales componentes del tampón eran responsables del síndrome (8).

Las investigaciones antes descritas son a veces referidas como “epidemiología gasta-suelas” lo que invoca imágenes de dedicados y acaso fatigados de epidemiólogos aplanando el pavimento en búsqueda de los casos adicionales que entrevistar y de las pistas para identificar las fuentes y modo de transmisión de la enfermedad. A este enfoque se le rinde tributo con el símbolo del Servicio de Inteligencia Epidémica, los cuadros de detectives de enfermedades del CDC: un zapato con un agujero en la suela.

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica
Figura 1.16
Zapato del Servicio de Inteligencia Epidémica (EIS)



Estudios analíticos

Algunas veces, la vigilancia de salud pública y la investigación de casos son suficientes para identificar las causas, vías de transmisión y medidas de prevención y control. Sin embargo, a veces hay que probar las hipótesis generadas, mediante técnicas analíticas.

Al principio, los investigadores utilizan la epidemiología descriptiva para investigar agrupamientos o brotes de casos; examinan la incidencia de la enfermedad y su distribución por tiempo, lugar y persona; calculan tasas e identifican la población de alto riesgo. Cuando encuentran una asociación fuerte entre una exposición y una enfermedad, los investigadores pueden establecer medidas de control apropiadas de forma inmediata. Sin embargo, con más frecuencia, los estudios descriptivos generan hipótesis que hay que probar con estudios analíticos.

Los epidemiólogos deben familiarizarse con todos los aspectos de un estudio analítico, incluyendo el diseño, la realización, el análisis y la interpretación y debe comunicar claramente los hallazgos de sus investigaciones.

- El **diseño** del estudio incluye el más apropiado diseño metodológico, el protocolo y las justificaciones, el cálculo del tamaño de las muestras, los criterios para la selección de los participantes (por ejemplo, la escogencia de los controles), el diseño de las encuestas y varias otras tareas que son parte del plan del estudio.
- Para **realizar** el estudio, hay que obtener las autorizaciones necesarias, extraer la información de archivos y registros, localizar y entrevistar individuos, recolectar y manejar las muestras y los datos.
- El **análisis** empieza con una descripción de los datos y progresa a un cálculo de tasas, a la creación de cuadros comparativos (por ejemplo cuadros de 2 X 2), medidas de asociación (por ejemplo riesgos relativos, cocientes de suertes), pruebas de significación estadística (por ejemplo ji-cuadrada), límites de confianza, etc. Muchos estudios epidemiológicos requieren técnicas más avanzadas de análisis, tales como análisis estratificado, regresión y modelación.
- Finalmente, durante la **interpretación** hay que poner en perspectiva los hallazgos y hacer las recomendaciones idóneas.

Evaluación

La evaluación de medidas de prevención y control es otra responsabilidad de los epidemiólogos. Para realizar una evaluación, hay que tomar en cuenta tanto la efectividad como la eficacia. La efectividad se refiere a la capacidad del programa para producir los resultados esperados en el campo. La efectividad difiere de la eficacia que la capacidad de producir resultados bajo condiciones ideales. Finalmente la eficiencia se refiere a la capacidad de producir los resultados esperados con un gasto mínimo de tiempo y recursos. Por ejemplo, la evaluación de un programa de inmunización podría comparar la eficacia teórica con la efectividad de campo, y podría evaluar la eficiencia con la cual se puede lograr resultados aceptables.

Temas específicos en la epidemiología y las enfermedades

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

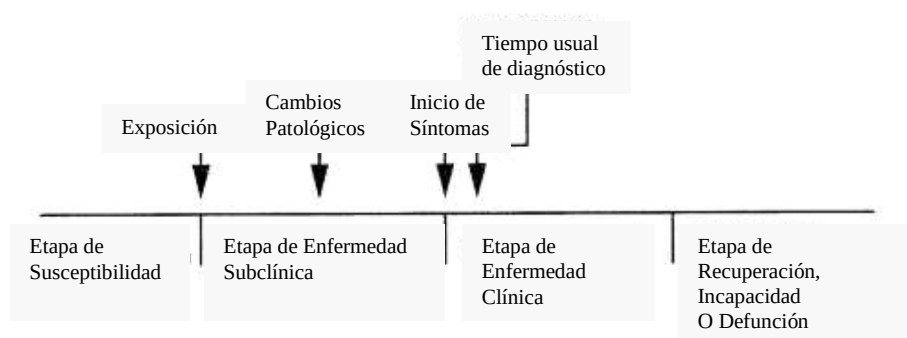
Aunque se podría aplicar el abordaje epidemiológico a todo tipo de enfermedad, lesiones y condiciones de salud, la cadena de infección para las enfermedades infecciosas está entre lo mejor entendido por la epidemiología. Además, las enfermedades infecciosas siguen siendo importantes para las actividades de los servicios locales de salud pública locales y estatales o regionales. Por esto se presenta una descripción de los conceptos claves de la epidemiología de las enfermedades infecciosas. Aunque éstos conceptos se basan en las enfermedades infecciosas, se pueden aplicar a las enfermedades no infecciosas.

La historia natural y el espectro de las enfermedades.

La historia natural se refiere al progreso en el tiempo de una enfermedad en un individuo en ausencia de intervención. El proceso empieza con la exposición a, o acumulación de, factores de riesgo capaces de causar la enfermedad; sin la intervención médica, el proceso termina con la recuperación, incapacidad o muerte. La mayoría de las enfermedades tienen una historia natural característica (pobrementemente entendida en muchas), aunque la duración y las manifestaciones clínicas pueden variar de un individuo a otro. En un individuo específico, el curso normal de la enfermedad puede interrumpirse en cualquier momento por el uso de medidas de prevención o control, factores del huésped y otras influencias.

Como se muestra en la figura 1.17, la historia natural empieza con la exposición a, o la acumulación de, factores de riesgo suficientes para desencadenar la enfermedad en un huésped susceptible. Para las enfermedades infecciosas, la exposición es, en general, a un microorganismo. Para los cánceres, los factores críticos pueden requerir tanto los iniciadores de cáncer, (como las fibras de asbesto o los componentes del humo del tabaco para el cáncer pulmonar) como los promotores de cáncer (estrógenos para el cáncer del endometrio).

Figura 1.17
Historia natural de la enfermedad



En general, hay un período de cambios patológicos subclínicos después de una exposición, que termina con el inicio de los síntomas; para las enfermedades infecciosas, éste período se llama "período de incubación"; para enfermedades crónicas se llama "período de latencia"; este período puede ser tan breve como de unos segundos para las reacciones tóxicas y de hipersensibilidad o tan largo como varias décadas para algunas enfermedades crónicas. Aún para una enfermedad específica, el período de incubación característico tiene un rango. Por ejemplo, para hepatitis A, el rango es de 2 a 6 semanas. Para la leucemia asociada con la bomba atómica en Hiroshima, al rango fue de 2 a 12 años, con un pico a los 6 a 7 años. Aunque la enfermedad no se manifiesta clínicamente durante el período de incubación, algunos cambios patológicos pueden detectarse a través de pruebas de laboratorio, radiografías u otros métodos de tamizaje. La mayoría de los programas de tamizaje pretenden identificar la enfermedad durante ésta etapa de su historia natural, puesto que la intervención temprana puede ser más eficaz que en etapas más avanzadas.

El inicio de los síntomas marca la transición entre la enfermedad subclínica y clínica. Sin embargo, en algunas personas, la enfermedad nunca progresa hasta establecer manifestaciones clínicas. En otras personas, la enfermedad puede causar un amplio rango de manifestaciones clínicas, desde leves hasta graves o fatales.

Se utilizan tres términos para describir una enfermedad infecciosa según la evolución después de la exposición a un agente infeccioso.

1. La **infectividad**, que se refiere a la proporción de las personas expuestas que desarrollan la infección.
2. La **patogenicidad**, que se refiere a la proporción de personas infectadas que desarrollan una enfermedad clínica.
3. La **virulencia**, que se refiere a la proporción de personas con la enfermedad clínica que enferman gravemente o que mueren.

Por ejemplo, el virus de la hepatitis A tiene una patogenicidad y una virulencia baja en niños, puesto que la mayoría son asintomáticos y muy pocos desarrollan una enfermedad grave. En personas con una buena nutrición, el virus del sarampión tiene una patogenicidad alta pero una virulencia baja, puesto que casi todas las personas infectadas desarrollan el exantema característico, pero muy pocas desarrollan las complicaciones graves del sarampión como lo son la neumonía y la encefalitis; en personas con mala nutrición, el sarampión es una enfermedad más virulenta, con una mortalidad de 5-10%. Finalmente, el virus de la rabia es altamente patogénico y virulento, puesto que casi el 100% de las personas infectadas (que no reciben tratamiento), desarrollan la enfermedad y fallecen.

La historia natural y el espectro de la enfermedad son un reto para el médico y el trabajador de salud pública. Dado el amplio espectro clínico, los casos de una enfermedad diagnosticados por el médico en la comunidad son solamente la "punta del iceberg". En muchos casos, puede ser demasiado temprano para diagnosticarlos o pueden permanecer asintomáticos. Para el trabajador de salud pública, el reto es que hay personas asintomáticas o con enfermedades no diagnosticadas que pueden, sin embargo, transmitir la enfermedad a los demás. Tales personas

que son infecciosas pero que no tienen una enfermedad clínica se llaman "**portadores**". Con frecuencia, los portadores son personas con la enfermedad en el período de incubación o con infecciones sin manifestaciones clínicas. Las personas con sarampión, hepatitis A y varias otras enfermedades son infecciosas varios días antes del inicio de los síntomas clínicos. De otra manera, los portadores pueden ser personas que se han recuperado de una enfermedad clínica, como los portadores crónicos del virus de la hepatitis B.

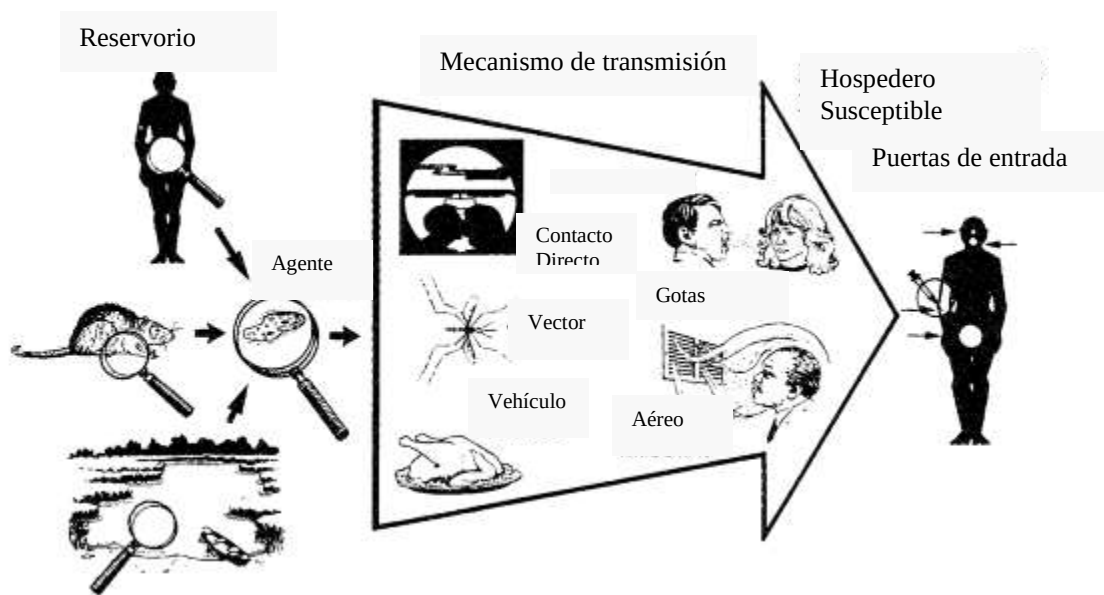
Cadena de infección

Como ya se mencionó, el modelo tradicional (tríada epidemiológica) ilustró a las enfermedades infecciosas como el resultado de la interacción entre el agente, el huésped y el ambiente. Específicamente, la transmisión ocurre cuando el **agente** sale de su **reservorio** o hospedero a través de una **puerta de salida** y es llevado a través de algún **modo de transmisión** a entrar a través de una **puerta de entrada** a un **hospedero susceptible** a quien infecta. Este proceso se llama la **cadena de infección**, como se ilustra en la figura 1.18.

Reservorio

El **reservorio** de un agente es el habitat donde vive, crece y se multiplica normalmente. Los reservorios incluyen personas, animales y el ambiente; el reservorio puede ser la fuente de transmisión de la infección a los humanos. Por ejemplo, el reservorio de *Clostridium botulinum* es la tierra, aunque la fuente de la mayoría de las infecciones son las comidas enlatadas que contienen esporas de *C. botulinum*.

Figura 1.18
Cadena de Infección



Reservorios humanos. Muchas enfermedades infecciosas comunes tienen un reservorio humano; las enfermedades que se transmiten persona a persona sin intermediarios incluyen las enfermedades de transmisión sexual, el sarampión, la parotiditis, las infecciones estreptocócicas, la mayoría de los patógenos respiratorios y muchos otros. Se logró erradicar la viruela después de identificar y aislar el último caso porque el ser humano es el único reservorio del virus. Existen dos tipos de reservorio humanos:

- personas con infecciones asintomáticas.
- portadores.

Un portador es una persona que no tiene manifestaciones clínicas pero que puede transmitir la enfermedad. Los portadores pueden ser **asintomáticos** (nunca tienen manifestaciones clínicas), en **incubación** o **convalecientes** que son capaces de transmitir la enfermedad antes o después de que padecen la enfermedad clínica). Un **portador crónico** es alguien que es reservorio de un agente (como el virus de la hepatitis B o *Salmonella typhi*) por mucho tiempo (meses o años) después de la infección inicial. Es muy común que estos portadores transmitan la enfermedad a otros porque no saben que son infecciosos y por eso no realizan actividades para reducir la transmisión. De otra manera, las personas sintomáticas tienen menos probabilidad de transmitir la infección porque tienen más probabilidad de diagnosticarse y tratarse, reduciendo así la oportunidad de infectar a los demás.

Reservorios animales. Las enfermedades infecciosas que se transmiten de los animales vertebrados a los humanos se llaman **zoonosis**. En general, éstas enfermedades se transmiten de animal a animal con el humano como un huésped incidental. Estas enfermedades incluyen la brucelosis (vacas, cabras y cerdos), el ántrax (ovejas), la peste (roedores), la triquinosis (cerdos) y la rabia (murciélagos, perros y otros mamíferos).

Otro grupo de enfermedades con reservorios animales son las causadas por los virus transmitidos por insectos y por parásitos que tienen ciclos de vida complejos, con reservorios distintos en las diferentes etapas de su desarrollo; estas enfermedades incluyen la encefalitis de San Luis y la malaria (ambas transmitidas por artrópodos vectores) y la esquistosomiasis (transmitido por caracoles de agua dulce). La enfermedad de Lyme es una enfermedad zoonótica de los ciervos, que se transmite incidentalmente a los humanos a través de la garrapata de los ciervos.

Reservorios ambientales. Las plantas, la tierra y el agua también son reservorios de algunos agentes infecciosos. Muchos hongos, como los que causan la histoplasmosis, viven y se multiplican en la tierra. El reservorio primario del bacilo de la enfermedad de los Legionarios son las colecciones de agua, incluyendo las de los tanques de enfriamiento y los condensadores de evaporación.

Puertas de salida

Las **puertas de salida** son las rutas que toma el agente para abandonar el hospedero fuente o reservorio. La puerta de salida generalmente corresponde al sitio donde se localiza el agente. Por ejemplo, el bacilo de la tuberculosis y los virus de la influenza salen del tracto respiratorio, los esquistosomas a través de la orina, el *Sarcoptes scabiei* a través de las lesiones cutáneas y el enterovirus 70, un agente de la conjuntivitis hemorrágica, a través de las secreciones conjuntivales. Algunos agentes que se transmiten por la sangre pueden salir a través de la placenta (rubéola, sífilis, toxoplasmosis) mientras que otros salen a través de la piel (vía percutánea), a través de heridas o agujas (hepatitis B) o a través de vectores que se alimentan de la sangre (como la malaria),

Mecanismos de transmisión

Después que el agente sale de su reservorio natural, puede transmitirse al huésped susceptible en varias formas, que se clasifican como:

- Directa
 - contacto directo
 - por gotas
- Indirecta
 - aerosol
 - a través de un vehículo
 - a través de un vector
 - mecánico
 - biológico

En la transmisión directa, hay una transferencia inmediata del agente desde su reservorio natural al huésped susceptible por contacto directo o aerosol. El contacto directo ocurre a través de besos, contacto de piel a piel o relaciones sexuales; el contacto directo también se refiere al contacto con la tierra o la vegetación. Por ejemplo, la mononucleosis infecciosa ("la enfermedad del beso") y la blenorragia se transmiten de persona a persona por contacto directo; las uncinarias se transmiten por contacto directo con tierra contaminada. La transmisión por aerosol se refiere al rocío con gotas relativamente largas y con un rango corto que se produce cuando se tose, estornuda, o aún habla; se clasifica la transmisión por gotas como contacto directo porque la transmisión es por un rocío directo a una distancia de pocos metros, antes de que las gotas entren en contacto con el suelo.

En la transmisión indirecta, un agente se transmite de su reservorio a un huésped susceptible a través de partículas suspendidas en el aire o intermediarios animados (**vectores**) o no animados (**vehículos**).

La mayoría de los vectores son artrópodos tales como zancudos, pulgas o garrapatas, que pueden transmitir el agente con mecanismos puramente mecánicos. Por ejemplo, las moscas transmiten la *Shigella* en sus patas; las pulgas transmiten la *Yersinia pestis* (el agente de la peste) en sus intestinos y lo deposita en la piel de un nuevo hospedero. En la **transmisión mecánica**, el agente no se multiplica ni se transforma de ninguna manera dentro del vector; en contraste, en la **transmisión biológica**, el agente realiza parte de su ciclo de vida dentro del vector antes de ser transmitido al nuevo huésped. Cuando el agente se transforma dentro del vector, el vector sirve como huésped intermediario y como medio de transmisión a la vez.

La dracunculiasis y muchas otras enfermedades transmitidas por vectores tienen ciclos de vida complejos que requieren un huésped intermediario; siga el ciclo de vida de *Dracunculus medinensis* ilustrado en la figura 1.19. ¿Cuál es el tipo de transmisión que se ilustra?

Puesto que el agente completa parte de su ciclo de vida en el huésped intermediario no puede transmitirse desde el huésped intermediario hasta que complete ésta parte de su ciclo de vida, se trata de una transmisión biológica, indirecta por un vector.

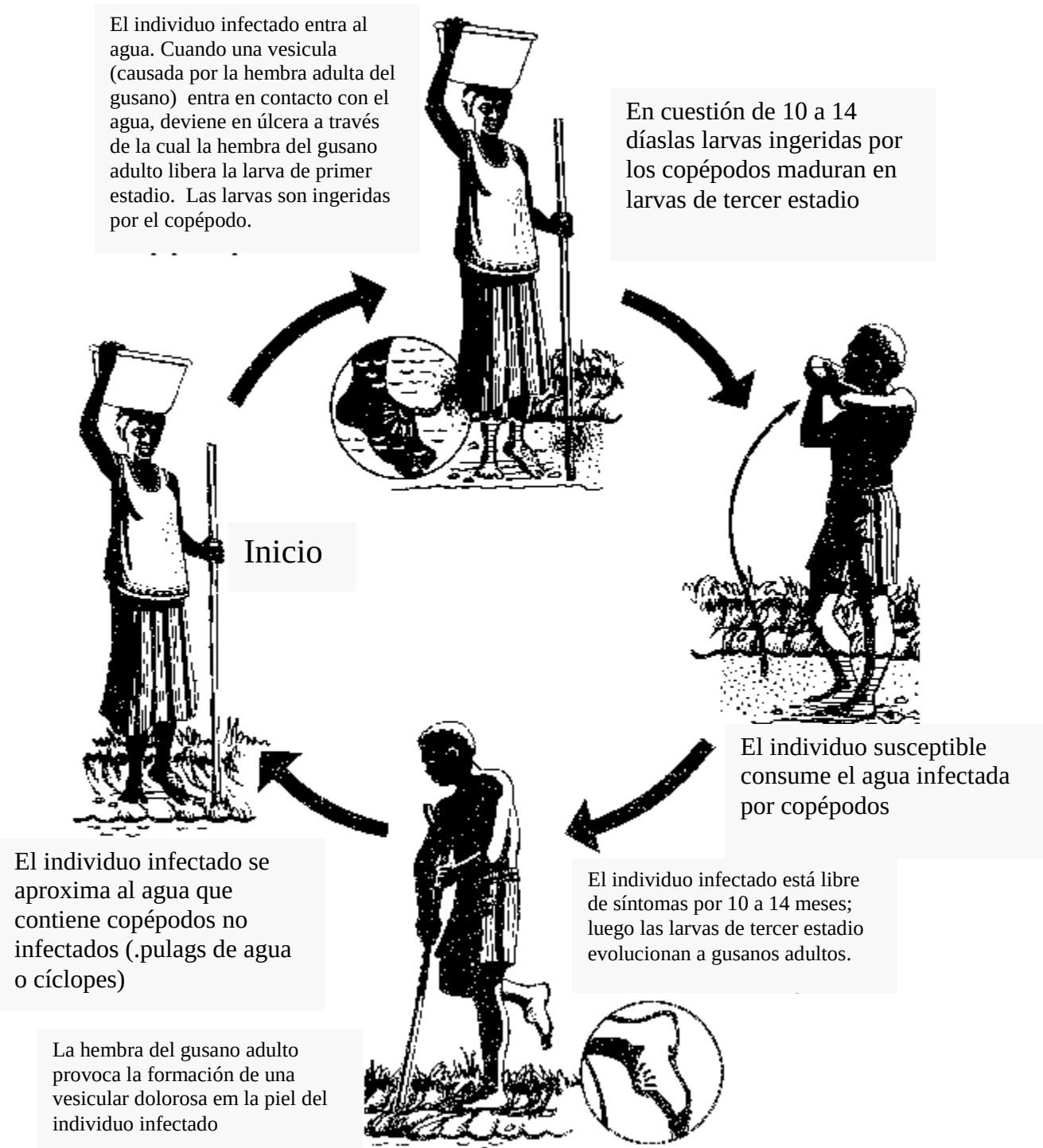
Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

Los **vehículos** que pueden transmitir un agente indirectamente incluyen la comida, el agua, los productos biológicos (sangre) y objetos no animados (pañuelos, sábanas y bisturis quirúrgicos). Tal como sucede con los vectores, los vehículos pueden transmitir el agente pasivamente (el agua o la comida pueden transmitir el virus de la hepatitis A) o puede proporcionar un ambiente dentro del cual un agente puede crecer, multiplicarse o producir una toxina (por ejemplo, la comida enlatada puede proporcionar un ambiente dentro del cual el *C. botulinum* puede producir su toxina).

La transmisión por vía aérea es por partículas suspendidas en el aire. Hay dos tipos de partículas: el polvo y los núcleos de las gotas; el polvo del aire contiene partículas infecciosas provenientes de la tierra y material de las superficies que se suspendió en el aire. Los núcleos de las gotas son los residuos de gotas secas, tienen un tamaño menor que 5 micrones y pueden permanecer suspendidos en el aire por períodos largos; pueden ser transportados a distancias largas y entrar fácilmente a los pulmones durante la inhalación. Por eso, son una vía importante de transmisión de algunas enfermedades. Por ejemplo, la tuberculosis se cree que se transmite con mas frecuencia indirectamente, a través de los núcleos de las gotas, que directamente por gotas. La enfermedad de los legionarios y la histoplasmosis se transmiten por vía aérea.

Figura 1.19

El ciclo de vida complejo de *Dracunculus medinensis* (gusano de Guinea)



El agente, *Dracunculus* se desarrolla en un huésped intermedio (copépodos de agua dulce). El hombre adquiere la infección mediante la ingestión de copépodos infectados en agua para tomar.

La puerta de entrada.

Un agente entra a un huésped susceptible a través de una puerta de entrada, la cual debe dar acceso a los tejidos dentro de los cuales un agente puede multiplicarse o una toxina puede actuar. Con frecuencia, los organismos utilizan la misma puerta para entrar a un nuevo hospedero que para salir del hospedero fuente de infección. Por ejemplo, el virus de la influenza sale del tracto respiratorio del hospedero fuente y entra por el tracto respiratorio del nuevo huésped. La vía de transmisión de muchos agentes patógenos intestinales es la vía fecal-oral porque los organismos salen con las heces, son transmitidos a través de las manos no bien lavadas y después son transferidos a través de un vehículo (como comida, agua o cubiertos) a la boca de un nuevo hospedero. Otras puertas de entrada incluyen la piel (uncinariasis), las membranas mucosas (sífilis, tracoma) y la sangre (hepatitis B).

El Hospedero

El último eslabón de la cadena de infección es el hospedero susceptible. La susceptibilidad del huésped depende de factores genéticos, de la inmunidad adquirida específica y de otros factores que influyen en la capacidad del individuo para resistir una infección y limitar su patogenicidad. La constitución genética de un individuo puede aumentar o disminuir su susceptibilidad. Los factores generales que protegen contra una infección incluyen la piel, las membranas mucosas, la acidez gástrica, los cilios del tracto respiratorio, el reflejo de la tos y la respuesta inmunológica no específica. Los factores generales que pueden aumentar la susceptibilidad incluyen la desnutrición, el alcoholismo, la enfermedad y los tratamientos que influyen negativamente en la respuesta inmune. La inmunidad adquirida específica se refiere a los anticuerpos protectores contra un agente específico; los individuos pueden adquirir anticuerpos protectores de dos maneras: 1) se pueden desarrollar anticuerpos como respuesta a una infección, una vacuna o un toxoide, a lo que se denomina **inmunidad activa**; 2) se puede adquirir anticuerpos maternos antes del nacimiento a través de la placenta o recibir inyecciones de antitoxinas o de inmunoglobulinas hiperinmunes, a lo que se denomina **inmunidad pasiva**.

La cadena de infección puede interrumpirse cuando un agente no encuentra un hospedero susceptible y ocurre si hay una alta proporción de personas resistentes al agente. Esta situación limita la transmisión porque disminuye la probabilidad de contacto entre las personas infectadas y las personas susceptibles. Este concepto se llama **inmunidad de rebaño**. El grado de inmunidad de rebaño necesaria para prevenir o abortar una epidemia depende de la enfermedad. Teóricamente, la inmunidad de rebaño significa que no todos los miembros de una comunidad tienen que ser resistentes (inmunes) para prevenir la transmisión u ocurrencia de un brote. En la práctica, la inmunidad de rebaño no ha prevenido los brotes de sarampión y rubéola en poblaciones con niveles de inmunidad tan altos como del 85 al 90%. Un problema en poblaciones con altos niveles de inmunidad, es que con frecuencia las pocas personas susceptibles se tienden a agruparse, generalmente según factores socioeconómicos o culturales; si se introduce un agente en uno de éstos subgrupos, es posible que un brote ocurra.

Implicaciones para la salud pública

Si se dispone de información de como un agente entra y sale de un huésped y sobre las vías de transmisión, se pueden planear las medidas de control. En general, hay que dirigir las medidas de control contra el eslabón en la cadena de infección que sea más susceptible a la intervención, a menos que por razones prácticas esté indicado hacerlo de otra manera.

Para algunas enfermedades, la intervención más apropiada puede ser el control o eliminación del agente desde su fuente. En el ambiente hospitalario, se pueden manejar y/o aislar los pacientes con "precauciones entéricas", "precauciones respiratorio" y "precauciones universales", y así para los diferentes tipos de puertas de salida. En la comunidad, la tierra puede descontaminarse o taparse para prevenir la transmisión del agente.

Algunas veces, se dirigen las intervenciones al mecanismo de transmisión. Para la transmisión directa, se puede tratar el huésped original o educarlo para evitar el tipo de contacto específico asociado con la transmisión. En el ambiente hospitalario, donde la mayoría de las infecciones se transmiten por contacto directo, el lavado de las manos es el mecanismo más importante para disminuir la transmisión. En las enfermedades transmitidas por vehículos, se puede descontaminar o eliminar el vehículo. Para la transmisión fecal-oral, se puede reorganizar el ambiente o educar a las personas involucradas, en medidas básicas de higiene. Para la transmisión por vía aérea, se puede modificar la ventilación o la presión del aire y filtrarlo o tratarlo. Para la transmisión por vectores, generalmente tratamos de controlar (reducir o erradicar) la población de vectores.

Finalmente, se pueden realizar prácticas para proteger las puertas de entrada de un huésped susceptible o reducir la susceptibilidad del huésped potencial. Por ejemplo, una máscara y unos guantes pueden proteger a un odontólogo de la sangre, las secreciones y las gotas de saliva provenientes de un paciente y al mismo tiempo, proteger al paciente del odontólogo. Los antibióticos profilácticos y la vacunación pueden aumentar las defensas de un huésped potencial.

Ejercicio 1.7

Proporcionamos la información que describe la fiebre amarilla y la hepatitis A en las páginas siguientes. Luego de estudiar cada una de las enfermedades, esboce la cadena de transmisión de cada enfermedad, identifique sus reservorios, puertas de salida, mecanismos de transmisión, puertas de entrada, y factores de susceptibilidad del hospedero.

Fiebre Amarilla

Reservorios:

Puertas de salida:

Mecanismos de transmisión:

Puertas de entrada:

Factores de susceptibilidad del hospedero.

Respuestas en la página 67.

Hepatitis A

Reservorios:

Puertas de salida:

Mecanismos de transmisión:

Puertas de entrada:

Factores de susceptibilidad del hospedero.

Respuestas en la página 67.

1.Descripción. La Fiebre Amarilla es una enfermedad vírica infecciosa aguda con una duración breve y una gravedad variable. Los casos más leves presentan un cuadro clínico inespecífico; los ataques típicos se caracterizan por un cuadro similar al del dengue que incluye comienzo repentino, fiebre, escalofríos, cefalalgia, dorsalgia, mialgias generalizadas, postración, náusea y vómito. A medida que avanza la enfermedad, el pulso se vuelve más lento y débil, aunque la temperatura sea elevada (signo de Faget); a veces se observan albuminuria (en ocasiones intensa) y anuria. Es común una curva febril en “silla de montar”. La leucopenia se presenta en los comienzos y es más intensa hacia el quinto día. Los síntomas hemorrágicos comunes incluyen epistaxis, hemorragia vestibular y bucal, hematemesis (vómito en cuncho de café o negro) y melenas. La ictericia es moderada en los comienzos de la enfermedad y se intensifica más tarde. La tasa de letalidad en la población autóctona de las regiones endémicas es menor del 5%, pero puede exceder el 50% entre grupos no autóctonos y durante epidemias.

El diagnóstico de laboratorio se hace por el aislamiento del virus en la sangre, por inoculación de ratones lactantes, mosquitos o cultivos celulares (especialmente los que tienen células de mosquito); por demostración del antígeno vírico en la sangre o en el tejido hepático por técnicas como ELISA o anticuerpos inmunofluorescentes y en tejidos por empleo de anticuerpos específicos marcados y por demostración del genoma vírico en tejido hepático por sondas de hibridación. El diagnóstico serológico se corrobora al demostrar la presencia de IgM específica en los sueros iniciales, o en aumento del título de anticuerpos específicos en pares de sueros obtenidos en la fase aguda y en la de convalecencia. Se dan reacciones serológicas cruzadas con otros flavivirus. La infección reciente se puede diferenciar por fijación de complemento. El hallazgo de lesiones típicas en el estudio histopatológico del hígado apoya el diagnóstico.

2.AGENTE INFECCIOSO.El virus de la fiebre amarilla es un flavivirus, de la familia Flaviviridae.

* * *

4.RESERVORIO. En las zonas urbanas, los reservorios son el hombre y el mosquito *Aedes aegypti*; en las zonas selváticas, otros vertebrados diferentes del hombre (en su mayor parte los monos y posiblemente los marsupiales) y mosquitos de la selva sirven de reservorios. La transmisión transovárica en los mosquitos puede contribuir a la persistencia de la infección. El hombre no interviene de manera esencial en la transmisión de la fiebre amarilla selvática ni en la perpetuación del virus.

5.MODO DE TRANSMISIÓN. En las zonas urbanas la enfermedad es transmitida al hombre por la picadura de mosquitos *Aedes aegypti* infectantes. En las selvas de América del Sur es transmitida por la picadura de varias especies de mosquitos selváticos del género *Haemagogus*. En África Oriental, *Ae.africanus* es el vector en la población de monos, en tanto que las especies semidomésticas *Ae. bromeliae* y *Ae.simpsoni*, y quizá otras especies de *Aedes*, transmiten el virus del mono al hombre. En grandes epidemias de Etiopía, una serie de pruebas epidemiológicas de gran peso señalan a *Ae. simpsoni* como el vector de persona a persona.

En África Occidental, - *Ae.furcifer taylori*, *Ae.luteocephalus* y otras especies son causantes de la diseminación entre los monos y el hombre. *Ae.albopictus* se introdujo en el Brasil y los Estados Unidos proveniente de Asia y tiene la capacidad de combinar los ciclos selvático y urbano de la fiebre amarilla en el continente americano. Sin embargo, no se ha corroborado caso alguno de participación de dicha especie en la transmisión de la enfermedad.

* * *

8.SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA. La enfermedad confiere inmunidad por largo tiempo y no se conocen recidivas. En las zonas endémicas son comunes las infecciones leves no manifestadas. La inmunidad pasiva transitoria de los niños nacidos de madres inmunes puede persistir hasta por 6 meses. En infecciones naturales, los anticuerpos aparecen en la sangre en el curso de la primera semana de la enfermedad.

*Este material ha sido tomado del Manual de Enfermedades Transmisibles de, 17ª. Edición, James S. Chin, editor.
Con permiso de la Asociación norteamericana de Salud Pública.

(Hepatitis infecciosa, Hepatitis epidémica, Ictericia epidémica, Ictericia catarral, Hepatitis tipo A, HA).

1.Descripción. El comienzo de la enfermedad en adultos en áreas no endémicas es, por lo general, repentino e incluye fiebre, malestar general, anorexia, náusea y molestias abdominales y en pocos días aparece ictericia. En la mayoría de los países en desarrollo ocurre asintóticamente o con una enfermedad leve en la niñez. Estas infecciones pueden ser detectadas por pruebas de laboratorio o de función hepática solamente. La enfermedad varía desde la forma leve, que dura de una a dos semanas, hasta una forma grave e incapacitante (en raras ocasiones), que dura varios meses. En el 15% de los casos ocurre una hepatitis recurrente y prolongada; se desconoce que ocurra una enfermedad crónica. La convalecencia, por lo regular es prolongada. En términos generales, la gravedad de la enfermedad aumenta con la edad, pero lo más común es que haya recuperación completa sin secuelas ni recurrencias. La tasa de letalidad es baja de 0.1 a 0.3% y se eleva a 1.8 en adultos de 50 y más años; los ancianos tienen riesgos de una enfermedad con un curso fulminante y mortalidad elevada.

El diagnóstico se confirma por la demostración de anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis A en el suero de los pacientes con la forma aguda o que en fecha reciente estuvieron enfermos. El diagnóstico también puede hacerse por el incremento, de 4 veces o más el título de anticuerpos específicos en sueros pareados. Los virus y los anticuerpos se detectan por radioinmunoensayo o ELISA. (En el comercio se cuentan con estuches de pruebas para la detección de IgM y anticuerpos totales contra el virus). Si no hubiese pruebas de laboratorio disponibles, la evidencia epidemiológica puede apoyar el diagnóstico.

2. AGENTE INFECCIOSO. El agente es el virus de la Hepatitis A (VHA), un picornavirus de 27nm (es decir un virus de ARN con cordón positivo), clasificado como un *Hepatovirus*, y es miembro de la familia Picornaviridae.

3.RESERVORIO. El reservorio es el hombre y en raras ocasiones chimpancés y otros primates no humanos.

4. MODO DE TRANSMISIÓN. La transmisión es persona a persona por vía fecal-oral; el agente infeccioso está presente en las heces y su concentración llega el máximo una o dos semanas antes de comenzar los síntomas, para disminuir rápidamente después de que surgen la disfunción hepática o los síntomas, que coinciden con la aparición de los anticuerpos circulantes contra el virus de la hepatitis A en el suero.

Los brotes de fuente común se deben, por lo regular a agua, alimentos contaminados por manipuladores infectados incluyendo alimentos que no se han cocido o que han sido manipulados después de cocinar, moluscos cosechados de aguas contaminadas y productos agrícolas contaminados como la lechuga y las fresas.

Se han notificado casos en EU y Europa por uso de drogas inyectadas y no inyectadas. Aunque rara, ha habido casos de transmisión por transfusión de sangre y factor de coagulación que obtenidos de donadores virémicos durante el período de incubación.

5.SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA. La susceptibilidad es general. La baja incidencia de enfermedad declarada en los lactantes y preescolares sugiere que las infecciones leves y anictéricas son comunes. La inmunidad homóloga después del ataque dura toda la vida.

*Este material ha sido tomado del Manual de Enfermedades Transmisibles de, 17ª. Edición, James S. Chin, editor. Con permiso de la Asociación norteamericana de Salud Pública.

Ocurrencia epidémica de las enfermedades

Nivel de enfermedad

La cantidad de una enfermedad particular que está usualmente presente en una comunidad es el nivel de base de esta enfermedad. Este nivel, no necesariamente es el nivel ideal, el cual de hecho debería ser cero; mas que el nivel observado. Teóricamente, si no se hace intervención y el nivel es suficientemente bajo para no agotar el grupo de personas susceptibles, la enfermedad puede continuar en el mismo nivel indefinidamente. De ésta manera, el nivel de base es a menudo considerado el nivel esperado de la enfermedad. Por ejemplo, si durante los 4 años anteriores el número de casos reportados de Poliomielitis tuvo un rango de 5 a 9, asumiendo que no hay cambios en la población ni en las políticas de salud, deberíamos esperar aproximadamente 7 casos reportados para el próximo año.

Diferentes enfermedades, en diferentes comunidades, muestran diferentes patrones de comportamiento: 1) un nivel persistente de ocurrencia con niveles bajos o moderados es conocido como un nivel **endémico**; 2) un nivel persistentemente alto de ocurrencia es llamado un nivel **hiperendémico**; 3) un patrón irregular de ocurrencia, con casos ocasionales a intervalos irregulares es llamado **esporádico**.

Ocasionalmente, el nivel de enfermedad supera francamente el nivel esperado. Cuando la ocurrencia de una enfermedad en un área específica es claramente superior al nivel esperado para un período determinado, se habla de una **epidemia**. Los trabajadores en salud pública, con frecuencia utilizan el término **brote** con el mismo significado, porque es menos alarmante para el público. Cuando una epidemia se disemina a diferentes países o continentes, afectando a un gran número de personas, nos referimos a una **pandemia**.

Las epidemias ocurren cuando un agente y un huésped susceptible están presentes en número suficiente y sus interrelaciones con el ambiente y en el entorno socio-cultural hacen posible una efectiva transmisión al huésped susceptible; más específicamente, una epidemia puede resultar de:

- Un reciente incremento en circulación o virulencia del agente.
- La reciente introducción de un agente en un grupo poblacional dónde no se conocía.
- Un cambio en la forma de transmisión de tal manera que más personas susceptibles están expuestas.
- Algún cambio en la susceptibilidad del huésped que condicione menos respuesta al agente.
- Diversos factores que incrementan la exposición del huésped o que implican transmisión a través de nuevas puertas de entrada.

Patrones epidémicos

Generalmente se clasifican las epidemias por la forma en la cual se extienden en la población, así:

- Fuente común, con diferentes modalidades.
 - De punto
 - Intermitente
 - Contínua
- Propagada
 - Mixta
 - Otras.

Un brote de fuente común es aquel en el cual un grupo de personas se exponen en común a un daño, tal como un agente infeccioso, una toxina, etc. Si el grupo es expuesto por un tiempo relativamente corto, de tal forma que todos desarrollan la enfermedad al final de un período de incubación, el brote de fuente común es clasificado como un brote de fuente común de punto. En Hiroshima, la epidemia de leucemia que se presentó posteriormente a la explosión de la bomba atómica y la epidemia de Hepatitis A que se presentó entre los jugadores de fútbol de un Colegio quienes consumieron agua contaminada un día, al terminar el entrenamiento, son típicos ejemplos de

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

una fuente de exposición puntual. Cuando el número de casos en una epidemia de fuente puntual es graficado en el tiempo, resulta una curva epidémica clásicamente con un ascenso muy rápido y un descenso mas gradual ("llamada distribución log-normal"). La figura 1.20 es un ejemplo de la distribución típica log-normal de un brote de fuente puntual.

En algunos brotes de fuente común, los casos pueden ser expuestos por períodos de días, semanas, o más largos, con la exposición de manera intermitente o continua. La figura 1.21 es una curva epidémica de un brote de fuente común con exposición continua. Cuando nosotros graficamos los casos de un brote de fuente común continua en el tiempo, el rango entre los períodos de exposición e incubación tienden a suavizar y ampliar la curva epidémica. Similarmente, cuando se gráfica un brote de fuente común intermitente, frecuentemente se encuentra un patrón irregular que refleja la naturaleza intermitente de la exposición.

Un brote que no tiene una fuente común, pero que se extiende gradualmente de persona a persona (usualmente creciendo a medida que se extiende) es denominado un brote propagado. Usualmente la transmisión es por contacto directo, persona a persona como en la Sífilis. La transmisión también puede ser a través de un vehículo, como en la transmisión de Hepatitis B o VIH por compartir agujas o a través de un vector como en la transmisión de la Fiebre Amarilla por mosquitos. En una epidemia propagada, los casos ocurren durante un período mayor que un período de incubación. En teoría, la curva de una epidemia de fuente propagada tendría una sucesiva serie de picos, reflejando el incremento del número de casos en cada generación. Las epidemias generalmente decaen después de unas pocas generaciones, porque el número de susceptibles disminuye por debajo de los niveles críticos o porque las medidas de intervención que se realizan sean efectivas. En la figura 1.22 se grafica una curva epidémica de éste tipo. En realidad, pocos brotes de fuente propagada presentan un patrón clásico como el de la figura 1.22.

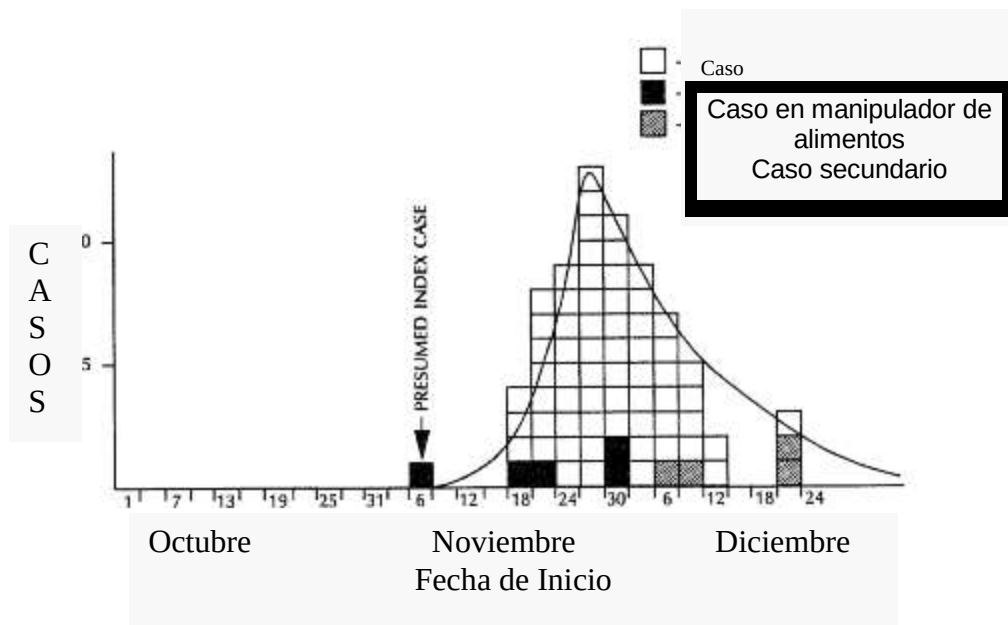
Para algunas enfermedades, la variabilidad del período de exposición y el rango del período de incubación tienden a suavizar los picos y valles como se observa en la figura 1.23. Para la influenza, el período de incubación es tan corto y la transmisión tan efectiva que la curva epidémica puede verse como una epidemia puntual.

Algunas epidemias, al ser graficadas, pueden tener rasgos de fuente común o propagada. El patrón de un brote de fuente común seguido por una extensión secundaria por transmisión persona a persona es relativamente frecuente; éstas son denominadas epidemias mixtas. Por ejemplo, la figura 1.24 ilustra una epidemia de fuente común de shigellosis que ocurrió entre un grupo de 3,000 mujeres que asistieron a un festival nacional de música. Algunas desarrollaron síntomas después de regresar a sus casas. Durante unas pocas semanas posteriores, diferentes servicios de salud estatales detectaron una subsiguiente generación de casos de *Shigella* diseminados por transmisión persona a persona a partir las asistentes al festival .

Finalmente, algunas epidemias de fuente común no se propagan de persona a persona como es de esperarse. Los brotes de enfermedades transmitidas por vectores y de zoonosis pueden resultar del suficiente nivel de infección en las especies de hospederos o reservorios, suficiente presencia de vectores y suficiente interacción entre éstos y las personas susceptibles. Hay muchos ejemplos entre ellos la epidemia enfermedad de Lyme la cual ha afectado diferentes Estados del noreste de los Estados Unidos en la última parte de la década de los 80 y en la gran epidemia de encefalitis de San Luis ocurrida en Florida durante 1990.

Figura 1.20

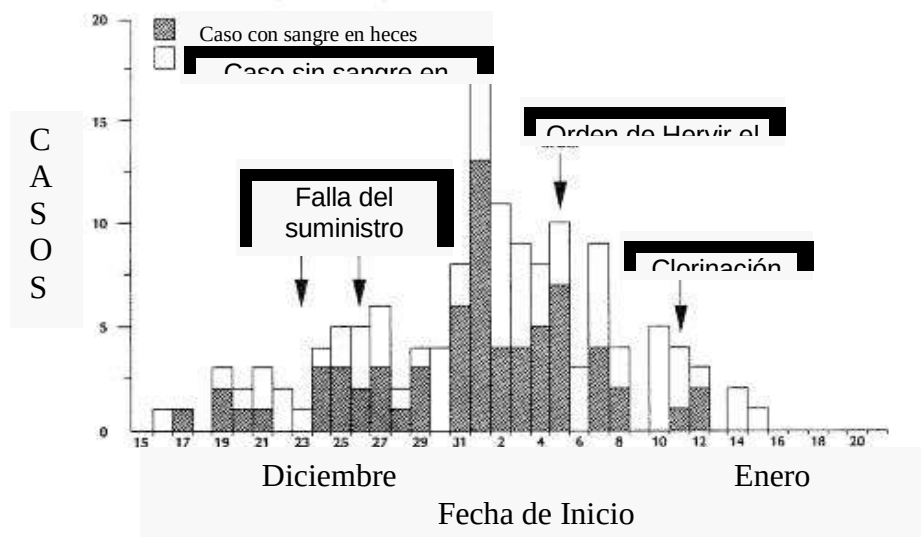
**Ejemplo de brote de fuente común con fuente de exposición de punto:
Casos de hepatitis A por fecha de inicio, Fayetteville, Arkansas, Noviembre-Diciembre, 1978, con una curva log-normal sobreimpuesta**



Fuente: Datos no publicados, CDC, 1979

Figura 1.21

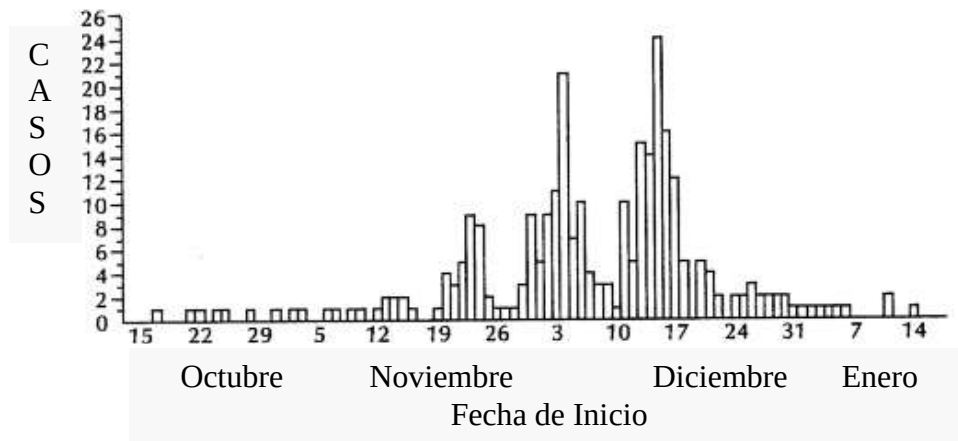
**Ejemplo de brote de fuente común de exposición continua:
Enfermedad diarreica entre residentes de una ciudad por fecha de inicio y tipo de deposición, Cabool, Missouri, Diciembre, 1989- Enero 1990**



Fuente: CDC, datos sin publicar, 1990

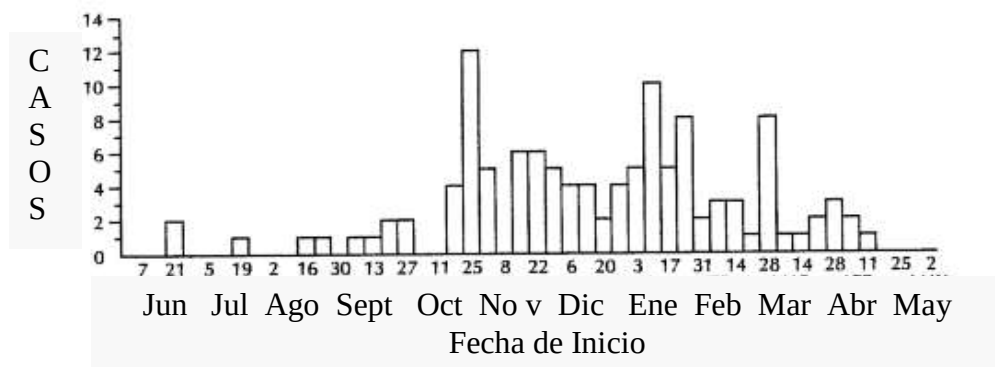
Figura 1.22

**Ejemplo de curva de una epidemia propagada:
Casos de sarampión por fecha de inicio, Aberdeen, Dakota del Sur,
Octubre 15, 1970- Enero 16, 1974.**



Fuente: 7.

Figura 1.23
Ejemplo de curva de una epidemia propagada que no sigue el patrón clásico:
Casos de hepatitis A por fecha de inicio, Condado Barren, Kentucky,
Junio 1970 – Abril de 1971

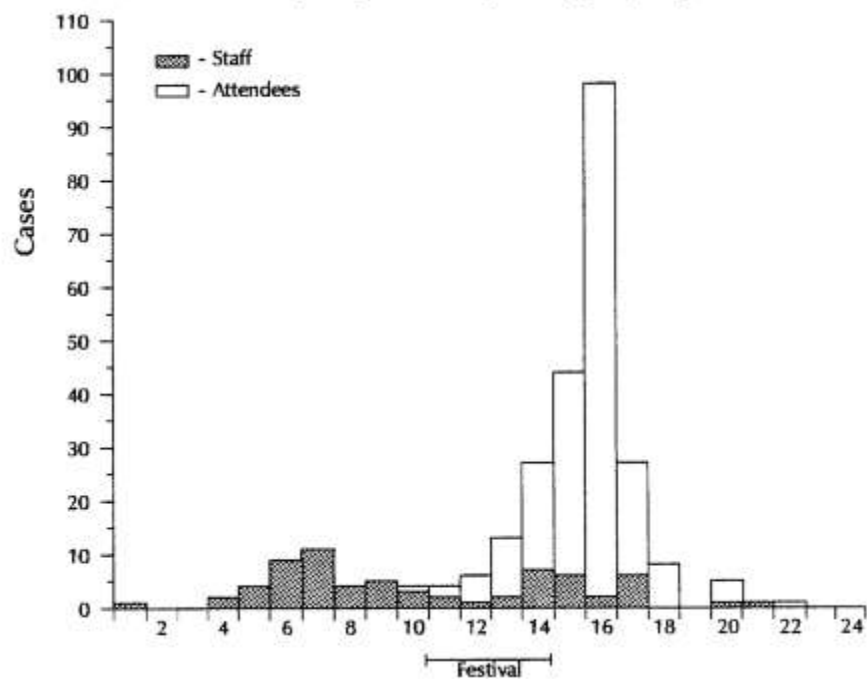


Fuente: 5

Figura 1.24
Ejemplo de curva de una epidemia de origen mixto:
Casos de infección por Shigella en un festival de música por día de inicio, Michigan, Agosto de 1988

C
A
S
O
S

**Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica**



Fecha de Inicio

Ejercicio 1.8.

Usted ha estudiado lo concerniente a tres patrones epidémicos:

1) puntual, 2) intermitente o continua, y 3) propagada. Para cada uno de los siguientes brotes propuestos, escoja el patrón epidémico correcto.

Patrón	Escenario del Brote

_____	a. Brote de salmonelosis a causa de una comida conservada a una temperatura inadecuada y servida en la cena.

_____	b. Brote de influenza entre residentes de un ancianato. Los casos nuevos ocurrieron durante un período de 3 semanas (Pista: el período de incubación de la influenza es menor de 5 días).

_____	c. Casos episódicos de enfermedad de los legionarios en pacientes hospitalizados rastreado al uso de regaderas y al tanque de agua con que se abastecía al hospital.

Respuestas en la página 68.

Resumen

Como una disciplina de la salud pública, la epidemiología incluye el estudio de la frecuencia, patrones y causas de los eventos que condicionan el proceso salud-enfermedad u otros eventos en las poblaciones y la aplicación de la información obtenida a asuntos de la agenda de la salud pública. En epidemiología, nuestro "paciente" es el público en general –la comunidad- y para "tratar" a éste paciente es necesario realizar distintas tareas, incluyendo la vigilancia de salud pública, la investigación de enfermedades, la epidemiología analítica y la evaluación.

Con la vigilancia de salud pública, se monitorea constantemente la salud de la comunidad, para detectar algún cambio en la ocurrencia de la enfermedad, para lo cual se requiere regularmente recolectar, analizar, interpretar y difundir la información, para ser utilizada oportuna y apropiadamente en la toma de decisiones en salud pública cuando es identificado un problema.

La epidemiología provee sistemáticas aproximaciones para determinar *Qué, Quién, Dónde, Cuándo, Porqué y Cómo*. Contamos con una definición estandarizada de caso para determinar *Qué*, es decir, si una persona dada tiene una enfermedad específica. La epidemiología descriptiva permite describir la ocurrencia de la enfermedad en las personas (*Quién*), lugar de ocurrencia (*Dónde*) y en el tiempo (*Cuándo*); también para caracterizar el estado de salud-enfermedad de la población o de la comunidad.

Dos conceptos esenciales en ésta aproximación sistemática son población y tasas. La epidemiología identifica las poblaciones en las cuales ocurren los casos y calcula las tasas de enfermedad para las diferentes poblaciones. Las diferencias entre las tasas de las enfermedades de las poblaciones blanco de las distintas intervenciones, es utilizada para propuestas de intervención y para generar hipótesis acerca de los posibles factores de riesgo y las causas de las enfermedades. La epidemiología analítica es utilizada para establecer y cuantificar potenciales factores de riesgo y su relación con la enfermedad (*Porqué*).

Los epidemiólogos que llevamos a cabo estas tareas, formamos parte de un equipo mas grande de instituciones e individuos, incluyendo los proveedores de atención a la salud, los líderes del gobierno y trabajadores, laboratoristas y otras personas dedicadas a promover o a proteger la salud del público.

Respuestas a los ejercicios

Respuesta al Ejercicio 1.1 (página 10)

- a. Se han identificado dos comportamientos de alto riesgo. Si cualquiera de estos es común en la comunidad, las autoridades de salud pública podrán esperar un número importante de casos de SIDA con el tiempo. Por tanto, los oficiales de salud pública habrán de preguntarse ¿qué extensión tienen estos comportamientos en nuestra sociedad? (otra forma de llegar a lo mismo sería preguntar cuántas personas o grupos de personas de nuestra comunidad siguen estas conductas), ¿dónde están localizadas estas personas? ¿qué tipos de programas de salud podrían ser más efectivos para llegar a estos grupos? Las respuestas a esta serie de interrogantes ayudaría a las autoridades de salud a desarrollar políticas y programas de salud adecuados.
- b. El individuo puede utilizar esta información para escoger entre opciones personales en cuanto a su conducta sexual y al uso de drogas por vía intravenosa. Por ejemplo, los hallazgos podrían convencer a alguien que sólo ocasionalmente usa drogas endovenosas, a abandonarlas.
- c. El investigador pregunta, de estas conductas, ¿qué es lo que específicamente puede asociarse a la enfermedad? ¿Están las personas que practican estas conductas con más frecuencia en mayor riesgo de enfermedad? ¿Qué otros factores de riesgo podemos identificar? ¿Qué ruta común podría haber? ¿Podría el SIDA ser causado por algún agente tóxico (químico) utilizado por ambos grupos? ¿Podría ser causado por algún agente infeccioso que se transmita por intercambio de sangre, como el caso de la hepatitis B? ¿Podría ser causado por una simple sobrecarga inmunológica? A través del intento de dar respuesta a estas preguntas e hipótesis con métodos epidemiológicos y de laboratorio, los investigadores identificaron las vías de transmisión (y las estrategias de prevención, por tanto) y, eventualmente, el virus causante.

Respuesta al ejercicio 1.2 (página 13)

ID	Ape- llido	Mial- gia	Fie-bre	Edema facial	eosi- nofilos	Diagn. méd.	Conf. Lab.	Clasif
1	Abels	Sí	Sí	No	495	Triq.	Sí	Confirmado
2	Baker	Sí	Sí	Sí	Pendiente	Triq?	Pendiente	Probable
3	Corey	Sí	Sí	No	1.100	Triq.	Pendiente	Probable
4	Dale	Sí	No	No	2.050	<u>SME?</u>	Pendiente	Sospechoso
5	Ring	Sí	No	No	600	Triq.	No hecha	Posible

Respuesta al ejercicio 1.3 (página 14)

Fíjese que la causa del síndrome de Kawasaki es desconocida y que no disponemos de ninguna prueba de laboratorio. Muchas otras enfermedades de la infancia producen fiebre, exantema y adenopatías, pero ninguna causa habitualmente la constelación de hallazgos que se detalla en la definición de caso. Por tanto, la definición de caso necesariamente es estricta para excluir esas otras enfermedades infantiles. Sin embargo, esta definición describe una enfermedad bastante grave que dura al menos 5 días. Con toda probabilidad habrá un espectro de enfermedad que se extienda desde una afectación leve o incluso asintomática (ciertamente no incluida en esta definición de caso) hasta las enfermedades de gravedad mayor (incluida en la definición).

- a. La definición de caso es útil en la exclusión de otras enfermedades exantemáticas febriles, pero sería algo estricta para dirigir la actitud terapéutica. Consideremos a un niño que ha tenido fiebre de al menos 5 días de duración, tres de los cuatro primeros hallazgos clínicos, y linfadenopatías cervicales con 1.0 cm. de diámetro del mayor ganglio (no 1.5 cm, como requiere la definición). Si existiese un tratamiento seguro, eficaz, y conveniente para el síndrome de Kawasaki, ¿trataría Vd. al niño que no cae dentro de la definición de caso

por 1/2 cm.? Muchos lo harían, lo cual nos indicaría que esta definición de caso es muy estricta en lo referente a las intenciones terapéuticas.

b. Para fines de vigilancia epidemiológica, una definición de caso debe ser firme en cuanto a tiempo y espacio, así como fácil de usar. Con la difusión de una definición estándar, el CDC confía en que será utilizada de forma consistente. Desafortunadamente el número de casos declarados será menor del número total real de casos.

c. Como se apunta anteriormente, los científicos que investigan las causas prefieren definiciones estrictas. Para identificar exposiciones asociadas con la enfermedad, los investigadores deben estar seguros de que los "casos" realmente padecen la enfermedad que se está estudiando, y que los "no-casos" (controles) no la tienen. Por tanto esta definición es apropiada si logra excluir satisfactoriamente a los demás exantemas febriles de la infancia.

Respuesta al ejercicio 1.4 (página 30)

Tiempo

* variación estacional con picos en primavera y comienzos de verano

Persona

* distribución etaria

- no hay casos en niños < 1 año
- aumento de la incidencia entre niños de hasta 14 años de edad
- aumento de la incidencia entre las mujeres entre 2 y 50 años
- baja incidencia entre varones entre 15 y 40 años
- . aumento de la incidencia entre varones > 50 años

* las mujeres casadas tienen mayor riesgo que las solteras a cualquier edad

* la incidencia está relacionada inversamente con el nivel socioeconómico

* los trabajadores textiles tienen menor riesgo que el resto

Respuesta al ejercicio 1.5 (página 33)

- a. Un estudio observacional de cohortes, porque los sujetos se tomaron sobre la base de su exposición (estacionados en Vietnam o en Europa)
- b. No es un estudio epidemiológico pues no existe un grupo de comparación
- c. Un estudio observacional de casos-controles, ya que los sujetos se tomaron sobre la base de si tenían triquinosis o no
- d. Un estudio experimental, pues son los investigadores, y no los sujetos en sí mismos, quienes controlan la exposición

Respuesta al ejercicio 1.6 (página 38)

- a. Papel del virus de la inmunodeficiencia humana en el SIDA:

Agente

virus de la inmunodeficiencia humana

Huésped

* factores de conducta que aumentan las probabilidades de exposición, como el uso de drogas endovenosas, relaciones homosexuales entre varones, etc.

* factores biológicos que determinan si una persona expuesta se infecta, como la presencia de úlceras genitales

* factores biológicos, ampliamente desconocidos hoy, que determinarían si (o cuándo) una persona infectada va a desarrollar las manifestaciones clínicas del SIDA

Medio

* factores biológicos, como las personas infectadas que transmiten la infección

* factores físicos, como posiciones inadecuadas de las camas o el diseño de las agujas, que contribuyen a las lesiones por pinchazo entre los trabajadores sanitarios

* factores socioeconómicos y sociales, como aquellos que derivan en el consumo de drogas

b. Clasificación de factores de riesgo de enfermedad cardíaca

Todas son causas componentes

Respuesta al ejercicio 1.7 (página 52)

Fiebre amarilla

Reservorio: humanos, mosquitos *Aedes aegypti*, monos, posiblemente marsupiales, mosquitos del bosque, y otros vertebrados

Puerta de salida: a través de la piel

Vías de transmisión: transmisión indirecta a humanos a través de vectores -mosquitos

Puerta de entrada: la sangre

Factores de susceptibilidad del huésped: falta de inmunidad activa (1)

Hepatitis viral A

Reservorio: humanos y algunos primates no humanos

Puerta de salida: heces

Vías de transmisión: transmisión indirecta a través de vectores contaminados (p.ej. manos no lavadas) a vehículo (p.ej. comida, agua); la transmisión directa ocurre entre homosexuales y a través de transfusiones sanguíneas

Puerta de entrada: boca; sangre

Factores de susceptibilidad del huésped: déficit de inmunidad activa o pasiva (1)

Respuesta al ejercicio 1.8 (página 62)

a. fuente de punto

b. propagada

c. intermitente o continua

Prueba de auto-evaluación 1

Ahora que ya ha leído la unidad 1 y ha concluido los ejercicios, debiera estar preparado para realizar una prueba de auto-evaluación. Esta prueba está diseñada para ayudarle a establecer si ha asimilado correctamente el contenido de la unidad. Podrá volver a repasar la lección en cualquier momento que esté inseguro de su respuesta, pero recuerde que el examen final deberá realizarlo a libro cerrado. Rodee con un círculo TODAS las respuestas correctas a cada pregunta.

1.- En la definición de epidemiología, los términos "distribución" y "determinantes" tomados conjuntamente, se refieren a:

- a. frecuencia, patrón, y causas de eventos de salud
- b. diseminación de la información a los que necesitan saberla
- c. conocimiento, actitudes, y prácticas relacionadas con la salud
- d. servicios de salud pública y recursos

2.- La **epidemiología descriptiva** incluye todo lo siguiente, EXCEPTO:

- a. qué
- b. quién
- c. cuándo
- d. dónde
- e. por qué

3.- La epidemia de cólera en Londres en 1854 fue atribuida a la bomba de agua de la calle Broad, ¿por quién?

- a. Graunt
- b. Farr
- c. Snow
- d. Doll
- e. Hill

4.- Los cuatro componentes de una definición de caso son:

-
-
-
-

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

5.- El curso temporal de un brote de una enfermedad es habitualmente reflejado como:

- a. tendencia secular
- b. tendencia estacional
- c. curva epidémica
- d. curva endémica

Para las preguntas 6 - 12: Cada semana, cada departamento estatal de salud envía al CDC una lista lineal computerizada de personas diagnosticadas de una enfermedad declarable (por ejemplo, sarampión o hepatitis A). Las variables incluidas en el listado lineal se muestran en las preguntas 6 - 12. Identifique cuál de las siguientes categorías (A-F) describe cada variable del listado.

- A. Qué (información clínica)
- B. Cuándo (tiempo)
- C. Dónde (lugar)
- D. Quién (persona)
- E. Por qué (causa o factor de riesgo)
- F. Otros

6.- Número de identificación (ID)

7.- Código de Enfermedad

8.- Raza

9.- Condado

10.- Fecha de comienzo

11.- Fecha de declaración

12.- Desenlace (vivo o muerto)

13.- Cuando se analizan datos según la edad, las categorías deberían ser:

- a. las mismas para todas las enfermedades
- b. < 1 año, de 1 a 4 años, de 5 a 9 años, de 10 a 14 años, de 15 a 19 años, y 20 años, par enfermedades declarables, pero no necesariamente para enfermedades crónicas.
- c. apropiadas para cada condición patológica, y suficientemente estrechas para poder detectar cualquier patrón relacionado con la edad, presente en los datos.
- d. grupos de 5 años para todas las enfermedades a mo ser que los datos sugieran la necesidad de categorías más estrechas para encontrar algún patrón de distribución o anormalidad.

14.- Como el estatus socioeconómico es difícil de cuantificar, habitualmente utilizamos lo siguiente como sustituto, EXCEPTO:

- a. nivel de estudios

- b. ingresos familiares
- c. ocupación
- d. posición social

15.- El estudio Framingham, en el cual un grupo de ciudadanos fue seguido desde los años 50 con el fin de identificar la aparición de enfermedades cardiovasculares y posibles factores de riesgo, ¿qué tipo(s) de estudio es? (Rodee con un círculo TODO lo que proceda.)

- a. Experimental
- b. Observacional
- c. De cohortes
- d. De casos y controles
- e. Ensayo clínico

16.- El Estudio de Cáncer y Hormonas Esteroideas (CASH), en el que se investigó el uso previo de contraceptivos orales ("la Píldora") en mujeres con cáncer de mama y un grupo comparable de mujeres sin cáncer mamario, ¿qué tipo de estudio es? (Rodee con un círculo TODO lo que proceda.)

- a. Experimental
- b. Observacional
- c. De cohortes
- d. De casos-control
- e. Ensayo Clínico

17.- La diferencia primordial entre un estudio experimental y uno observacional es:

- a. el investigador está "ciego" (se evita que conozca la exposición de cada sujeto hasta el final del estudio) en un estudio experimental, lo cual no ocurre en el observacional
- b. el investigador controla la exposición de los sujetos en un estudio experimental, no en uno observacional
- c. el investigador controla las consecuencias sobre el sujeto en un estudio experimental, no en uno observacional
- d. los estudios experimentales se realizan en animales; los estudios observacionales se desarrollan con humanos

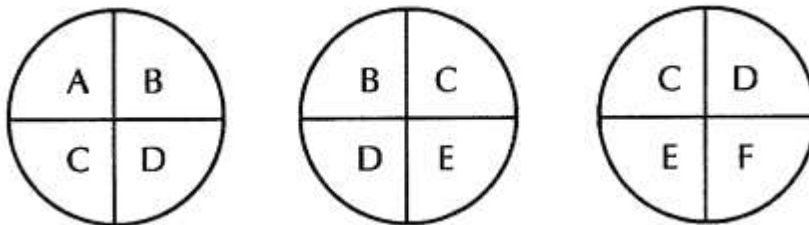
18.- Si una enfermedad determinada está causada por alguna de las tres causas suficientes que se esquematizan en la figura 1.25 (pero sólo esas tres), ¿qué componentes, si los hay, son una causa **necesaria**? (Rodee en un círculo TODO lo que proceda.)

- a. A

- b. B
- c. C
- d. D
- e. E
- f. F
- g. Ninguno

Figura 1.25

Pasteles de causalidad representando todas las causas suficientes de una enfermedad en particular



19.- Las funciones de la vigilancia epidemiológica en salud pública, de lo siguiente, ¿qué incluyen? (Rodee con un círculo TODO lo que proceda.)

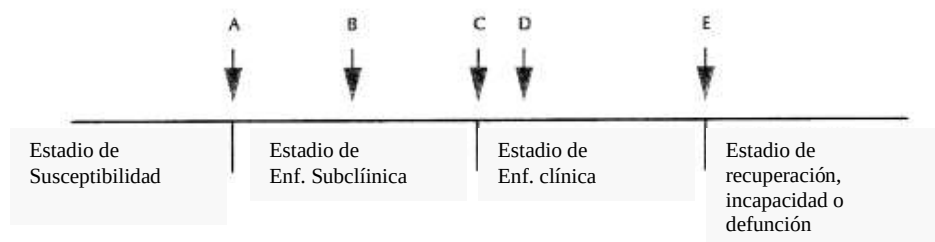
- a. Recolección de datos de salud
- b. Análisis de datos de salud
- c. Interpretación de datos de salud
- d. Distribución de los datos de salud
- e. Desarrollo de acciones de control de enfermedades desarrolladas a partir de la recogida, análisis e interpretación de los datos de salud.

Facultad de Medicina de Managua.
Especialidad de Toxicología Clínica

20.- Para cada uno de los siguientes momentos, identifique la letra apropiada de la línea temporal de la figura 1.26, que representa la historia natural de una enfermedad.

- Comienzo de los síntomas
- Momento habitual de diagnóstico
- Exposición

Figura 1.26
Cronograma de la Historia Natural de la Enfermedad



21.- De las siguientes vías de transmisión, ¿cuáles serían formas de **transmisión directa**? (Rodee con un círculo TODO lo que proceda.)

- a. Diseminación por gotas de saliva
- b. Transmisión a través de vehículos
- c. Transmisión a través de vectores
- d. Transmisión aérea

Las preguntas 22 - 24 describen el patrón de declaración de casos de una enfermedad X en tres comunidades. Todas ellas tienen la misma población. Identifique cuál de los siguientes términos (A -D) describe mejor la aparición de la enfermedad en cada caso.

- A. Endemia
- B. Epidemia
- C. Hiperendemia
- D. Pandemia

22.- Comunidad A: habitualmente 10 casos/semana; la semana pasada, 28 casos

23.- Comunidad B: 50-70 casos/semana; la semana pasada, 55 casos

24.- Comunidad C: habitualmente 25 casos/semana; la semana pasada, 28 casos

25.- Una curva epidémica que sigue el clásico patrón logarítmico-normal de aumento rápido, y descenso más gradual, ¿con qué tipo de diseminación sería mas consistente?

- a. Fuente continua

- b. Fuente intermitente
- c. Fuente puntual
- d. Propagada
- e. Mixta

Las respuestas se encuentran en el Apéndice J.

Si ha respondido al menos a 20 preguntas correctamente, ha comprendido Ud. la Unidad 1 suficientemente bien para pasar a la Unidad 2.

Referencias

1. Chin JS (ed). Control of Communicable Diseases in Man, Seventeenth edition, Washington, D.C.: American Public Health Association, 2000.
2. Cates WJ. Epidemiology: Applying principles to clinical practice. Contemp Ob/Gyn 1982; 20: 147-161.
3. Centers for Disease Control. Sase definitions for public health surveillance. MMWR 1990; 39 (No. RR-13): 4-43.
4. Centers for Disease Control. HIV/AIDS Surveillance Report, July 1992: 1-18.
5. Centers for Disease Control. Infectious hepatitis- Kentucky. MMWR 1971; 20: 137.
6. Centers for Disease Control. Malaria Surveillance Annual Summary 1989. November 1990.
7. Centers for Disease Control. Measles outbreak- Aberdeen,S.D. MMWR 1971; 20: 26.
8. Centers for Disease Control. Reduced incidence of menstrual toxic shock syndrome- United States, 1980-1990. MMWR 1990; 39: 421-423.
9. Centers for Disease Control. Summary of notifiable diseases, United States, 1990. MMWR 1990; 39: 53.
10. Chou JH, Hwang PH, Malison MD. An outbreak of type A foodborne botulism in Taiwan due to commercially preserved peanuts. Int J Epidemiol 1988; 17: 899-902.
11. Cobb S, Miller M, Wald N. On the estimation of the incubation period in malignant disease. J Chron Dis 1959; 9: 385-393.
12. Dawber TR, Kannel WB, Lyell LP. An approach to longitudinal studies in a community: The Framingham study. Ann NY Acad Sci 1963;107: 539-556.
13. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Br Med J 1950; 1: 739-748.
14. Goldberger J, Wheeler GA, Sydenstricker E, King WI. A study of endemic pellagra in some cotton-mill villages of South Carolina. Hyg Lab Bull 1929; 153: 1-85.
15. Goodman RA, Smith JD, Sikes RK, Rogers DL, Mickey JL. Fatalities associated with farm tractor injuries: An epidemiologic study. Public Health Rep 1985; 100: 329-333.
16. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. Methods in observational epidemiology. New York: Oxford U. Press, 1986: 216.
17. Last JM, ed. Dictionary of Epidemiology, Second edition. New York: Oxford U. Press, 1988:42.
18. Lee LA, Gerber AR, Lonsway DR. *Yersinia enterocolitica* O: 3 infections in infants and children, associated with the household preparation of chitterlings. N Engl J Med 1990; 322: 984-987.
19. Lee LA, Ostroff SM, McGee HB, et al. An outbreak of shigellosis at an outdoor music festival. Am J Epidemiol 1991; 133: 608-615.
20. Marier R. The reporting of communicable diseases. Am J Epidemiol 1977; 105: 587-590.
21. Morse LJ, Bryan JA, Hurley JP, Murphy JF, O'Brien TF, Wacker WEC. The Holy Cross College football team hepatitis outbreak. JAMA 1972; 219: 706-708.
22. National Center for Health Statistics. Health, United States, 1990. Hyattsville, MD: Public Health Service. 1991.
23. Orenstein WA, Bernier RH. Surveillance: Information for action. Pediatr Clin North Am 1990; 37: 709-734.
24. Peterson DR. The practice of epidemiology. In: Fox JP, Hall CE, Elveback LR. Epidemiology: Man and Disease. New York:Macmillan Publishing Co., 1970: 315-327.
25. Rothman KJ. Causes. Am J Epidemiol 1976; 104: 587-592.
26. Schoenbaum SC, Baker O, Jezek Z. Common source epidemic of hepatitis due to glazed and iced pastries. Am J Epidemiol 1976; 104: 74-80.
27. Snow J. Snow on Cholera. London: Humphrey Milford: Oxford U. Press, 1936.
28. Thacker SB, Berkelman RL. Public health surveillance in the United States. Epidemiol Rev 1988; 10: 164-190.