

Nociones de **Toxicología**



Carlos Alejandro Goitia Cortez

**El conocimiento básico que debe adquirir todo estudiante
o profesional que inicie estudios en toxicología**

Nociones de
TOXICOLOGÍA

Primera edición

Carlos Alejandro Goitia Cortez

**El conocimiento básico que debe adquirir todo estudiante
o profesional que inicie estudios en toxicología**

Título: Nociones de Toxicología

Autor: Carlos Alejandro Goitia Cortez

Introducción: Carlos Alejandro Goitia Cortez

Créditos de Portada: Francelis Carolina Chávez Vargas

Corrección de estilo: Francelis Carolina Chávez Vargas

Derecho de Autor N° QUI-063015 : 23-nov-2022

ISBN N° 978-9942-42-995-7 : 09-ene-2023

Aval Académico de la Universidad Central del Ecuador

Impresión: Innovagraphic

Vargas N° 9-18 y Esmeraldas

Quito – Ecuador

1ra. Edición: enero 2023

Reservados todos los derechos de autor. El contenido de esta obra está protegido por la ley. Prohibida su reproducción total o parcial, arreglo u otra transformación, así como su incorporación a sistemas informáticos, su traducción, comunicación pública, adaptación, transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea este electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin autorización expresa y por escrito del autor.

Dedicatoria

A mis estudiantes de Toxicología

A la Carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad Central del Ecuador

A mi esposa Carolina y a mis hijas: Amelia C., Isabel C., María E. y Leymar C.

A mis padres, los Profesores Carlos Goitia Deleones y Emma Cortez de Goitia

Al universo, a esa entidad divina en la cada uno cree y tiene fe, por devolverme lo mejor de cada esfuerzo, con la dicha de disfrutar el logro de los objetivos

Índice General

Descripción	Pág.
Introducción.....	7
Capítulo 1. Breve historia de la Toxicología.....	11
Capítulo 2. Introducción a la Toxicología.....	21
Capítulo 3. Tóxicos. Concepto. Clasificación de los Tóxicos.....	31
Capítulo 4. Toxicocinética.....	37
Capítulo 5. Toxicodinamia.....	63
Capítulo 6. Toxicidad.....	83
Capítulo 7. Intoxicación.....	103
Capítulo 8. Drogas depresoras del Sistema Nervioso Central.....	117
Capítulo 9. Drogas estimulantes del Sistema Nervioso Central.....	133
Capítulo 10. Tóxicos gaseosos-volátiles.....	171
Capítulo 11. Tóxicos metálicos.....	195
Capítulo 12. Plaguicidas.....	215
Capítulo 13. Antídotos.....	235
Referencias bibliográficas.....	275

Introducción

La toxicología del siglo XXI, es una especialidad que va más allá de la conceptualización de la ciencia que estudia los venenos, ocupa sin duda espacios ilimitados en el área clínica y forense; además, se relaciona con otras ciencias, no solo en el tratamiento de las intoxicaciones, sino en la prevención de situaciones que ponen en riesgo la salud y la vida, como es el caso de fármacos de estrecho margen, que aún a dosis terapéutica generan toxicidad. En este sentido, la toxicología aplica desde el punto de vista técnico-científico, las metodologías de identificación y cuantificación de sustancias químicas y agentes físicos y biológicos, a fin de desarrollar y ejecutar actividades de vigilancia permanente, de los efectos que eventualmente, estas sustancias puedan causar en un organismo vivo.

Este texto que les presento, constituye un aporte básico y modesto sobre los conocimientos mínimos en el área de toxicología, para quienes inician y se apasionan por esta especialidad, en un lenguaje, claro, preciso y objetivo. Además, esta obra, obedece entre muchas razones, al rediseño de algunas carreras profesionales del Ecuador, donde por primera vez estudiarán esta materia de manera general; por lo que, la exhibo con el soporte de una bibliografía basada en autores de reconocida autoridad en esta área, y considero oportuno, compartir mi experiencia profesional, adquirida como perito químico-toxicológico, en el Laboratorio Criminalístico Científico y Tecnológico de la Guardia Nacional Bolivariana de Venezuela y en el Servicio Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses del Ecuador.

Nociones de Toxicología “El conocimiento básico que debe adquirir todo estudiante o profesional que inicie estudios en toxicología” está constituido por trece temas, detallados así:

Capítulo 1, en el que se describe una breve historia de la Toxicología, lo que considero pertinente en todo tema de estudio, conocer los eventos cronológicos, a

fin de mejorar la comprensión sobre esta ciencia; Capítulo 2, detalla la introducción a la Toxicología, concepto, clasificación, funciones y actividades del profesional toxicólogo; Capítulo 3, que contiene los tóxicos, concepto y clasificación; Capítulo 4, se refiere a la toxicocinética y la descripción del proceso LADME en situación de intoxicación, condicionado entre otros factores por las propiedades físico-químicas del xenobiótico; Capítulo 5, toxicodinamia, relacionado directamente con el capítulo anterior, y en este, se detalla el efecto del tóxico en el organismo; Capítulo 6, respecto a la toxicidad de las sustancias que ingresan al organismo, entendiendo que no hay sustancias atóxicas y por ende, la dosis juega un papel fundamental, en los efectos que estas ejercen en el organismo vivo.

En el Capítulo 7, se aborda la intoxicación, debido a la exposición a productos químicos seleccionados y las enfermedades no transmisibles derivadas de sus efectos tóxicos, así como estadísticas nacionales e internacionales, que demuestran las consecuencias de sufrir esta situación; Capítulo 8, drogas depresoras del Sistema Nervioso Central, entre ellas el alcohol y sus secuelas, además de otros depresores como los opiáceos y barbitúricos; Capítulo 9, drogas estimulantes del Sistema Nervioso Central, que actualmente se encuentran difundidas en casi todo el mundo, generando devastadores resultados al organismo, entre ellas las nuevas drogas psicoactivas y bebidas energizantes; Capítulo 10, tóxicos gaseosos-volátiles, que en el caso de los no irritantes resultan ser mortales, tal es el caso del monóxido de carbono, un silencioso asesino; en el Capítulo 11, se muestran algunos tóxicos metálicos, entendiendo que existen en gran número, lo que permite ampliar su esfera de acción perjudicial no solo al ser humano, sino también al ambiente y animales; el penúltimo, Capítulo 12, sobre los plaguicidas, donde hago énfasis en sus efectos altamente nocivos a la salud, tomando en cuenta que, existe una amplia gama de productos comerciales en todo en el mundo, considerando la importancia de conocer sus mecanismos de acción y modo correcto de uso, a fin de evitar intoxicaciones con los mismos; por último, el Capítulo 13, que refleja los antidotos y antagonistas más usados.

En concordancia con los temas que constituyen esta obra, es importante resaltar, que la inclusión de la asignatura Toxicología en el rediseño de las carreras de ciencias médicas, constituye un paso fundamental en la formación de profesionales del gremio de la salud en sus distintas áreas, no solo en estudios de postgrado para fortalecer el conocimiento de docentes y especialistas, sino también para consolidar la preparación en el pregrado, lo que obedece a una realidad mundial y a la necesidad de capacitación y mejora continua.

Carlos Goitia

Capítulo 1

Breve historia de la toxicología

La historia de la Toxicología es tan antigua como la humanidad, surge de la necesidad de alimentarse, por lo que los venenos, fueron usados desde tiempos remotos como arma de caza, lo cual da origen al nombre de Toxicología, conocido como “flecha envenenada”. El hombre, en sus orígenes conoce los tóxicos, usa venenos de la naturaleza.

Entre otros motivos mediante los cuales surge la Toxicología, se conocen el empirismo y la magia, así como fines de defensa, para actos criminales y para poner fin a su propia vida, tal como se conoce históricamente, Cleopatra la Reina de Egipto, se hizo morder intencionalmente por una serpiente venenosa con el fin de suicidarse.

Existen registros, que evidencian el uso de sustancias con fines medicinales y venenos, entre ellos se resalta el Papiro de Ebers (1552 a.c.) Antiguo Egipto, donde se menciona la aplicación de plomo, Sb, cobre, opio, cáñamo, acónito, cannabis indica, Papaver somniferum entre otros.



Figura 1.1. Papiro de Ebers. Fuente: Imagen de Wikipedia.



Figura 1.2. Papiro de Saggarah: habla sobre la almendra amarga. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Por otra parte, el Papiro de Hearst, que proviene de la dinastía XVIII, menciona el uso del cianuro y la embriaguez con cerveza y su combinación con veneno de serpientes.

Siguiendo un orden cronológico, encontramos los personajes de mayor relevancia al referirnos a Toxicología, uso de venenos y otras sustancias:

Tabla 1.1. Edad antigua: Homero - Locusta

Fecha	Personaje	Descripción
850 a.C.	Homero	Uso de flechas envenenadas.
69-30 a.C.	Cleopatra	Experimentó con estricnina.
40-90 d.C.	Dioscórides	Venenos y antídotos por su origen.
131-201 d.C.	Galeno de Pérgamo	Triaca.
131-201 d.C.	Locusta	Receptáculos para veneno.

Elaborado por: El autor (2022)

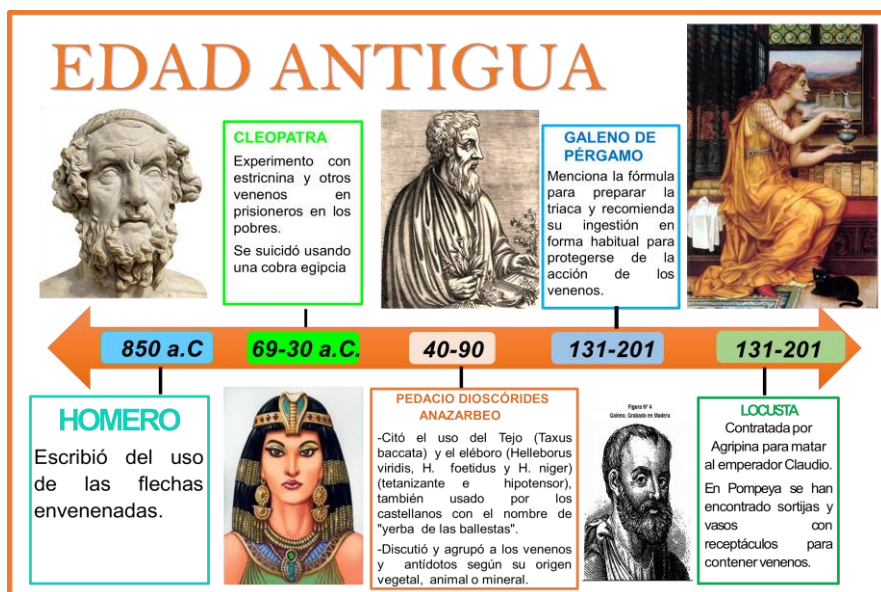


Figura 1.3. Edad Antigua: Homero – Locusta (Arguello, V. 2021).

Tabla 1.2. Edad antigua: Aníbal – Abu.

Fecha	Personaje	Descripción
Siglo III	Aníbal	Se suicidó con veneno.
Siglo VII	Pablo de Egina	Medicamentos, venenos y efectos.
Siglo IX	Geber	Oro, H ₂ SO ₄ y HNO ₃ .
850-932 d.C.	Al Razi	Animales venenosos, Azufre, Mercurio.
850-932 d.C.	Abu Mansur	Cobre, Plomo.

Elaborado por: El autor (2022)



Figura 1.4. Edad Antigua: Aníbal – Abú (Arguello, V. 2021).

Tabla 1.3. Edad media.

Fecha	Personaje	Descripción
Antes y después del Siglo XV	Consejo de los diez	Precio del envenenamiento.
	Familia Borgia	Usuarios de venenos.
	Ladislao	Murió envenenado.
	Fernando de Aragón	Murió envenenado.
	Catalina de Medicis	La flor como símbolo de veneno.
	Madame Toffana	Receta "Acqua Toffana"

Elaborado por: El autor (2022)

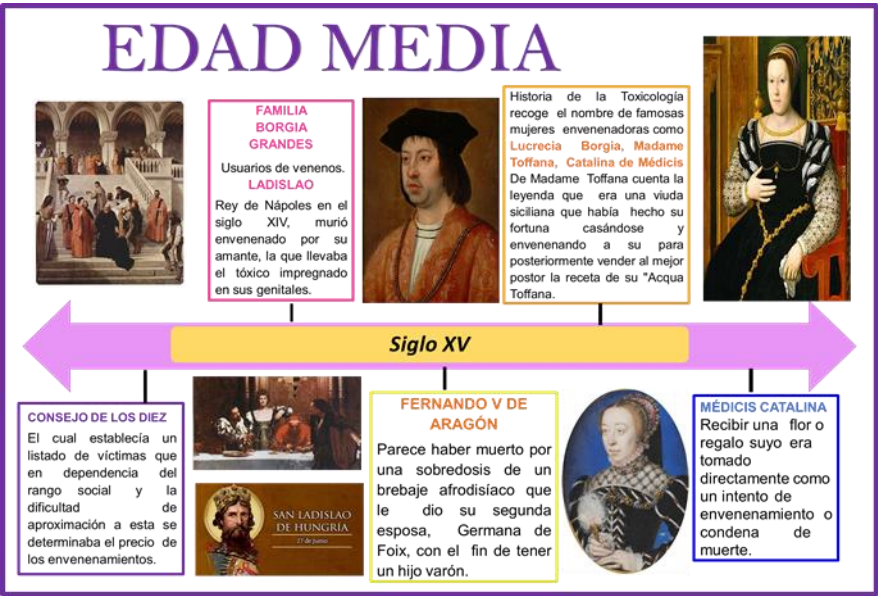


Figura 1.5. Edad Antigua: Consejo de los diez – Madame Toffana (Arguello, V. 2021).

Tabla 1.4. Edad moderna: Paracelso – Laguna.

Fecha	Personaje	Descripción
Antes y después del Siglo XVI	Paracelso	Principios de la Toxicología. Dosis.
	Ellenborg	Peligros del Mercurio y Plomo.
	Nicolás Monardes	Describió la coca y el tabaco.
	Andrés Bacci	Triaca.
	Andrés Laguna	Clasificación de los venenos.

Elaborado por: El autor (2022)

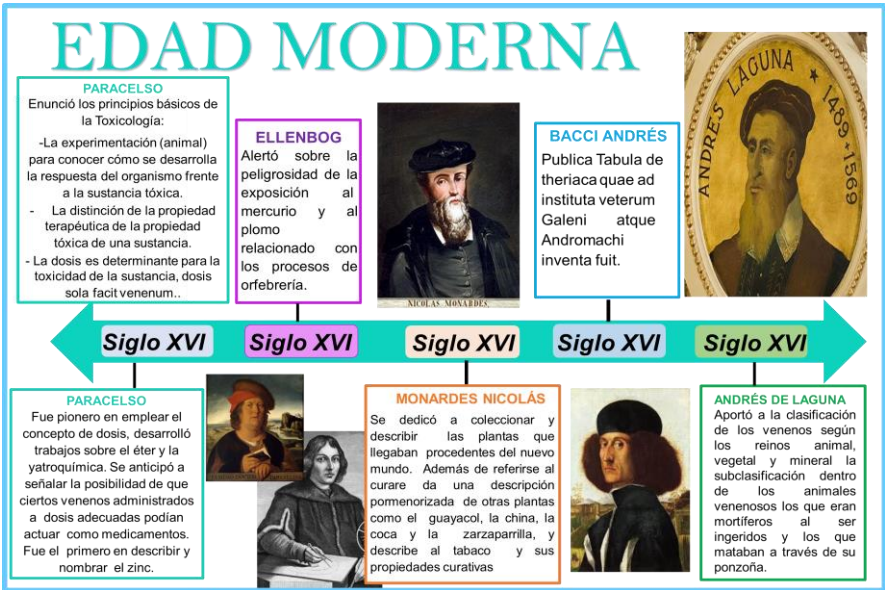


Figura 1.6. Edad Moderna: Paracelso – Andrés de Laguna (Arguello, V. 2021).

Tabla 1.5. Edad moderna: Siglo XVII en adelante.

Fecha	Personaje / País	Descripción
Siglo XVII	Otto	Mercurio y Arsénico.
	Francia	Designación de peritos lo que llevó al nacimiento de la Toxicología Forense.
	Rammanzzini	Intoxicaciones por plomo.
	Estudio de técnicas e inicio de la Toxicología Analítica.	
	Técnicas de laboratorio para identificar sustancias.	

Elaborado por: El autor (2022)

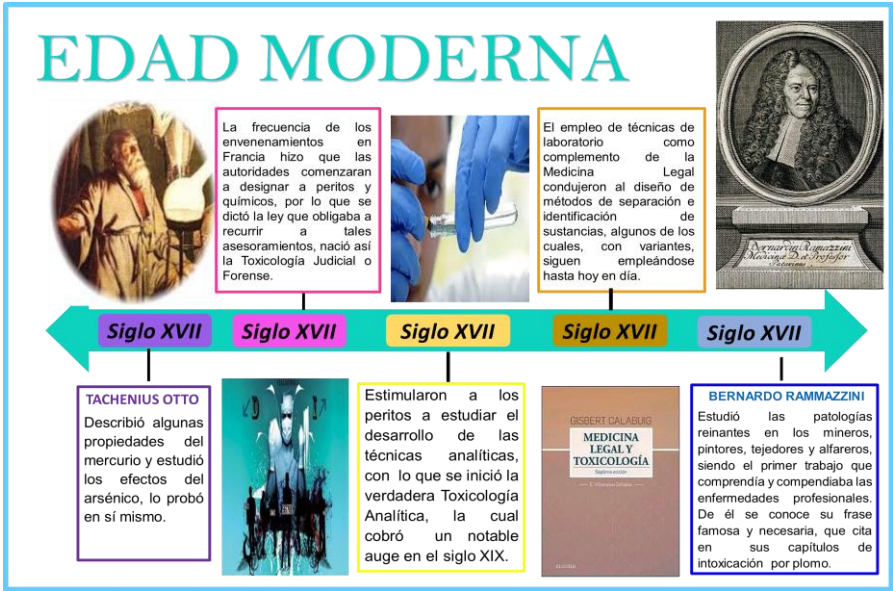


Figura 1.7. Edad Moderna: Nacimiento de la Toxicología Forense (Arguello, V. 2021).

Tabla 1.6. Edad contemporánea: Orfila – Selmi.

Fecha	Personaje	Descripción
1814	Orfila	Publica Tratado de Toxicología General.
1828	Orfila	Demuestra la Toxicocinética.
Siglo VII	Marsh	Investigó arsénico en homicidios.
Siglo IX	Stas	Nicotina.
850-932 d.C.	Selmi	Ptomaínas.

Elaborado por: El autor (2022)

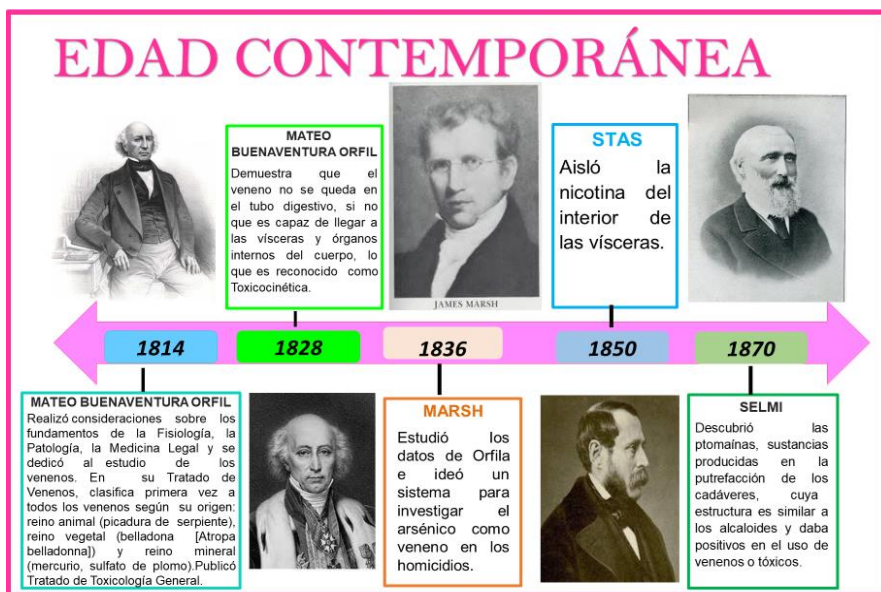


Figura 1.8. Edad Contemporánea: Mateo Orfila (Arguello, V. 2021).

En la gama de personajes, que han ejercido una poderosa influencia sobre el desarrollo de esta área tan especializada, se debe resaltar al científico Mateo José Buenaventura Orfila Rotger (24 de Abril de 1787 España - 12 de Marzo de 1853

Francia) considerado el padre de la Toxicología, a quien se le atribuye la publicación del Tratado de Toxicología General.



Fuente: Imagen de Wikipedia.

Tabla 1.7. Edad contemporánea: Efecto de fármacos y radiación.

Fecha	Tóxico	Descripción
1960	Talidomida	Produjo defectos de nacimiento.
1986	Chernobyl	Toxicidad por radiación.

Elaborado por: El autor (2022)

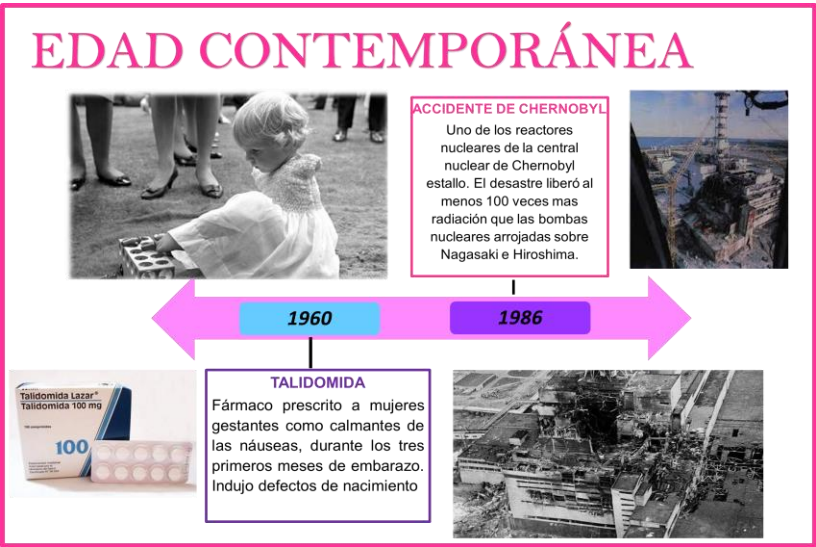


Figura 1.9. Edad Contemporánea: Toxicidad por fármacos y radiación (Arguello, V. 2021).

En opinión de timetoast, la Toxicología se ha desarrollado rápidamente en los últimos 100 años, pero su crecimiento exponencial data de la era de la posguerra (después de la II Guerra Mundial), cuando se dispara la producción de moléculas orgánicas tales como drogas, pesticidas y sustancias químicas de uso industrial y militar.

De acuerdo a Toxicología a través del tiempo, en la actualidad, existe un aumento de problemas asociados a la toxicología que tienen que ver específicamente con la exposición a diversas sustancias peligrosas, introducidas al organismo mediante múltiples vías: como la ingestión, inhalación, contacto con la piel, en su mayoría se tratan de productos de usos industrial y tecnológico.

En este sentido, se puede entender que desde 1945, se ha incrementado la cantidad de reportes sobre intoxicaciones a nivel mundial, debido a la gran cantidad de productos comerciales que contienen sustancias tóxicas y que mediante la fase de exposición entre el agente químico y la vía de introducción al organismo generan efectos nocivos para la salud y el ambiente.

En los siglos XX y XXI, al hablar de Toxicología, poseen renombre autores en los que se soporta esta obra, tales como: Manuel Repetto y Guillermo Repetto; Leda Gianuzzi; Aurelio Rodríguez; Elia Roldan; Idalecio Morán-Jaume Martínez-Luis Marruecos-Santiago Nogué, entre otros.

Capítulo 2

Introducción a la toxicología

Las personas, están expuestas a una gran variedad de sustancias naturales y otras fabricadas por el hombre. En ciertas circunstancias, estas exposiciones causan efectos adversos en la salud, que varían desde cambios biológicos casi imperceptibles, hasta la muerte, y es precisamente donde entra en acción la toxicología, en la identificación de estas sustancias.

Etimológicamente, la palabra toxicología proviene del latín *toxicum* (veneno) y del griego *toxik* (ο)- τοξικόν gr. 'veneno de flechas', 'veneno' + -logí (ᾱ) -λογία gr. 'estudio'.

Para Repetto, M. y Repetto, G. (2009) La Toxicología, es la ciencia que estudia los venenos, sustancias de diverso origen que han sido utilizadas por el hombre desde la más remota antigüedad por sus cualidades nocivas, y además, por supuestas propiedades afrodisíacas o venéreas, esto quiere decir, relacionadas con el amor de Venus, de donde proviene el término veneno.

De lo que, se puede interpretar la toxicología, como la ciencia que estudia las sustancias químicas y agentes físicos, que tienen la capacidad de producir alteraciones patológicas en los organismos vivos.

Actualmente, la Toxicología es principalmente mecanística apoyada en otras ciencias, lo que refleja su complejidad con las áreas de conocimiento que la respaldan, además de aplicaciones prácticas, como se presenta en la siguiente figura:

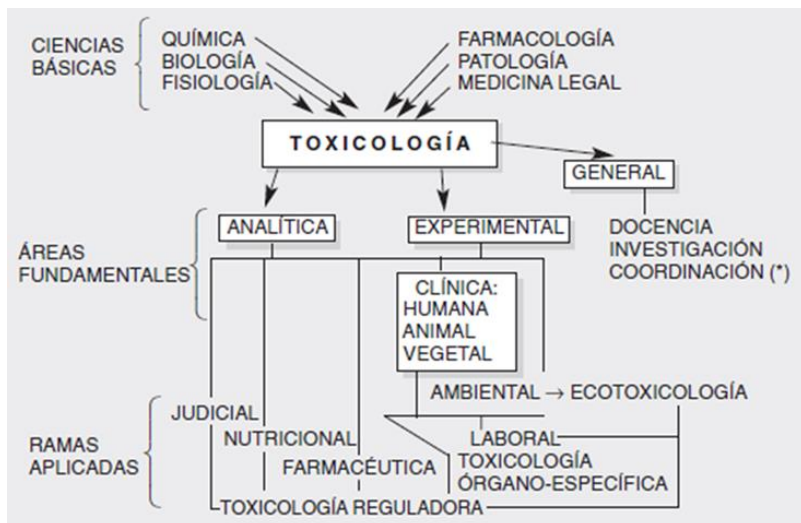


Figura 2.1. Toxicología y sus aplicaciones. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009)

En la imagen arriba descrita, se puede interpretar que la Toxicología, se apoya principalmente en las ciencias básicas, en primer lugar, de la química, con la que está íntimamente relacionada, ya que los exámenes toxicológicos se basan en reacciones químicas, por lo que es casi imposible separarlas y hablamos generalmente de ensayos químico-toxicológicos.

En segundo lugar, la biología, ciencia que estudia los seres vivos y su interrelación con el ambiente, donde la Toxicología, se encarga del estudio del efecto de sustancias químicas, agentes físicos y biológicos sobre los organismos y las alteraciones que producen al contexto donde se desenvuelve la vida. Por último, dentro las ciencias naturales, tenemos la fisiología, que se encarga del estudio de la funcionalidad de los seres vivos y guarda relación directa con Toxicología, en el sentido de mostrar cómo se produce la toxicocinética y toxicodinamia de xenobióticos u otras sustancias una vez que hacen contacto con el organismo y las alteraciones sobre las funciones del mismo.

Se puede evidenciar, que la toxicología ocupa un lugar primordial, en el estudio del análisis de los efectos que producen la diversidad de sustancias químicas

y otros agentes sobre los seres vivos y el ambiente, donde entran en acción otras ramas aplicadas de la toxicología como la reguladora, a fin de normatizar los procedimientos, la ambiental, que se aplica directamente al entorno y la laboral, que se ocupa de precisar la influencia de sustancias en el espacio donde las personas realizan sus actividades.

En concordancia con las áreas relacionadas a esta especialidad y de las cuales se apoya, es conveniente identificar los objetivos de la toxicología, de acuerdo a las alteraciones que las sustancias puedan generar en el organismo, y estos son:

- Evaluar los mecanismos de producción de tales alteraciones y los medios para contrarrestarlos.
- Realizar los procedimientos para detectar, identificar y determinar tales agentes.
- Valorar su grado de toxicidad.
- Determinar el potencial daño al organismo.

La toxicología, para Roldan, E. (2016), es una ciencia aplicada, por tanto, su estudio tiene un impacto directo sobre la sociedad. De tal manera, que el papel del toxicólogo es importante en la vida diaria.

Asimismo, Roldan, E. (2016), expresa que, motivado a la amplia aportación del toxicólogo en diferentes espacios laborales, desde la protección del medio ambiente hasta la producción de medicamentos seguros, se evidencia un amplio campo de acción en general, por lo que este profesional se puede desempeñar en las siguientes áreas:

- Industrial (Desarrollo de medicamentos “seguros”, agroquímicos, etc.).
- Universitaria (educación e investigación de la toxicidad).
- Clínica (especialista en los efectos tóxicos de los agentes químicos sobre el hombre).
- Forense (investigación del papel de los químicos tóxicos en casos legales).

- Ecotoxicología (efectos tóxicos de los compuestos químicos en los ecosistemas).
- Legisladora o Reguladora (asesoría y regulación de los químicos que son tóxicos).
- Ocupacional (efectos potenciales de los agentes químicos tóxicos en el “uso diario”).

En concordancia con la autora, el profesional de la toxicología tiene gran versatilidad en cuanto a la amplitud de puestos que puede ocupar y el lugar donde desempeña sus funciones, en pro del ambiente y de los organismos vivos a fin de ofrecer mediante su conocimiento, soluciones y medidas preventivas en situaciones relacionadas con el efecto que causan las sustancias en el entorno general.

Con la prudente consideración que ocupa cada una de las áreas de desempeño del profesional de la toxicología, es oportuno ratificar la influencia que han tenido en el siglo XXI dos de ellas que se conceptualizan a continuación:

El Laboratorio de Toxicología Clínica, de acuerdo a Moran, I., Martínez, J., Marruecos, L. y Nogué, S. (2011), tiene como finalidad contribuir al diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes y a la mejora de la comprensión de los procesos patológicos relacionados con las intoxicaciones.

Asimismo, para estos autores la actividad del Laboratorio de Toxicología Clínica consta de tres fases sucesivas a las que se suele referir como “ciclo analítico”; y son:

- Preanalítica (obtención, transporte y almacenamiento de los especímenes antes de ser analizados).
- Analítica (preparación del espécimen antes de ser procesado por el instrumento analítico y validación técnica del resultado).
- Postanalítica (almacenamiento, conservación y destrucción de muestras ya procesadas, retención de la documentación e interpretación y entrega de resultados).

En resumen, se puede entender la fase preanalítica, como la etapa de recepción de la muestra objeto de análisis, conjuntamente con la documentación de respaldo que describe las características de la misma.

La fase analítica, es aquella donde el profesional toxicólogo, realiza los análisis a que haya lugar para la identificación cualitativa y/o cuantitativa de las sustancias a analizar.

Por último, la fase postanalítica, donde la muestra recibirá el tratamiento de acuerdo a sus propiedades y la entrega del resultado obtenido al solicitante del análisis, mediante el informe respectivo.

A continuación, se detalla este ciclo analítico, mediante la siguiente figura:

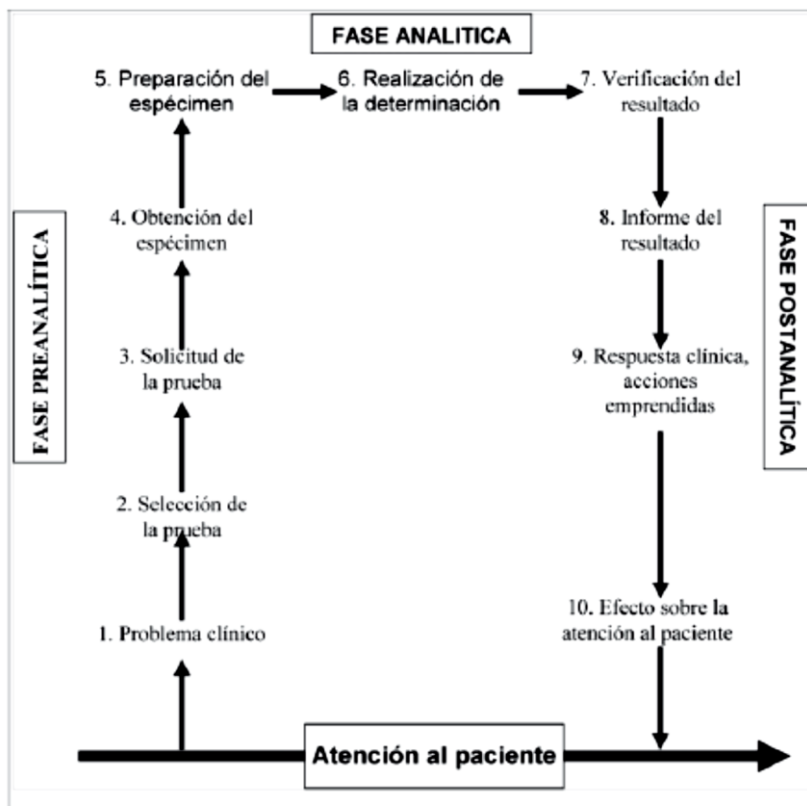


Figura 1. Ciclo analítico, modificado de Barr JT, Schumacher CE. The total testing process applied to therapeutic drug monitoring. En: Schumacher CE, editor: Therapeutic drug monitoring. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1995. p. 47-82

Figura 2.2. Ciclo analítico. Fuente: Moran et. al (2011)

Además de la Toxicología Clínica, tenemos la Toxicología Forense, que, según Roque, C. (2016), es una especialidad que aplica la toxicología, a casos en los que esos efectos adversos tienen consecuencias médico-legales y donde los resultados son susceptibles de ser utilizados en la corte.

Es decir, la toxicología forense, trata aspectos médico-legales del uso de los tóxicos dañinos en el hombre o animales, permitiendo la determinación de sustancias, con el objeto de ayudar a la investigación y tiene como finalidad, el hallazgo de posibles tóxicos implicados en sucesos con consecuencias legales.

La Toxicología Forense, es tan antigua como la propia medicina legal; de hecho, en un principio surgieron como ciencias indistintas, siendo la toxicología parte de la experticia del médico legista.

La Toxicología Forense es una de las principales disciplinas dentro de las ciencias forenses, tiene sus propias normativas, definidas por expertos asociados a organizaciones regionales e internacionales, entre las que resaltan:

- Junta Americana de Toxicología Forense (American Board of Forensic Toxicology).
- Sección de Toxicología de la Academia Americana de Ciencias Forenses (Toxicology Section of the American Academy of Forensic Sciences, AAFS).
- Sociedad de Toxicólogos Forenses (Society of Forensic Toxicologists, SOFT).
- Asociación Internacional de Toxicólogos Forenses (International Association of Forensic Toxicologists, TIAFT).

De acuerdo a Roque, C. (2016), en la toxicología forense actualmente destacan cuatro sub-disciplinas:

- Toxicología post mortem: se aplica para determinar sustancias de interés toxicológico en las muestras extraídas del cadáver, colaborando con el

médico autopsiante en el estudio de las causas de muerte asociadas con tóxicos.

- Toxicología conductual: se aplica a la identificación y la determinación cuantitativa de drogas que alteran la conducta del individuo, induciendo comportamientos agresivos, o bien incapacitantes de las funciones físicas y mentales.
- Toxicología antidopaje: se dedica a la investigación del consumo de drogas y otras sustancias que modifican el desempeño del individuo en el deporte, tales como anabólicos y diversos fármacos, constituyéndose como práctica fraudulenta.
- Toxicología forense: en el lugar de trabajo se desarrolla conforme a esquemas reglamentados, con el fin de determinar el consumo de drogas por trabajadores con funciones sensibles, tales como los agentes policiales.

La Toxicología Forense, enfrenta nuevos retos con la aparición de las denominadas nuevas sustancias psicoactivas, que, de acuerdo a reportes de la Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito, son comercializadas como “euforizantes legales”; y los delitos ambientales, especialmente los llamados delitos mineros, producto de la extracción ilegal e indiscriminada de minerales como el oro, entre otros.

En este sentido, el Laboratorio de Toxicología ya sea Clínico o Forense, debe contar con tres elementos primordiales:

- Instalaciones.
- Personal.
- Equipamiento tecnológico.

En mayor detalle de estos tres elementos se puede expresar:

- Instalaciones: con características especiales, tanto por el equipo humano como por la tecnología que debe tener.



Figura 2.3. Instalaciones del laboratorio. Fuente: El autor (2019).

- Personal: Operadores con experiencia para su correcto análisis.



Figura 2.4. Personal capacitado. Fuente: El autor (2018).

- Equipamiento tecnológico: los equipos complementarios al análisis instrumental de acuerdo a las necesidades. Entre ellos:



Figura 2.5. Purificador de agua

Fuente: Imágenes del autor (2019).



Figura 2.6. Campana de extracción de gases



Figura 2.7. Centrífuga / Bomba de vacío

Fuente: Imágenes del autor (2019).



Figura 2.8. Estufa



Figura 2.9. Balanza analítica

Fuente: Imágenes del autor (2019).



Figura 2.10. Plancha de calentamiento



Figura 2.11. Baño de María

Fuente: Imágenes del autor (2019).



Figura 2.12. Nevera

Capítulo 3

Tóxicos

Al recordar los objetivos de la toxicología, observamos que se refieren al estudio de los cambios que producen agentes, tanto externos como internos en el organismo y el daño causado que producen los mismos. En este orden de ideas, surgen conceptos importantes de precisar cuando hablamos de toxicología, entre los cuales tenemos:

Tóxico, para Guitart (2008), citado por Roldán, E. (2016) “es toda radiación física o agente químico que, tras generarse internamente o entrar en contacto, penetrar o ser absorbido por un organismo vivo, en dosis suficientemente alta, puede producir un efecto adverso directo o indirecto en el mismo”.

Es decir, una sustancia tóxica o tóxico, es aquel elemento que al entrar en contacto con el organismo genera un efecto no deseado, y en concordancia Repetto, M. y Repetto, G. (2009) expresan que un tóxico “es una sustancia que puede producir algún efecto nocivo sobre un ser vivo”.

También existen compuestos que se denominan xenobióticos, estudiados por la toxicología y definidos para Roldán como: “compuestos exógenos al metabolismo normal de los organismos y otros compuestos endógenos como el glutamato, u hormonas como la tiroxina, son tóxicos cuando son administrados en dosis más altas a las naturales”.

Es conveniente, diferenciar el concepto de tóxico y el de veneno, que para Giannuzzi, L. (2018) el segundo, “es una sustancia empleada en forma intencional”; además de precisar el término toxina, que se refiere a “las sustancias tóxicas que son producidas por sistemas biológicos, tales como las plantas, animales, hongos y bacterias”.

Asimismo, se debe conocer el significado e interpretación de la palabra “dosis” que para Loomis y Wallace (1996), citados por Roldan, “es la más comúnmente usada para referir la cantidad de un químico, aplicado o introducido en un sistema biológico, en periodo o unidad de tiempo”. Además, puede mencionarse de varias maneras, entre ellas, la más común, es el peso del agente químico por unidad de peso del animal experimental, dado en una sola ocasión (g/kg) o repetida diariamente (g/kg/día).

De acuerdo al autor, puede resumirse el concepto de dosis, como la cantidad de sustancia ingerida o administrada por intervalo de tiempo que produce un efecto.

Otro concepto de interés, es el tiempo de latencia, que para Repetto, M. y Repetto, G. (2009) “es el plazo desde la absorción del tóxico hasta que se presentan los efectos” y se entiende que cada caso particular depende del organismo, de la vía de administración aplicada, si hay o no transformación en metabolitos activos, y, además, es importante tener presente que cada sustancia puede generar situaciones distintas.

El tiempo de latencia puede apreciarse mediante la siguiente figura:



Figura 3.1. Distintos tiempos en un proceso tóxico. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

Entendidos los conceptos anteriores, es oportuno considerar que las sustancias tóxicas obedecen a diferentes clasificaciones, es decir, no existe una única forma de enmarcarlas, que con carácter general permita reunir de modo perfecto, a todas las sustancias poseedoras de algún tipo de actividad toxica.

Sin embargo, se pueden citar diversos tipos de sistematización, de acuerdo con los numerosos criterios que han servido para agruparlos y de las que a continuación tenemos:

De acuerdo a Repetto, M. y Repetto, G. (2009), se debe considerar:

1. Su naturaleza, estructura química y estado físico. En este sentido, el tóxico podría ser de origen bacteriano, donde el alimento sólo actúa como vehículo transmisor, por ejemplo: Brucelosis; de origen animal, mediante productos lácteos, de mar y carnes en malas condiciones o por sensibilidad a estos productos; de origen vegetal, con hongos, plantas y semillas silvestres; y de origen mineral, entre ellos fósforo, cianuro, plomo, arsénico, carbón, plaguicidas, insecticidas y derivados del petróleo.



Figura 3.2. Tóxicos por su naturaleza. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

La estructura química obedece bien sea a tóxicos orgánicos (formados por hidrocarburos) o sustancias inorgánicas:

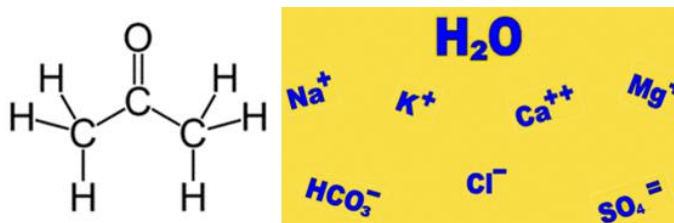


Figura 3.3. Sustancias orgánicas e inorgánicas. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

Respecto a su estado físico pueden encontrarse en estado gaseoso, líquido o sólido:

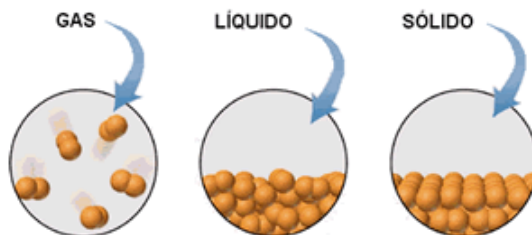


Figura 3.4. Estados generales de la materia. Fuente: Imagen de Wikipedia.

2. Otra forma de clasificar los tóxicos según Repetto, M. y Repetto, G. (2009), es de acuerdo al uso y aplicaciones u objeto de su estudio y entre ellos tenemos:

- Medicamentos: de uso humano y de uso veterinario.
- Productos industriales o no domésticos, por ejemplo: reactivos químicos para el laboratorio.
- Productos domésticos o de uso general, entre ellos: los productos de limpieza.
- Productos de uso agrícola, tales como: plaguicidas y entre ellos: insecticidas, acaricidas, fungicidas, rodenticidas y herbicidas.

INSECTICIDAS	ACARICIDAS	FUNGICIDAS	RODENTICIDAS	HERBICIDAS
Los insectos producen daños en las plantas y son vectores de muchas enfermedades que afectan a animales y humanos.	Los ácaros son vectores de enfermedades en animales y seres humanos.	Los hongos y los mohos deterioran las plantas y algunos generan toxinas muy peligrosas para los seres humanos.	Los roedores generan pérdidas cuantiosas en el agro, y son además transmisores de muchas enfermedades a animales y al hombre.	Las malezas compiten por espacio y nutrientes con las especies que se cultivan, originando mermas importantes a los agricultores.
				

Figura 3.5. Plaguicidas. Fuente: Imagen de Wikipedia.

3. Por su acción fisiopatológica, considerados:

- De acción local o contacto: sustancias irritantes y corrosivas. Ejercen su efecto instantáneamente sobre la piel, mucosas, árbol respiratorio. Ejemplo de estos tenemos los ácidos, los álcalis, óxidos, aldehídos y disolventes orgánicos como éter, cloroformo y tetracloruro de carbono.
- De acción sistémica o distante del lugar de contacto: que afectan a todo el organismo o a numerosos órganos simultáneamente, más que a uno solo de ellos.



Figura 3.6. Pictograma de sustancias irritantes. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Como se ha descrito, la clasificación de las sustancias tóxicas es muy amplia, y para Giannuzzi, L. (2018), los agentes tóxicos se ordenan en función de diversas categorías, tomando como criterio los órganos afectados, el uso, el origen y los efectos de las sustancias. Según afecten a diversos órganos, podemos clasificar a las sustancias, como:

- Hepatotóxicas (las que afectan al hígado).
- Nefrotóxicas (las que afectan al riñón).
- Neurotóxicas (las que afectan al sistema nervioso).

Capítulo 4

Toxicocinética

De acuerdo a la diversidad de clasificaciones de las sustancias tóxicas, podemos deducir que, dependiendo de la naturaleza, estructura química, estado físico, uso, tipo de acción, así como de los órganos que afecten estas sustancias, será su potencial efecto tóxico, de lo que, en este sentido, Giannuzzi, L. (2018) expresa cuatro elementos a considerar:

- La toxicidad de una sustancia depende la dosis.
- La concentración de un compuesto es proporcional a la dosis.
- Existen diferencias cinéticas, que explican que dos sustancias pueden generar concentraciones distintas a la misma dosis.
- La disposición de un xenobiótico relaciona la absorción, distribución y eliminación.

Asimismo, respecto al efecto que pueden generar las sustancias tóxicas, es importante tomar en cuenta que:

- La absorción, distribución y eliminación están condicionados por las propiedades físico-químicas.
- La piel, los pulmones y el tracto gastrointestinal, separan al tóxico del organismo.
- Los tóxicos se valen de mecanismos de transporte pasivo o activo, para atravesar las membranas.
- Si la sustancia química es eliminada rápidamente, menor será su concentración y así su toxicidad.

Realizadas las consideraciones preliminares de este tema, se puede definir la Toxicocinética, de acuerdo a Repetto, M. y Repetto, G. (2009) como: el estudio cuantitativo de los procesos, que experimenta un xenobiótico en un organismo vivo, en función del tiempo.

En otras palabras, la Toxicocinética es lo que el organismo le hace al tóxico (LADME).

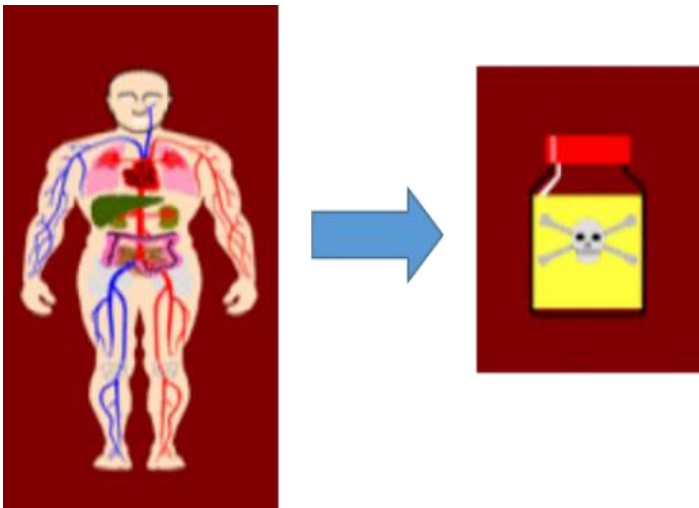


Figura 4.1. Toxicocinética. Fuente: El autor. Imágenes de Wikipedia.

Para comprender con mayor claridad el proceso toxicocinético, es importante conocer la situación que se presenta antes del proceso de absorción, constituida por la fase de exposición, es decir, la forma cómo el organismo se pone en contacto con los tóxicos y, además, tener presente las vías mediante las cuales la sustancia ingresa al organismo, las cuales pueden ser: inhalatoria, cutánea, digestiva, placentaria, parenteral y también leche materna.

Lo anteriormente descrito, se muestra en la siguiente figura:

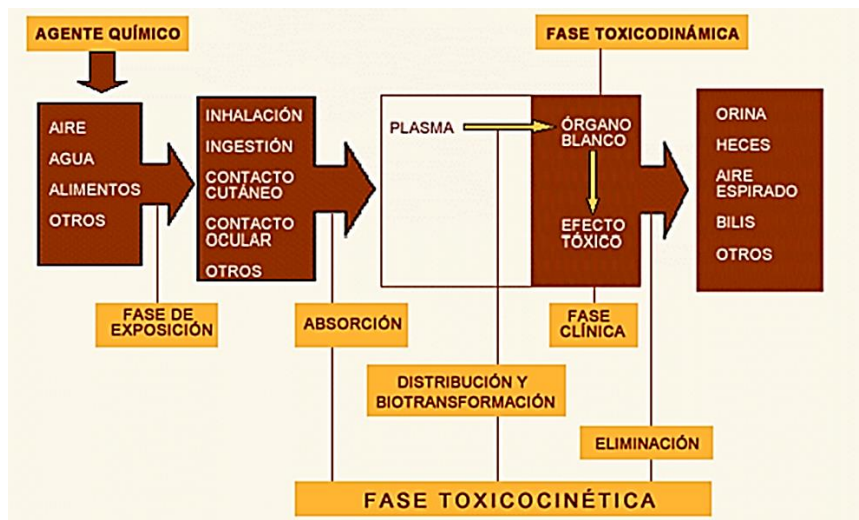


Figura 4.2. Fases de exposición y vía de absorción de tóxicos en el organismo. Fuente: Vásquez, E. (2010). Universidad de los Ángeles de Chimbote. Facultad de Ciencias de la Salud.

La siguiente imagen ilustra cómo se realiza este proceso:

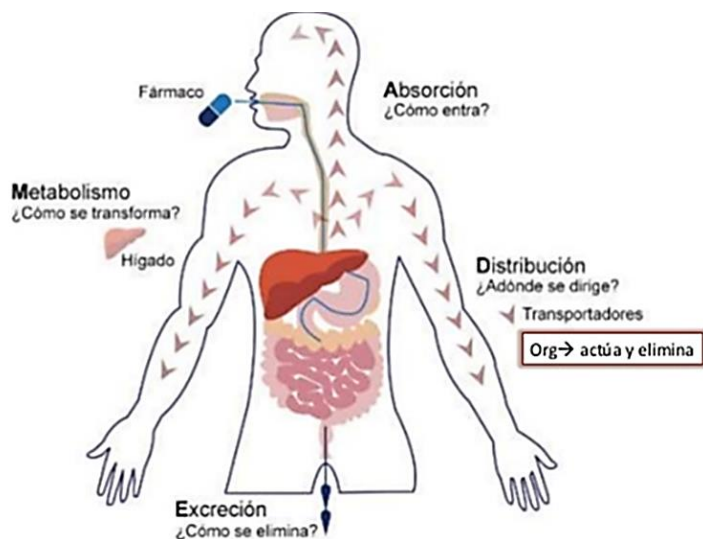


Figura 4.3. Sistema LADME. Fuente: Imagen de Wikipedia.

También, en la siguiente figura se muestra las diferentes vías de absorción, distribución y excreción de tóxicos en el organismo y hace referencia a que una sustancia tóxica puede causar daño solo después de ser absorbida por el organismo:

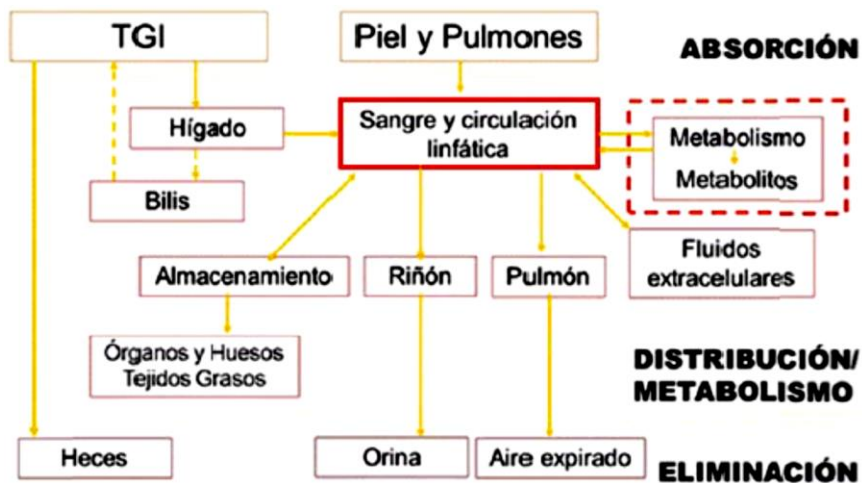


Figura 4.4. Vías de absorción, distribución y excreción de tóxicos en el organismo. Fuente: Giannuzzi, L. (2018).

En este sentido, para Morán, I. et. al (2011) la Toxicocinética, estudia los procesos “LADME” en situación de intoxicación, es decir, la concentración de un fármaco en el lugar de acción, es consecuencia de 5 procesos:

1. Liberación de la forma farmacéutica.
2. Absorción.
3. Distribución.
4. Metabolismo.
5. Excreción.

A continuación, se detalla cada uno de ellos:

1. Liberación de la forma farmacéutica: obedece principalmente a las formas farmacéuticas sólidas que son administradas por vía oral, las que necesitan disolverse previamente en el estómago, para liberar el principio activo y posteriormente ser absorbidas.
2. Absorción: consiste en el paso de un xenobiótico desde el exterior a los fluidos biológicos (sangre, linfa, líquido cefalorraquídeo o LCR); es decir, el paso del tóxico a la sangre.
"Se define la absorción de un xenobiótico como su entrada en el torrente circulatorio, lo que es diferente de la acepción vulgar de la palabra, que la hace sinónima de ingestión o inhalación" (Repetto, M. y Repetto, G. 2009).

Existen condiciones de una membrana biológica para permitir el paso de sustancias, entre ellas tenemos las siguientes consideraciones:

- Las membranas celulares, al estar constituidas por una elevada proporción de lípidos, son 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 los cambios de pH del medio que favorezcan la ionización dificultan la absorción.

Además, se puede interpretar que un ácido débil, alcanza su máxima proporción de forma no-ionizada en el estómago (menor pH) y será predominantemente absorbido en ese comportamiento. Por otra parte, una base débil se absorberá preferentemente en el intestino (mayor pH).

A continuación, se muestra un esquema que detalla los factores que guardan relación con el proceso de absorción:

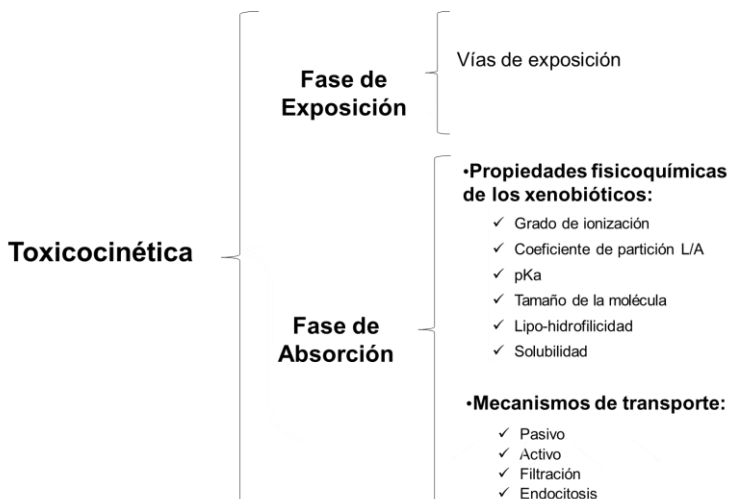


Figura 4.5. Proceso de absorción en la toxicocinética. Fuente: Vásquez, E. (2010). Universidad de los Ángeles de Chimbote. Facultad de Ciencias de la Salud.

Existen diferentes vías de absorción de las sustancias en el organismo, donde los pulmones, la piel y el tracto gastrointestinal, son las principales barreras que separan las sustancias químicas del organismo, las que se detallan a continuación:

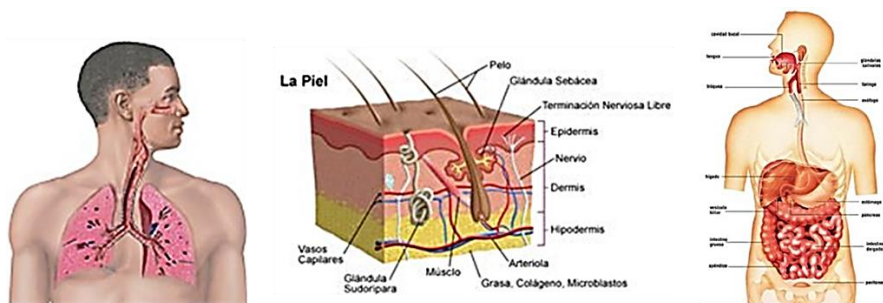


Figura 4.6. Vías de absorción. Fuente: El autor. Imagen de Wikipedia.

- Vía respiratoria: suelen producir rápidamente intoxicaciones muy agudas y graves, al no pasar el tóxico por el hígado, los mecanismos de defensa y metabolización no son eficaces; en este caso, la toxicidad dependerá de la frecuencia y volumen respiratorios del sujeto.

Según expresa Giannuzzi, L. (2018) el sitio de absorción son los alvéolos de los pulmones, por lo que la absorción se relaciona con el área alveolar, el flujo sanguíneo y la proximidad de la sangre al aire alveolar. En este sentido, es importante considerar que el sistema respiratorio posee gran tamaño de la superficie alveolar, rica red vascular y corta distancia, lo que lo convierte en una vía especial para la absorción de tóxicos.

- Vía Cutánea: es de tomar en consideración que es una vía amplia, ya que la piel ocupa casi toda el área de extensión del cuerpo y también, que hay variación de las velocidades de absorción según la región anatómica y su respectiva irrigación sanguínea.

La piel es una barrera muy eficiente. Aparte de su función termorreguladora, protege al organismo de los microorganismos, la radiación ultravioleta y otros agentes nocivos, y también de la pérdida de agua excesiva. El área de la epidermis representa un área de cien mil veces mayor que las otras vías de absorción. Los tóxicos difunden por la piel según sea su liposolubilidad (Giannuzzi, L. 2018).

Es importante precisar, que la absorción de los tóxicos por esta vía es muy eficaz, de ahí su especial atención en el área toxicológica, ya que innumerables casos de intoxicaciones se evidencian por el contacto de sustancias químicas y la piel, ya sea accidental o intencionalmente, en especial los plaguicidas, que están constituidos por un gran número de productos comerciales a nivel mundial, fabricados a base de organofosforados, carbamatos y organoclorados, entre otros y que son altamente tóxicos para los organismos vivos.

- Vía gastrointestinal: constituye la ruta más frecuente en las intoxicaciones accidentales o con fines suicidas y el lugar de absorción más importante es el estómago e intestino delgado.

El estómago, expresa Giannuzzi, L. (2018) es un sitio de absorción importante para ácidos débiles que existirán en la forma difusible no ionizada soluble de lípidos,

por lo tanto, la absorción en el intestino se realiza también por difusión y debido a su pH casi neutro, las bases y ácidos débiles no ionizados se pueden absorber con facilidad.

En concordancia con lo mencionado anteriormente, Repetto, M. y Repetto, G. (2009), expresan que un ácido débil que está poco ionizado en medio ácido, se difundirá a partir de un medio a pH ácido; por el contrario, una base débil, poco ionizada a pH alcalino, será más liposoluble cuando se encuentre en un medio a pH alto.

Se debe considerar que, si el tóxico es un ácido o una base débil, se absorberá en el área del tracto gastrointestinal donde el pH permita la concentración más importante de la forma no ionizada, es decir, la más liposoluble. Entendiendo que es ácido el contenido gástrico y que es neutro el contenido del intestino, podemos ver que la absorción de una sustancia tóxica varía de acuerdo a la zona del tracto donde se encuentre.

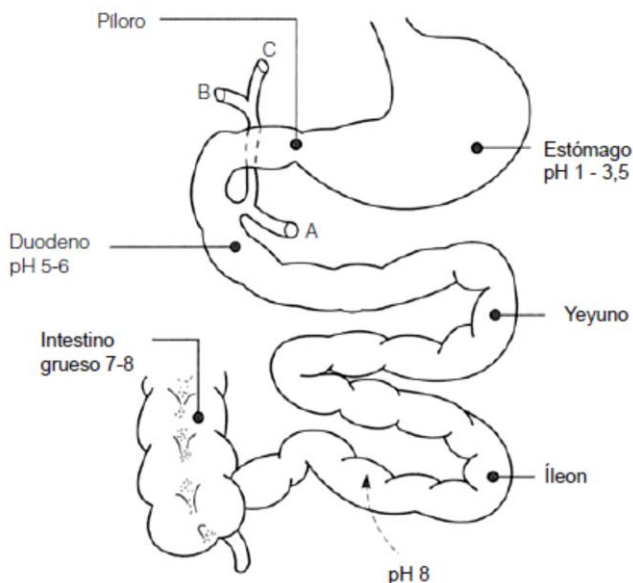


Figura 4.7. Variaciones del pH en el tubo gastrointestinal. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

En el siguiente ejemplo, de ácido benzoico y anilina, se facilita entender que un ácido se absorberá en medio ácido bajo su forma no ionizada y una base será todo lo contrario:

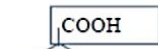
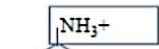
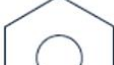
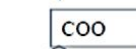
PH	Ácido benzoico	% no ionizado	Anilina	% no ionizado
1		99,9		
2		99		0,1
3		90		1
4		50		10
5		10		50
6		1		90
7		0,1		99

Figura 4.8. Influencia del pH y la absorción de la forma no ionizada. Fuente: Vásquez, E. (2010). Universidad de los Ángeles de Chimbote. Facultad de Ciencias de la Salud.

Para un ácido débil, $pK_a = 3$, luego en el plasma $pH - pK_a$ será 4,4 y en el estómago -2 , por lo tanto, según expresa Repetto, M. y Repetto, G. (2009), un ácido orgánico estará muy poco ionizado en el estómago, por lo cual será rápidamente absorbido, pero un ácido fuerte, con pK_a inferior a 1, no será bien absorbido desde el estómago. Por ello, el barbitúrico ($pK_a = 7,8$) se absorbe mejor que el salicílico ($pK_a = 3,5$). Las bases débiles serán absorbidas débilmente (cafeína $pK_a = 0,8$, antipirina 1,4, aminopirina $pK_a = 5$) tal como se muestra en la siguiente figura:

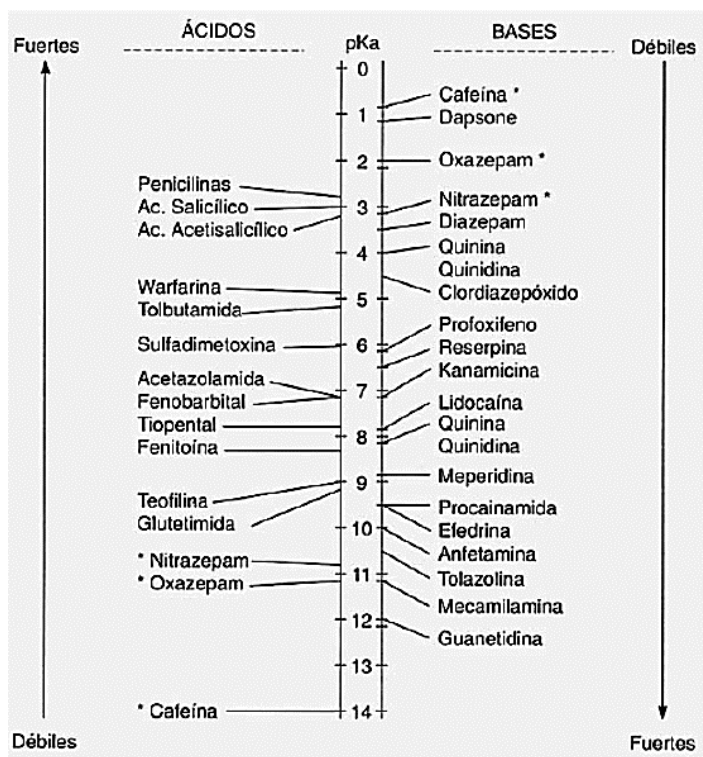


Figura 4.9. Valores aproximados de pKa de algunos ácidos y bases. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

Las bases fuertes se acumulan en el estómago, incluso pasando a él desde la sangre. Lógicamente, todo se invierte cuando se cambia el pH gástrico, por ejemplo, alcalinizando con bicarbonato sódico; entonces el ácido salicílico es menos absorbido, y la antipirina o la quinina, más, porque aquél estará totalmente ionizado y éstas muy poco.

En el intestino, al crecer el pH hasta casi la neutralidad, los ácidos son pobremente absorbidos y las bases lo son mejor. Sin embargo, el fenómeno, en general, no es matemático, porque la absorción también depende de la liposolubilidad (coeficiente de partición lípido/ agua) de la forma no ionizada.

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, se puede concluir que los ácidos débiles serán fácilmente absorbidos en el estómago, debido al bajo pH del medio, además se verá favorecido este proceso, por la forma no ionizada del ácido y variará la absorción dependiendo del pKa de la sustancia, es decir, mientras mayor sea su pKa se entiende que el ácido es más débil y se facilitará la absorción del mismo.

Entre otros de los factores que influyen en la absorción de sustancias tóxicas ingeridas por vía oral, es importante destacar la velocidad de vaciamiento gástrico y la velocidad de tránsito intestinal, ya que, si el xenobiótico pasa rápidamente por el intestino, no alcanza a entrar en contacto con la mucosa y sale prácticamente inalterado del tubo digestivo. En este sentido, se interpreta que, si es alta la velocidad en que se vacía el estómago y de igual manera el recorrido intestinal, el tóxico tendrá menos probabilidades de ser absorbido y por consiguiente de generar efectos nocivos.

También, la sustancia tóxica podría modificar su absorción en el estómago, al entrar en contacto con restos de fármacos y alimentos que dependiendo de su naturaleza pueden ocasionar que se formen nuevas sustancias, cambiando la acción original de las mismas, es decir, generando mayor o menor toxicidad.

3. Distribución: después que una sustancia química entra en la sangre, se distribuye rápidamente por todo el cuerpo.

El factor principal condicionante del proceso de la distribución de sustancias en el organismo, es la diferente irrigación sanguínea de los distintos órganos. La velocidad de entrada de un xenobiótico en los diferentes tejidos, depende de la velocidad relativa de la sangre mediante la región capilar por donde circula y de la permeabilidad que tenga el mismo a las moléculas del tóxico.

En este sentido, el paso del xenobiótico desde la sangre a los tejidos se maneja por los mismos mecanismos que el proceso de la Absorción. La difusión a través de la membrana capilar obedece al gradiente de concentración del xenobiótico libre y a la pequeñez de la molécula.

Las moléculas liposolubles pasan de acuerdo al coeficiente de partición lípido/agua, y penetran rápidamente en los tejidos y en el caso de las sustancias hidrosolubles, su paso depende del gradiente de concentración en ambos lados de la membrana, además del tamaño de la molécula, pues ésta tiene que atravesar los poros, de aproximadamente 30 nm, los que son muy variables de un tejido a otro.

En conclusión, se debe precisar que el paso de los xenobióticos desde el torrente circulatorio a los tejidos depende principalmente de tres factores:

- Lipo/hidrosolubilidad.
- Peso molecular.
- Estado de agregación (la unión a macromoléculas proteicas lo reduce).

Durante el proceso de distribución, los tóxicos se concentran en un tejido específico que puede ser el lugar de acción toxica o no. En la medida que los tóxicos son biotransformados o excretados se irán liberando desde los depósitos, por ello, la vida media del toxico puede ser muy larga, por lo que es conveniente profundizar como se produce en algunos casos, la acumulación y fijación de las sustancias en determinados sitios de selección.

Expresa Repetto, M. y Repetto, G. (2009), que la sangre distribuye a los xenobióticos por todos los tejidos del organismo, que, de acuerdo con sus afinidades fisicoquímicas, los retienen en mayor o menor grado. Esta retención puede ser de dos tipos:

- a) En los tejidos sensibles al fármaco, o lugares de acción (localización).
- b) En tejidos de acumulación o almacenamiento, lo que supone una retención que impide ejercer la acción principal del fármaco.

Ejemplo de esto tenemos, que el flúor acumulado en los huesos no actúa como tóxico enzimático o cardíaco, pero provoca fragilidad ósea. Entre otros ejemplos de acumulación podemos mencionar: plaguicidas organoclorados con afinidad por el tejido nervioso y adiposo; el arsénico, con acumulación en uñas y pelos; y el mercurio que tiende a acumularse en el riñón.

Dentro de los factores que influyen en el proceso de distribución, se debe considerar: las propiedades físicas, como el coeficiente de partición, o las químicas, como la afinidad, las que dan lugar a una acumulación selectiva de los diferentes tóxicos en los distintos órganos, es decir, el tejido adiposo es un excelente depósito de almacenamiento de sustancias liposolubles como DDT, bifenilos policlorados (PCB), así como los huesos es el sitio principal del almacenamiento de sustancias tóxicas como fluoruros, plomo y estroncio.

En relación a lo anteriormente expuesto, se puede decir que las sustancias liposolubles se depositan y almacenan en tejido nervioso y depósitos grasos; las sustancias coloidales en el sistema reticuloendotelial, y los metales en los huesos y riñón.

4. Biotransformación (metabolismo)

Antes de profundizar respecto a este importante proceso de la Toxicocinética, de acuerdo a Repetto, M. y Repetto, G. (2009), es importante diferenciar los siguientes términos:

- Biotransformación: es cualquier transformación química de una sustancia, producida por organismos vivos.
- Metabolismo: es la suma de todos los procesos químicos y físicos que tienen lugar en un organismo; en sentido más estricto, cambios físicos y químicos que sufre una sustancia en un organismo.

Para Giannuzzi, L. (2018), la transformación metabólica, es la suma de procesos por el cual, los compuestos químicos extraños, son sujetos a cambios químicos por los organismos vivos. Se da principalmente en el hígado y en otros órganos: piel, intestino, riñón, pulmón, glándulas adrenales, testículos, placenta. En este sentido, la biotransformación es la conversión de sustancias químicas endógenas (endobióticos) y exógenas (xenobióticos) en compuestos más hidrofílicos.

El efecto tóxico de un xenobiótico debe especial importancia al proceso de biotransformación. En muchas situaciones, la biotransformación puede disminuir la toxicidad de las sustancias y en otros casos puede aumentarla. La mayoría de las ocasiones el compuesto original no es tóxico, pero sí su producto de biotransformación, por ejemplo: es el caso del metanol o el etanol que al biotransformarse producen los metabolitos tóxicos formaldehído y acetaldehído respectivamente.

El proceso de biotransformación se divide en dos grandes grupos de actividad enzimática, conocidos como de Fase I y Fase II que se describen a continuación:

Para Roldan, E. (2016), la Fase I o de primer paso, comprende aquellas biotransformaciones que aumentan la hidrosolubilidad del compuesto mediante la introducción de grupos funcionales de carácter polar, como -OH-, -NH₂-, -COH-, -COOH-, -SH-, etc., que, además, por ser más reactivos, capacitan al compuesto para experimentar las reacciones de la fase II.

Ejemplo: un alcohol se puede transformar en un aldehído, o un éster se hidroliza para dar un ácido y un alcohol.

Generalmente, las enzimas de fase I son capaces de transformar múltiples sustratos y catalizar reacciones diferentes. Se trata de proteínas catalíticas de naturaleza muy diversa entre los que se incluyen enzimas con actividad monooxigenasa u oxidasas de función mixta.

Existen dos grandes familias de oxigenasas en el hígado: las dependientes de citocromos P450 (denominadas CYP450) y las monooxigenasas de flavín (denominadas MOF), además encontramos diversas oxidasas tales como: alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa, que intervienen directamente en la metabolización hepática de alcoholes.

Las biotransformaciones de Fase I, consisten fundamentalmente en reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, catalizadas por diferentes enzimas que, aunque son más abundantes en el hígado, se hallan repartidas por todo el organismo (Repetto, M. y Repetto, G. 2009).

A continuación, se muestran las reacciones implicadas en la Fase I y sus respectivas enzimas:

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

Figura 4.10 Reacciones de Fase I y enzimas implicadas. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

La Fase II, de segundo paso o conjugación, según expresa Giannuzzi, L. (2018), abarca reacciones de glucuronización, sulfonación (sulfatación), acetilación, metilación, conjugación con glutatión (síntesis de ácidomercaptúrico), conjugación con aminoácidos como la glicina, taurina y el ácido glutámico. La mayoría de las reacciones provocan un aumento en la hidrofiliía del xenobiótico y esto favorece la excreción del mismo, de tal manera que, los productos de estas reacciones de conjugación, son en general, más polares y de menor actividad biológica.

La transformación metabólica de sustancias, está sujeta a cambios químicos por los organismos vivos y se produce en las Fases I y II, como se detalla en la siguiente imagen:

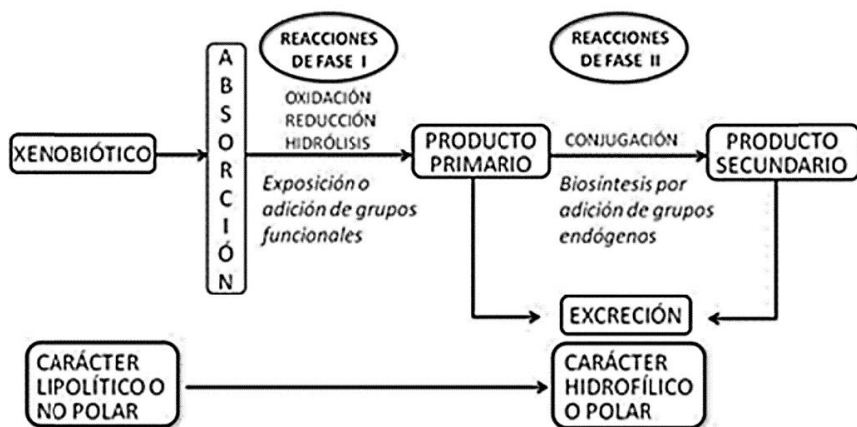


Figura 4.11. Integración del proceso de biotransformación. Fuente: Giannuzzi, L. (2018).

En la siguiente figura, se detallan las biotransformaciones que se obtienen de los procesos de oxidación, reducción e hidrólisis, que productos se forman y algunos ejemplos:

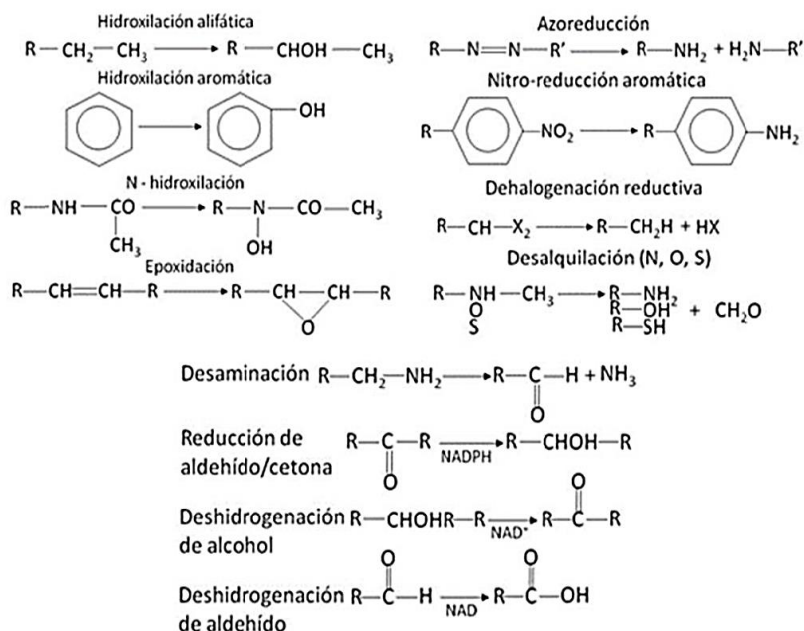


Figura 4.12. Reacciones de biotransformación. Fuente: Giannuzzi, L. (2018).

5. Excreción (eliminación):

Corresponde al último paso del sistema LADME, y es conveniente precisar la diferencia entre dos conceptos relacionados a este proceso y son los siguientes:

- La eliminación: es un proceso mediante el cual los desechos no metabolizados y el material no digerible se eliminan del cuerpo.
- La excreción: es considerada como un método de eliminación, pero solo involucra la eliminación de desechos metabólicos.

En este sentido, se puede entender que la excreción implica solo la eliminación de desechos metabólicos del cuerpo, mientras que la eliminación está involucrada en la eliminación de desechos y material de alimentos no digeribles del cuerpo, de tal manera que, el sistema digestivo involucra en el proceso de eliminación, pero el sistema digestivo no involucra como sistema principal en el proceso de excreción.

La excreción se puede considerar como un método de eliminación, pero la eliminación no se puede considerar como un método de excreción.

La excreción de los tóxicos se efectúa en mayores cantidades por medio de la orina, bilis, heces y, una proporción de los compuestos volátiles, por el aire espirado mediante los pulmones y en menores cantidades se eliminan por la leche, el sudor y la saliva, por lo que es importante, tomar en consideración que, aunque no sean cantidades significativas, en casos como el de la leche materna, pueden ser peligrosos para quienes la ingieran. Esta situación particular, se refiere al consumo de leche de madres fumadoras, bebedoras o drogadictas, o de vacas que se alimentan con pastos contaminados.

Entre los ejemplos de tóxicos excretados por distintas vías tenemos:

- Pulmones:
Tóxicos gaseosos y volátiles: hidrocarburos, alcoholes, cetonas, monóxido de carbono, cianuro de hidrógeno, aminas y algunas grasas como el colesterol.
- Jugo gástrico:
Bases, alcaloides como la nicotina y estricnina.
- Bilis:
Compuestos de alto peso molecular, sustancias liposolubles, compuestos policíclicos como el benzopireno, colorantes y aminas aromáticas.

- Leche: Sustancias liposolubles e hidrosolubles, alcohol y plaguicidas.

Otras vías de excreción de acuerdo a Repetto, M. y Repetto, G. (2009) son:

- Orina, saliva, lágrimas y sudor:
Sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular. Sales metálicas, ácidos, bases y alcohol.
- Heces:
Compuestos ingeridos, pero no absorbidos o los excretados por la bilis; en pequeña proporción, por difusión desde los vasos sanguíneos intestinales.
- Pelo:
Xenobióticos (orgánicos e inorgánicos) presentes en la sangre en el momento del nacimiento del pelo se fijan a la matriz de éste.

La excreción de las sustancias químicas, se produce bajo su forma original o sus metabolitos y/o conjugados de ellas, cuya vía principal es la orina, además del hígado y los pulmones.

La excreción urinaria se realiza por los mismos mecanismos que se utilizan en la eliminación de productos finales del metabolismo: filtración glomerular, difusión tubular y secreción tubular, que se conceptualizan a continuación:

- Filtración glomerular:
Cuyas condiciones para el filtrado son el tamaño molecular limitado e hidrosolubilidad, donde sustancias con alto coeficiente no pasarán o serán reabsorbidas.
- Difusión o Reabsorción tubular:
Se produce en los túbulos, por mecanismo de difusión pasiva o transporte

activo.

- Secreción tubular:

Paso de numerosas drogas ácidas y básicas por mecanismo de transporte activo.

Para una mayor comprensión de la excreción renal, es importante recordar la anatomía y fisiología del aparato excretor que se muestra a continuación:

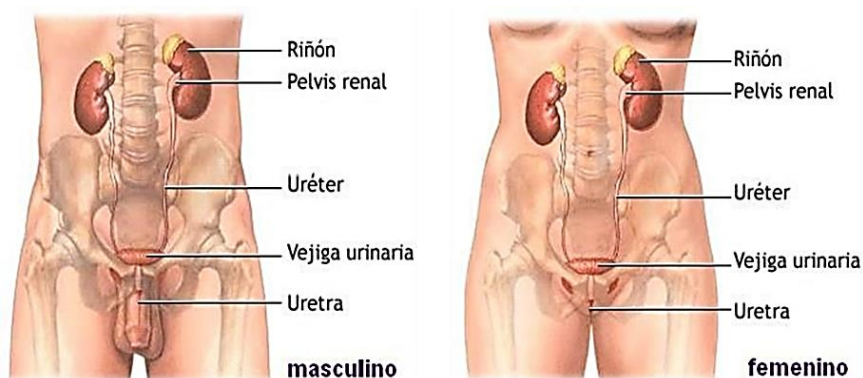


Figura 4.13. Aparato excretor renal. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Tal como se describió anteriormente, los órganos que participan en la excreción son los pulmones, que expulsan al aire el dióxido de carbono producido en la respiración celular; el hígado, que expulsa al intestino productos tóxicos formados en las transformaciones químicas de los nutrientes y estos desechos se eliminan mediante las heces; las glándulas sudoríparas, que junto con el agua filtran productos tóxicos, y eliminan el agua y, los riñones, cuya función es hacer una filtración selectiva de los compuestos tóxicos de la sangre y regular la cantidad de sales del organismo.

En este sentido, se detallará a continuación la estructura del riñón como la principal vía de eliminación de sustancias químicas:

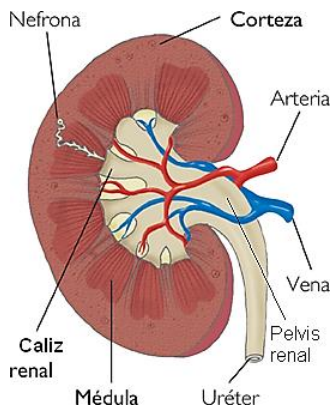


Figura 4.14. Riñón. Fuente: Imagen de Wikipedia.

De este importante órgano excretor, detallaremos la estructura de la nefrona, que constituye la unidad funcional del riñón y tiene como función, el paso de sustancias de desecho desde las vías circulatorias sanguíneas hasta los túbulos renales para su posterior eliminación. En la siguiente imagen se observa la misma:

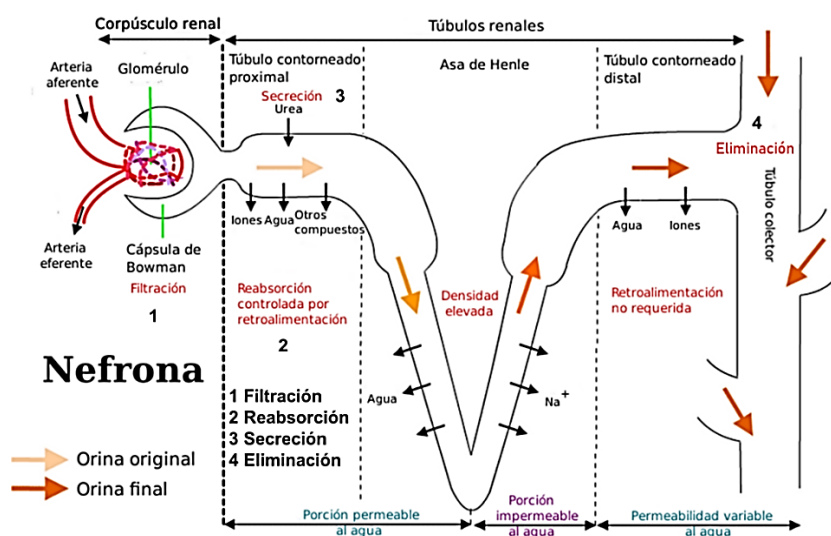


Figura 4.15. Nefrona. Fuente: Imagen de Wikipedia.

El tamaño molecular limitado, escasa unión a proteínas y solubilidad en agua (polaridad), son las condiciones del glomérulo para permitir la salida de sustancias, además, las sustancias con alto coeficiente de partición lípido/agua no pasarán o serán reabsorbidas en el túbulo renal.

Los capilares glomerulares tienen poros grandes (40 Å), la mayoría de las sustancias se filtrarán en el glomérulo, salvo aquellas que sean muy grandes (60000 de peso molecular) o que estén ligadas a proteínas plasmáticas. Luego, será reabsorbida en forma pasiva por las células tubulares, si tiene un alto coeficiente de partición lípido/agua o bien permanecerá en el lumen tubular y será excretada si se trata de un compuesto polar. El pH de la orina influye en la reabsorción de compuestos (Giannuzzi, L. 2018).

Como ejemplo de la influencia del pH en la reabsorción de compuestos, tenemos que el fenobarbital, que constituye un barbitúrico de características ácidas y es más retenido en el organismo cuando la orina es ácida; caso contrario, si la orina es alcalina, la depuración por el riñón es mucho mayor. Esto, se muestra en la siguiente figura:

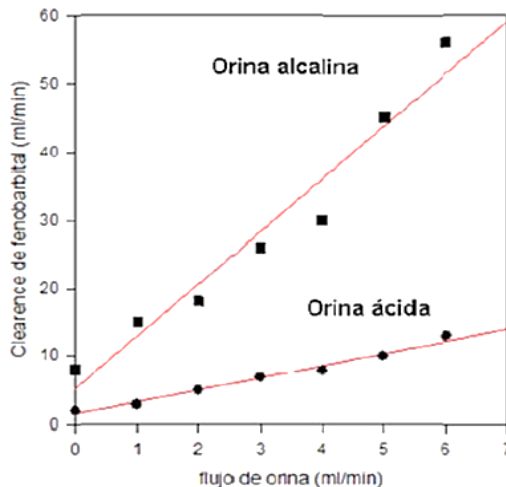


Figura 4.16. Eliminación por orina del fenobarbital en orina ácida y alcalina. Fuente: Giannuzzi, L. (2018).

Por el mecanismo de secreción, pasan de la sangre de los capilares peritubulares a la orina numerosas sustancias, fundamentalmente las ácidas y básicas y compuestos metálicos. Se trata de un mecanismo de transporte activo, con consumo de energía (ATP) y participación de sustancias transportadoras y ocurre fundamentalmente en el tubo proximal.

El proceso de reabsorción tiene lugar en los túbulos, preferentemente en el distal, y puede deberse a mecanismos de difusión pasiva o de transporte activo y es muy dependiente del pH. En este sentido, la reabsorción del agua, para reducir el volumen de orina, se realiza por difusión pasiva en el túbulo proximal, ya que en el túbulo distal depende de la hormona antidiurética (ADH).

Tanto en los túbulos proximales como en los distales, pueden desarrollarse procesos de excreción o de reabsorción por difusión pasiva. Éste es un mecanismo potencialmente bidireccional, que se rige por la diferencia o gradiente de concentraciones a cada lado de la membrana, por ello es válido para sustancias no ionizadas o liposolubles.

El pH puede influir en el fenómeno, pero lo hace más en la reabsorción por difusión que en la excreción; esto explica que la eliminación por difusión de xenobióticos ionizables, como los ácidos débiles, sea mayor cuando la orina está alcalina, ya que, entonces, la reabsorción es mínima; tal como se muestra en la siguiente figura:

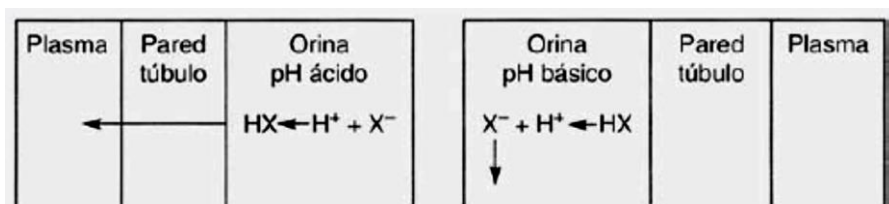


Figura 4.17. Efecto del pH urinario sobre la reabsorción o excreción de una sustancia ácida ionizable, al contrario, con compuestos básicos. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

Así, para tratar a un intoxicado por barbitúricos, se alcaliniza con bicarbonato, mientras que, para forzar la eliminación de aminas, se acidifica, por ejemplo, con cloruro amónico.

	pH orina	Excreción urinaria	Velocidad metabolización
Para compuestos ácidos	Alto	↑	↓
	Bajo	↓	↑
Para compuestos básicos	Alto	↓	↑
	Bajo	↑	↓

Figura 4.18. Variaciones cinéticas según el pH urinario. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

En resumen, de lo expuesto en este tema relacionado a Toxicocinética, en la siguiente tabla se muestran los factores que influyen este proceso:

Tabla 4.1. Factores que influyen en el proceso de toxicocinética.

Absorción	- pH del medio. - pKa de la droga. - Concentración. - Tamaño de partícula. - Liposolubilidad. - Forma farmacéutica del xenobiótico. - Velocidad de vaciamiento gástrico. - Peristaltismo intestinal. - Presencia de alimentos.
Distribución	- Su lipo/hidrosolubilidad. - Peso molecular. - Estado de agregación. - pH. - Edad, sexo, peso. - Otras patologías. - Metabolismo de primer paso.
Biotransformación	- Que la sustancia: • Puede eliminarse sin alteración. • Protóxicos. • Experimente transformaciones que faciliten la eliminación. • Experimente modificaciones estructurales que aumenten o disminuyan su cualidad tóxica. - Metabolismo de primer paso. - Edad, sexo, peso.
Eliminación	- Edad, sexo, peso. - Patologías renales.

Elaborado por: El autor (2022).

De acuerdo a la información presentada en la tabla, se puede precisar que existen factores que afectan tanto la absorción, distribución, metabolismo y eliminación, entre ellos la vía de administración de la sustancia y la forma farmacéutica y sus características físico-químicas, así como también es importante mencionar la edad, sexo y el peso, que constituyen características particulares de cada organismo, de tal manera que, afectarán la velocidad en que se lleva a cabo cada etapa del recorrido del tóxico en el organismo.

Capítulo 5

Toxicodinamia

Para Repetto, M. y Repetto, G. (2009), una sustancia que recorre el organismo, tiene la capacidad de producir intoxicaciones sistémicas, lo que incluye una serie de procesos ya estudiados, como: Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción, y que, al pasar por cada uno de ellos, la molécula tóxica experimenta muchas transformaciones bioquímicas; este proceso es conocido como Toxicocinética, por lo que Toxicodinámica es la acción propia del tóxico.

Por lo tanto, es importante, precisar las características fisicoquímicas del tóxico, que permiten identificar rasgos especiales de las sustancias, que ayudan a predecir algunas de sus características toxicodinámicas.

En este sentido, se define Toxicodinámica como la acción que ejerce el tóxico en el organismo y puede comprenderse mediante la siguiente figura:

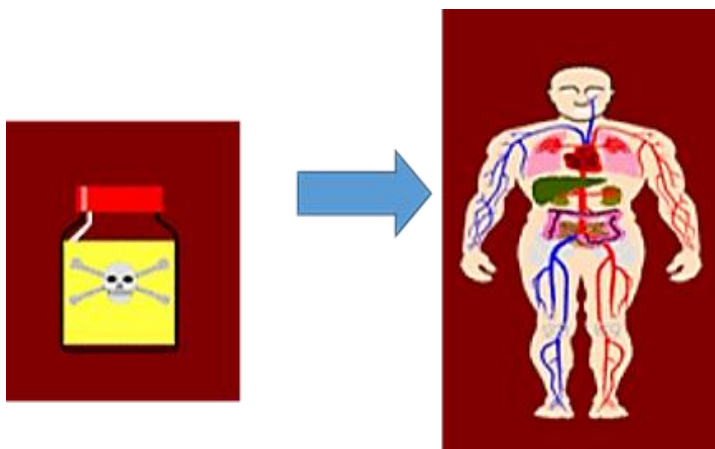


Figura 5.1. Toxicodinámica. Fuente: El autor. Imágenes de Wikipedia.

Para que un tóxico cause un daño, en primer lugar, se debe estar expuesto a él y, en segundo lugar, el tóxico tiene que vencer las defensas del organismo, que tratan de impedirle que llegue al tejido blanco en forma activa.

Existen diferentes mecanismos que restringen la movilidad y disminuyen el período de exposición del tejido blanco. Esto lo puede hacer el organismo poniendo barreras a su desplazamiento hacia determinados tejidos, disminuyendo su difusibilidad a través de las membranas celulares y/o facilitando su excreción.

Esta fase, se caracteriza por la presencia del agente tóxico o de su producto de biotransformación (Metabolitos) en sitios específicos del organismo. Al interactuar con moléculas orgánicas producen alteraciones bioquímicas, morfológicas y funcionales que caracterizan el proceso de intoxicación.

Para facilitar la comprensión del proceso toxicodinámico, es importante mencionar los factores que modifican la intensidad de la toxicidad de las sustancias y son los siguientes:

- Dosis administrada de la sustancia.
- Concentración de la sustancia.
- Biodisponibilidad.
- Capacidad de atravesar barreras.
- Sensibilidad del xenobiótico por el receptor.

Además de los factores mencionados, debe tenerse presente otros elementos que influyen en la acción del tóxico tales como: el medio ambiente, las características particulares e individualizantes del individuo y las propiedades físico-químicas de la sustancia, las que se muestran en la siguiente figura:

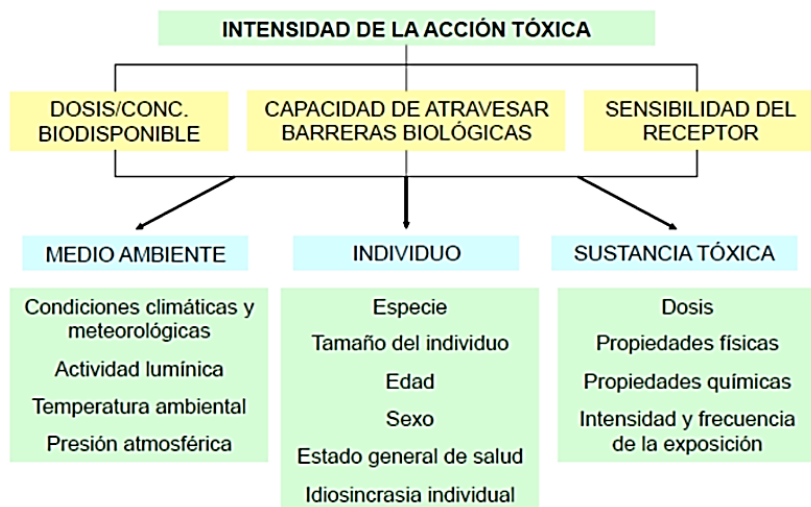


Figura 5.2. Factores que modifican la toxicidad de las sustancias. Fuente: García, J. (2015).

Además, es conveniente tener en cuenta la relación entre la fase de exposición del organismo a la sustancia tóxica, la fase toxicocinética, fase toxicodinámica y por consiguiente el efecto nocivo, como se observa a continuación:

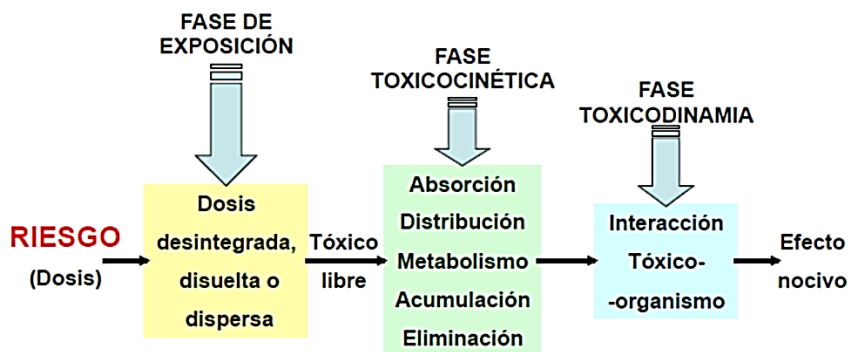


Figura 5.3. Acción tóxica. Fuente: García, J. (2015).

En este orden de ideas, se debe conocer con precisión la vía de entrada de los xenobióticos al organismo, y de acuerdo a esto, establecer la diferencia en la velocidad de absorción de la sustancia y su potencial tóxico. Las vías de ingreso de sustancias se detallan así:

Intravascular	Intraarterial Intravenosa
Inhalatoria	Alveolos Tracto superior
Mucosa	Sublingual Vaginal Nasal Ocular
Intraperitoneal (sustancias hidrosolubles)	
Rectal	Inferior Superior
Intramuscular	
Subcutánea	
Oral	
Pecutánea	

Figura 5.4. Vías de entrada de xenobióticos. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

Recordemos que las sustancias, pueden atravesar las membranas biológicas por cinco mecanismos que se resumen a continuación:

Forma	Mecanismo	Depende de:	
		Presión	Gradiente de concentración
Filtración	Paso por poros	Sí	Sí
Difusión	Dilución	—	Sí
Transporte Facilitado	Portador	—	Sí
Activo	Portador + ATP	—	No

Otras dos formas de absorción son:

- Fagocitosis en que una célula (fagocito) engloba a una partícula sólida.
- Pinocitosis, en que igualmente, por invaginación de la membrana, se introduce una gota de líquido externo (*endocitosis*, y al revés, *exocitosis*).

Figura 5.5. Formas de paso a través de membranas biológicas. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

- Filtración: es un mecanismo de transporte pasivo, que consiste en el paso por los poros o canales de la membrana y puede producirse como consecuencia de un gradiente de concentraciones.
- Difusión: al igual que la filtración es un mecanismo pasivo, que sucede por disolución en los constituyentes grasos de la membrana, enviando el producto de un lado hacia el otro, impulsado por la diferencia de concentraciones.
- Difusión facilitada: es un mecanismo pasivo, que utiliza como mediadores grandes moléculas de proteína de la membrana celular, y mediante un cambio de conformación molecular, ayudan al sustrato a pasar de un lado a otro de la membrana.
- Transporte activo: en este mecanismo, se produce el paso de las sustancias de un lado a otro de la membrana, en contra del gradiente de concentración y con consumo de energía obtenida por hidrólisis de ATP.
- Endocitosis: es un mecanismo por el cual, las células introducen moléculas grandes, englobándolas en una invaginación de la membrana plasmática hasta incorporarlas al citosol. Este proceso existe en dos formas:
 - Fagocitosis: consiste en la introducción de un sólido al medio intracelular.
 - Pinocitosis: consiste en la captación de material del espacio extracelular, por invaginación de la membrana citoplasmática eucariota y se describe como la fagocitosis de moléculas solubles.

En resumen, mediante la siguiente figura se visualiza claramente la diferencia entre el transporte activo y pasivo:

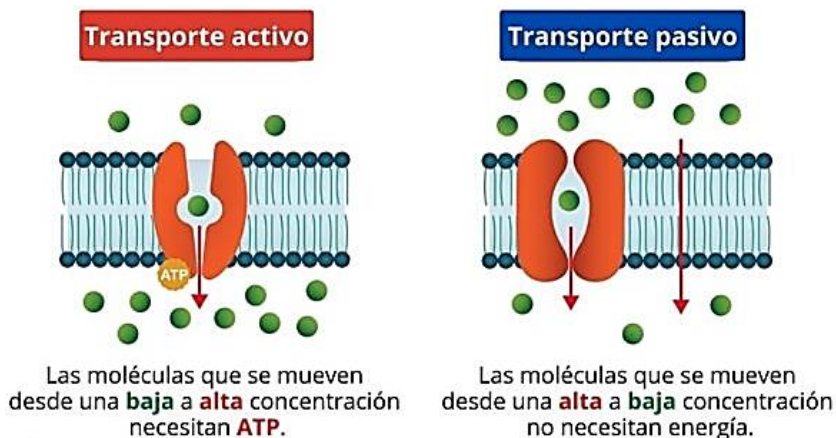


Figura 5.6. Transporte de sustancias a través de la membrana. Fuente: Lifeder.com

Una vez precisado, los factores que modifican la intensidad de la toxicidad de las sustancias, la vía y los mecanismos mediante los cuales las sustancias ingresan al organismo, es importante entender que luego de las fases toxicocinéticas de absorción, distribución y biotransformación, la molécula tóxica en forma activa está disponible para unirse a estructuras biológicas, de tal manera que, cuando la afectación de esta estructura es eminente, se inicia el proceso tóxico, de no ser importante dicha afectación no se apreciará daño.

En este sentido, se debe considerar los factores que aumentan la probabilidad de generar toxicidad ante fármacos, y entre ellos tenemos:

1. Relacionados con el tratamiento:
 - Alta unión a proteínas plasmáticas.
 - Fármacos inhibidores o inductores enzimáticos.
 - Fármacos que afectan a la función renal.
 - Fármacos de estrecho margen terapéutico.
 - Pauta de administración dosis/intervalo.
 - Polifarmacia.

2. Relacionados con el paciente:

- Edad, sexo.
- Características genéticas.
- Situaciones fisiológicas o patológicas.
- Hábitos alimentarios, tabaco, alcohol, drogas de abuso.

Asimismo, es importante destacar los mecanismos generales de toxicidad, que explican los cambios que se producen en el organismo, una vez que ingresa en él la sustancia tóxica y son los siguientes:

- Un primer mecanismo de acción tóxica, se inicia en la alteración, tanto por inhibición como por activación o por inducción, de enzimas de interés fisiológico.
- Otro mecanismo, que preferentemente da lugar a efectos retardados, consiste en alteraciones de los sistemas de señales celulares.
- Un último mecanismo a considerar, es el que engloba a los procesos de carácter inmunitario.

Según Repetto, M. y Repetto, G. (2009), las biotransformaciones de los xenobióticos se pueden realizar por vía puramente química y por vía bioquímica con participación de enzimas. Por lo tanto, se recuerda que las enzimas son catalizadores de las reacciones bioquímicas, y facilitan la transformación de los sustratos, lo que se interpreta como elementos capaces de acelerar o disminuir la velocidad de las reacciones químicas.

Además, se describirán dos importantes procesos que ejercen influencia sobre el metabolismo de sustancias conocidos como: inducción e inhibición enzimática, por lo tanto, es importante conocer previamente el intervalo terapéutico de una determinada sustancia, para comprender su potencial tóxico o su falta de

efectividad, que estará determinada bien sea a la inducción o a la inhibición enzimática.

A continuación, se muestra en condiciones normales la relación entre la concentración plasmática y el tiempo en el que una sustancia actúa en el organismo, donde se identifica el intervalo terapéutico de la misma, entendiendo que por encima de este rango se considera la posibilidad de toxicidad y por debajo del mismo la falta de efectividad de la sustancia:

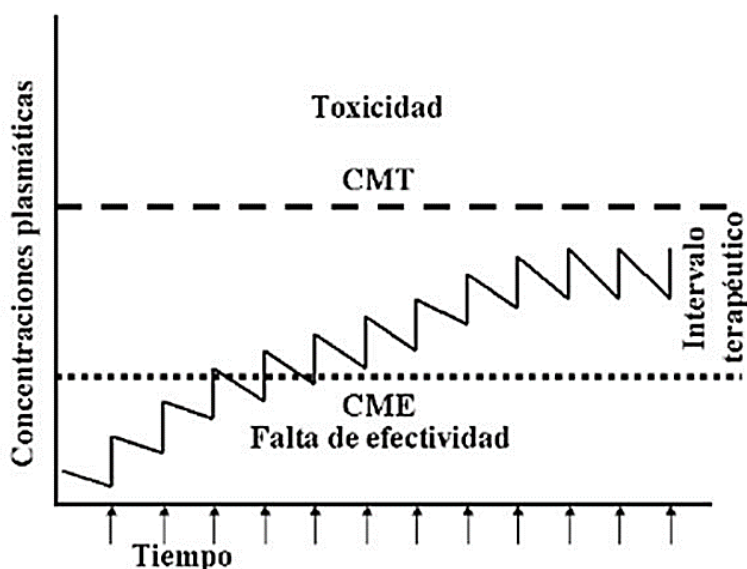


Figura 5.7. Intervalo terapéutico. Fuente: Ferrandis, V. Farmacia Hospitalaria.

– Inducción enzimática:

El proceso de inducción se define como el incremento de la biotransformación. Entendiéndose que las sustancias inductoras, provocarán en el sustrato un aumento en la producción de metabolitos de la misma y, por lo tanto, se verá comprometida la efectividad del fármaco que interacciona con el inductor.

Esta situación se ilustra detalladamente en la siguiente figura:

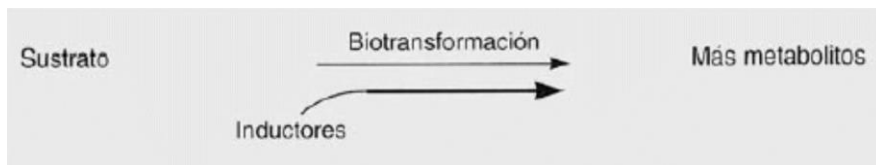


Figura 5.8. Proceso de inducción. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

Ejemplo de interacciones de fármacos debido a inducción enzimática:

INDUCTOR	FÁRMACO AFECTADO	CONSECUENCIA CLÍNICA
Rifampicina	Anticonceptivos orales	Pérdida de eficacia anticonceptiva
Fenitoína Carbamazepina	Ciclosporina	Reducción niveles plasmáticos de ciclosporina Posible rechazo del trasplante
Alcohol	Paracetamol	Aumento de hepatotoxicidad

Figura 5.9. Interacciones en el proceso de inducción. Fuente: Ferrandis, V. (2015) Farmacia Hospitalaria

A continuación, se presenta un ejemplo de inducción enzimática, mediante el siguiente caso clínico tomado de Girona, L. (2013) Interacciones farmacológicas:

Interacción entre Rifampicina y anticonceptivos orales.

- Dos mujeres en tratamiento anticonceptivo oral quedaron embarazadas durante el tratamiento concomitante con Rifinah® (rifampicina/isoniazida).
- Una mujer de 33 años de edad, en tratamiento con ketoprofeno, paracetamol y etinilestradiol /levonorgestrel 0,03/0,05 mg, inició un tratamiento de 3 meses de Isoniazida y Rifampicina oral, 2 comprimidos de Rifinah® al día, al dar positivo un test de tuberculina. También recibió dos perfusiones de infliximab por una espondilitis anquilosante. Presentó amenorrea al mes de iniciar el infliximab y a los 2 meses de iniciar la Rifampicina. Una prueba de embarazo posterior dio positivo.
- Una mujer de 27 años que estaba recibiendo etinilestradiol/desogestrel 0,03/0,15 mg, inició tratamiento con Isoniazida y Rifampicina oral 2 comprimidos de Rifinah® al día, tras dar positivo en una prueba de tuberculina. La paciente que estaba en tratamiento con AINE y adalimumab por una espondilitis anquilosante quedó embarazada y dio a luz a un niño.

Discusión:

- En ambos casos, las pacientes estaban diagnosticadas de espondilitis anquilosante, por lo que recibían tratamiento con AINE y con infliximab o adalimumab.
- La administración de Rifampicina, inductor enzimático del CYP3A4, causó el aumento del metabolismo de los anticonceptivos orales y su fracaso terapéutico con dos embarazos.

En resumen, la inducción de enzimas metabolizantes, puede producir una reducción de la toxicidad, al facilitar la eliminación del xenobiótico o puede llevar a un aumento de la misma, al incrementar la formación de metabolitos.

Recordando los ejemplos mencionados en la figura 5.8 y el caso clínico, se puede observar que, en el primer caso, donde la Rifampicina actúa como inductor sobre los anticonceptivos orales, se evidencia la pérdida de eficacia del

anticonceptivo, de tal manera que, se interpreta en la figura que se muestra a continuación, que la curva de la concentración plasmática está por debajo del intervalo terapéutico, demostrando en este caso que la inducción produjo el aumento en el metabolismo del anticonceptivo ocasionando la pérdida de su efecto.

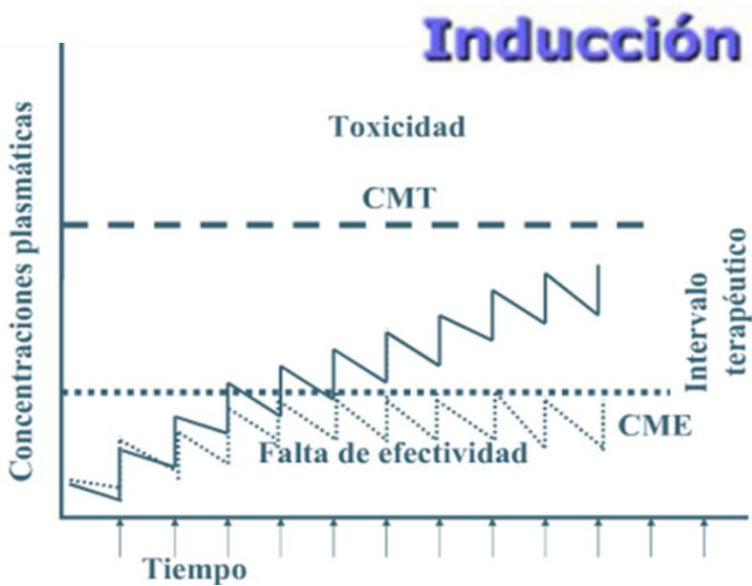


Figura 5.10. Inducción. Fuente: Ferrandis, V. (2015) Farmacia Hospitalaria.

En complemento a lo expuesto anteriormente, se puede concluir que, en el proceso de inducción, se verá incrementado el metabolismo, por lo tanto, aumenta la formación de metabolitos de la sustancia y aumenta la posibilidad de generarse un efecto negativo, tal como se explicó en el caso de los anticonceptivos orales frente a la Rifampicina, produciendo un embarazo no deseado por pérdida de su eficacia.

En las siguientes figuras, se muestran fármacos cuya biotransformación es estimulada por Inductores, así como también fármacos inductores e inhibidores:

Fármacos cuya biotransformación es estimulada	Inductores
Alcohol	Fenobarbital
Anticoagulantes orales	Alcohol (crónico)
	Barbitúricos
	Carbamacepina
	Glutetimida
	Griseofulvina
	Rifampicina
Antidepresivos tricíclicos	Barbitúricos
Carbamacepina	Difenilhidantoína
	Fenobarbital
Corticosteroides	Difenilhidantoína
	Fenobarbital
	Rifampicina
Difenilhidantoína	Alcohol (crónico)
	Barbitúricos
	Difenilhidantoína
Digitoxina	Fenilbutazona
	Fenobarbital
	Rifampicina
Estrógenos	Antiepilépticos
	Rifampicina
Teofilina	Barbitúricos
	Tabaco (productos de la combustión)

Figura 5.11. Inducción enzimática en el metabolismo de fármacos. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

Inductores	Inhibidores
Barbitúricos (expto. Butalbital)	Cimetidina
Carbamacepina	Cloranfenicol
Glucocorticoides	
Griseofulvina	Eritromicina
Fenilbutazona	Isoniazida
Hidantoínas	Quinina
Rifampicina	Disulfiram
Estrógenos	Valpróico
	Verapamilo

Figura 5.12. Medicamentos inductores o inhibidores enzimáticos. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

- Inhibición enzimática:

En este proceso se impide o se reduce la biotransformación. Es decir, las sustancias inhibidoras no permitirán la formación de metabolitos. La inhibición del metabolismo, ocurre cuando decrece la capacidad de una enzima, de metabolizar compuestos exógenos. En este sentido, los fármacos metabolizados por una enzima pueden ver reducido su metabolismo de dos formas que se explican a continuación:

1. Unión irreversible: se une permanentemente el inhibidor a la enzima, impidiendo totalmente la biotransformación del sustrato. En ella tenemos, que puede ser específica, como es el caso de la inhibición de acetilcolinesterasa en organofosforados o inespecífica como en los metales tales como: plomo, arsénico, mercurio.
2. Unión reversible: no se une permanentemente el inhibidor a la enzima, como es el caso de los carbamatos y entre ellas tenemos:
 - Inhibición competitiva: depende de la cantidad de inhibidor o de sustrato existente, que competirán por la unión a la enzima, por lo tanto, si existiera mayor cantidad del sustrato, habrá mayor posibilidad de que este se una al centro activo de una enzima y esto constituiría una actividad enzimática en condiciones normales.
 - Inhibición no competitiva: en este caso, una sustancia se une al centro regulador de la enzima y esto ocasiona que el centro activo de la misma cambie su forma, asimismo, el sustrato podrá unirse a la enzima, pero no se llevará a cabo la reacción, concluyendo que por mucha cantidad de sustrato que haya, no se llegará a la velocidad máxima de reacción de la enzima.

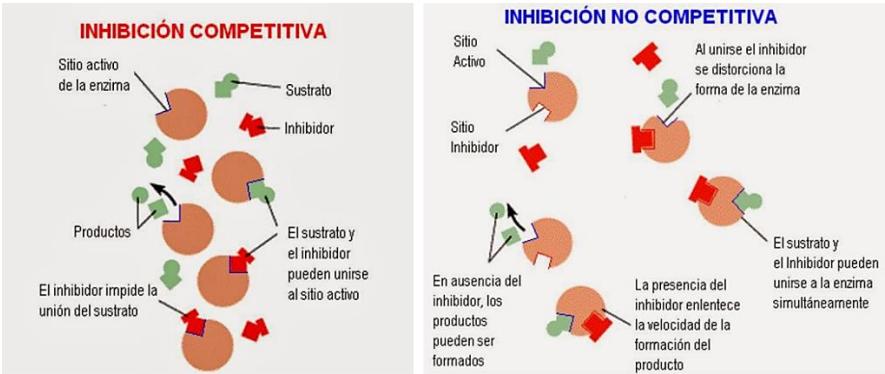


Figura 5.13. Inhibición competitiva y no competitiva. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Ejemplo de interacciones de fármacos debido a inhibición enzimática:

INHIBIDOR	FÁRMACO AFECTADO	CONSECUENCIA CLÍNICA
Ciprofloxacino Claritromicina	Anticoagulantes orales	Aumenta efecto del anticoagulante Riesgo de hemorragia
Cimetidina	Carbamazepina	Aumento del efecto antiepiléptico con riesgo de toxicidad
Ritonavir	Sildenafil	Aumento del efecto del sildenafil con riesgo de hipotensión

Figura 5.14. Interacciones en la inhibición. Fuente: Ferrandis, V. (2015) Farmacia Hospitalaria

De acuerdo a estos ejemplos, se puede observar que, en el primer caso, donde la Ciprofloxacina actúa como inhibidor sobre los anticoagulantes orales, se evidencia un aumento del efecto anticoagulante, motivado a que el mismo no se metaboliza, de tal manera que se ve incrementado su efecto produciendo riesgo de hemorragia, asimismo, se puede interpretar en la figura que se muestra a continuación, que la curva de la concentración plasmática está por encima del intervalo terapéutico, demostrando en este caso que la inhibición al impedir el metabolismo del anticoagulante, ocasiona el aumento de su efecto.

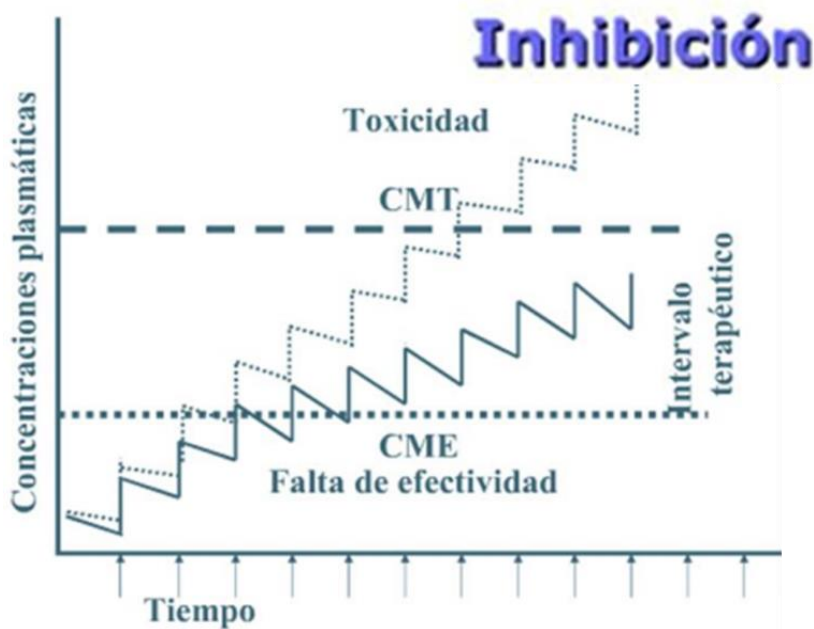


Figura 5.15. Inhibición. Fuente: Ferrandis, V. (2015) Farmacia Hospitalaria.

En resumen, para una mejor y más fácil comprensión sobre los procesos de inducción e inhibición enzimática se presenta el siguiente cuadro:

Tabla 5.1. Inducción e inhibición enzimática.

Inducción	Inhibición
Los inductores incrementan la biotransformación.	Los inhibidores impiden la biotransformación.
	
La inducción de enzimas metabolizantes, puede producir una reducción de la toxicidad, al facilitar la eliminación del xenobiótico ó puede llevar a un aumento de la toxicidad, al incrementar la formación de metabolitos.	La inhibición del metabolismo, ocurre cuando decrece la capacidad de una enzima, de metabolizar compuestos exógenos. Es decir, Los fármacos metabolizados por una enzima pueden ver reducido su metabolismo.

Elaborado por: El autor (2022)

Dentro de las acciones tóxicas de los xenobióticos, que afectan al organismo vivo tenemos:

- Las que afectan a la estructura celular: alteración de órganos subcelulares (retículo endoplásmico, mitocondrias, ribosomas, lisosomas), alteración de las membranas.
- Las que afectan a la función de las células: modifican la actividad enzimática, alteración de la permeabilidad de las membranas, cambios en la reproducción.

Estos mecanismos básicos de toxicidad se complementan en la siguiente figura:

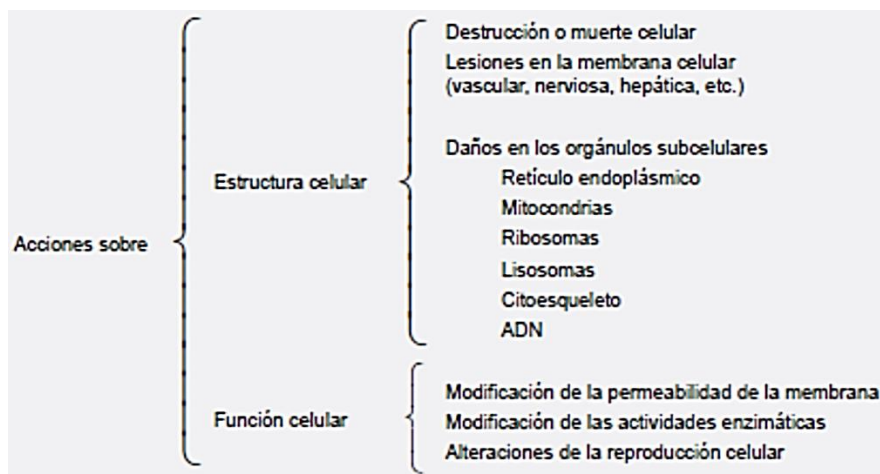


Figura 5.16. Mecanismos básicos de toxicidad. Fuente: Repetto y Repetto (2009).

Los mecanismos de toxicidad, generalmente incluyen más de un acontecimiento bioquímico o molecular. Consisten en secuencias de pasos o cascadas de reacciones.

1. Afectación de la estructura

Muerte Celular: tradicionalmente, la muerte de la célula se ha denominado necrosis (del griego necro, muerte), pero en los últimos años se utilizan también otros términos:

Oncosis: Es accidental.

La oncosis se refiere a hinchazón, y se ha propuesto en sustitución del de necrosis, para situaciones patológicas en que la principal característica de la célula enferma es su inflamación.

Apoptosis (del griego apóptōsis, caída, desprendimiento):

Es programada.

Se aplica a la muerte destinada al recambio celular fisiológico, que elimina las células dañadas, precancerosas o en número excesivo.

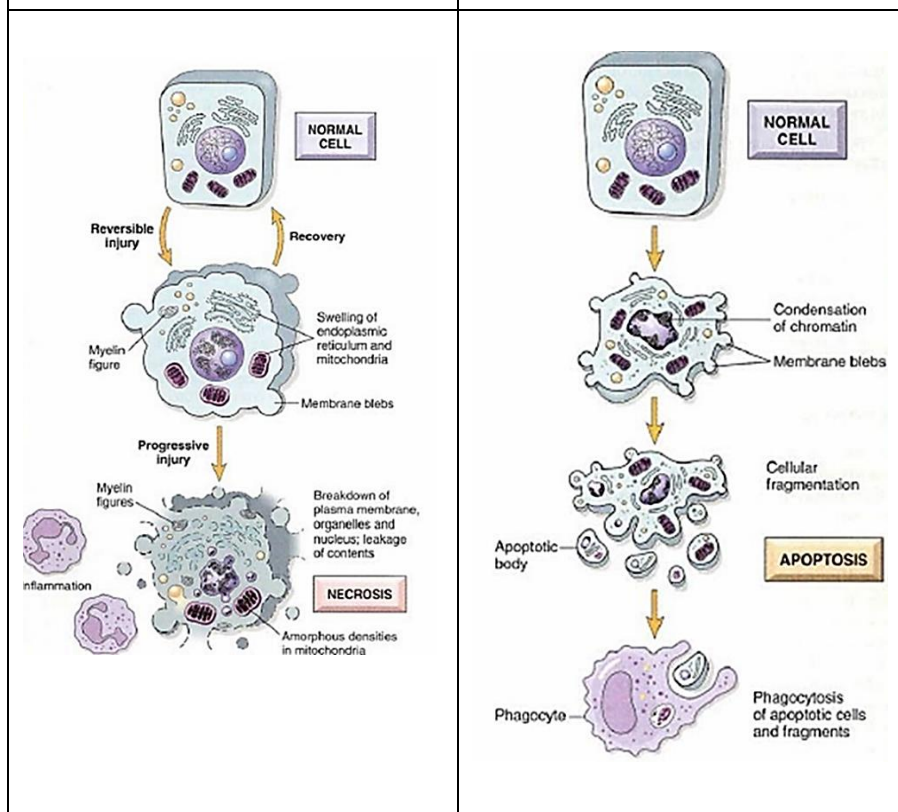


Figura 5.17. Oncosis y Apoptosis. Elaborada por el autor. Fuente: Imagen de Wikipedia.

2. Alteraciones de la función celular:

Pueden resumirse en tres, según Repetto, M. y Repetto, G. (2009):

- Modificaciones de la permeabilidad de la membrana, que no sólo afectarán la entrada y salida de nutrientes, fármacos y excretas, sino también las de los iones Na, K y Ca.
- Modificación de la actividad enzimática, con alteración de los procesos respiratorios, energéticos, nerviosos, catabólicos, etc.
- Modificaciones de la reproducción, como consecuencia de la acción del tóxico sobre:
 - Material no genético que afecta la división celular.
 - Material genético como ácidos nucleicos.

De lo anteriormente expuesto se puede concluir que:

- Existen gran cantidad de vías que pueden conducir al efecto tóxico.
- La interacción entre el tóxico y el lugar de acción, produce como resultado una disfunción, que se manifiesta en el efecto tóxico.
- A veces el toxico no interactúa con el blanco específico, sino que influye de manera desfavorable en el medio biológico, produciendo la disfunción molecular, celular u orgánica celular que produce los efectos tóxicos.

Asimismo, el proceso de toxicidad más complejo consta de varios pasos:

- El tóxico se distribuye hasta el lugar de acción (paso 1),

- Donde interactúa con la molécula blanco endógena (paso 2),
- La cual, altera ya sea la estructura o la función o ambas (paso 3),
- Esta alteración dispara los mecanismos moleculares, celulares y tisulares de reparación (paso 4).

Capítulo 6

Toxicidad

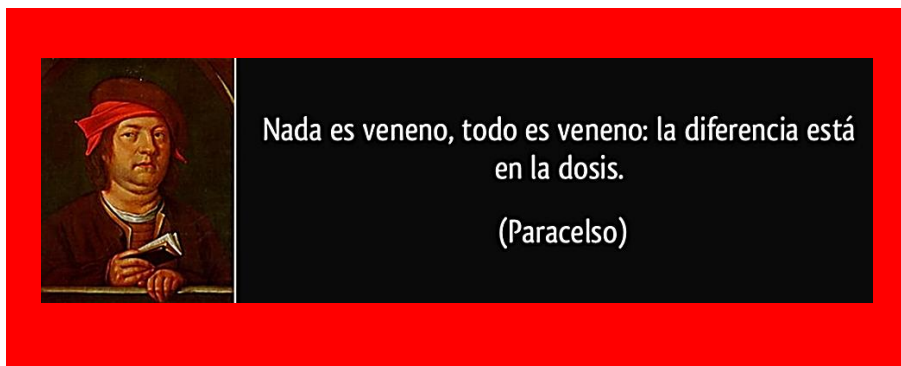


Figura 6.1. Paracelso y su célebre frase. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Para hablar de toxicidad se requiere la interacción de 3 elementos:

- Agente tóxico.
- Sistema biológico.
- Medio de contacto.

En este sentido, la toxicidad puede definirse como la capacidad inherente del agente tóxico, de producir un efecto nocivo sobre los organismos vivos. Además, la toxicidad es la cantidad de una sustancia, que, bajo un conjunto específico de condiciones, causa efectos perjudiciales.

La toxicidad es una cualidad a la vez intrínseca y relativa de todas las sustancias que, como iremos viendo, depende de un conjunto de condiciones y circunstancias, como son los procesos de biotransformación (los que aumentan la toxicidad del compuesto y los que la disminuyen), así como los mecanismos de defensa del individuo, todo lo cual está determinado por las características genéticas de cada uno; también influyen otros factores internos y externos, como las circunstancias fisiológicas del individuo (a su vez muy influenciables) y la participación concomitante de otros compuestos químicos (Repetto, M. y Repetto, G. 2009).

De acuerdo a Repetto, M. y Repetto, G. (2009), el manejo y consumo de éstos supone un riesgo que es función de:

- a) Las características fisicoquímicas de las sustancias.
- b) Su potencialidad tóxica (pT), o toxicidad intrínseca que está en razón inversa a las cantidades precisas para provocar daño a los seres vivos.
- c) La probabilidad de que sea absorbida por el hombre, y la frecuencia con que esto pueda ocurrir. De estos dos factores (probabilidad de exposición y frecuencia) depende, en definitiva, el riesgo, o probabilidad de que se produzca un efecto tóxico.

De aquí se deriva que el concepto de toxicidad posea un carácter relativo. No hay sustancias atóxicas; cualquier producto químico actuará como tóxico, a unas determinadas condiciones del sujeto, de la dosis y del ambiente. Este concepto, que parece contrastar con las ideas del vulgo, no es nuevo, sino que fue enunciado por Paracelso (siglo XVI), cuando afirmó que «todo depende de la dosis». Una sustancia que administrada en pequeña cantidad produzca daño, será más tóxica que otra sustancia que precisa mayor dosis para originar el mismo daño.

Al respecto, se pueden considerar varios ejemplos: El agua es indispensable para la vida, muchos organismos están constituidos en más de sus dos terceras partes por agua; sin embargo, un exceso de agua ingerida, o un enema rectal de

agua destilada, puede producir la muerte por intoxicación hídrica. Es decir, la potencialidad tóxica de una sustancia es tanto mayor cuanto menor sea la dosis precisa para producir un efecto nocivo.

Según Giannuzzi, L. (2018) la toxicidad de una sustancia depende de la dosis, en concordancia con Paracelso, por ende, la concentración de una sustancia en su lugar de acción es proporcional a la dosis, entendiendo que, a mayor cantidad administrada, mayor será la cantidad encontrada en el sitio donde ejercerá su efecto, por lo tanto, una sustancia tóxica generará daño solo una vez que sea absorbida por el organismo.

En este orden de ideas, es importante destacar uno de los conceptos fundamentales de la toxicología: la dosis, la cual determina la toxicidad. Este axioma, acuñado por Paracelso (1493-1541) quiere decir que todas las sustancias son tóxicas. Asimismo, la dosis hace el veneno, por lo que se define a la dosis como: la cantidad de sustancia ingerida o administrada que produce un efecto tóxico y se presenta en unidades de mg/Kg de peso corporal.

En otras palabras, la dosis es la cantidad de sustancia, administrada o absorbida por un individuo, en proporción a su peso o volumen corporal, ordinariamente en 24 horas.

Es conveniente, resaltar la diferencia de la definición de la dosis con respecto a la concentración que quiere decir: la cantidad de sustancia activa, por unidad de volumen o peso de una preparación en particular y se puede expresar mediante varias unidades tales como: % p/p ó p/v, mg/ml, entre otras.

Dentro de los indicadores de toxicidad de acuerdo a la dosis, tenemos (Repetto, M. y Repetto, G. 2009):

- Dosis Efectiva (DE): es la dosis que causa el 50 % del efecto máximo.
- Dosis letal media (DL 50): cantidad de sustancia, que se espera que cause la muerte a la mitad de la población.

- Dosis letal mínima (DL min): menor cantidad de sustancia, capaz de provocar la muerte a algún individuo.
- Dosis máxima tolerable (DMT): cantidad máxima de una sustancia, que, introducida en el organismo, no mata a los animales de experimentación.
- Dosis Tóxica: es la proporción de una sustancia, que produce intoxicación sin que llegue a ser letal.

De acuerdo a la duración y frecuencia de exposición, el tiempo es otro factor que influye en la toxicidad. En este sentido, la toxicidad puede clasificarse de la siguiente manera:

- Toxicidad aguda: es la exposición a una sustancia durante menos de 48 horas (tiempo corto). En general se realiza la exposición en única dosis, sin embargo, con determinadas sustancias existe la posibilidad de repetir las dosis durante las 24 horas. La exposición aguda por inhalación, significa que ha habido una exposición continua, durante menos de 24 horas (Giannuzzi, L. 2018).

Se puede interpretar, como el contacto a corto plazo de un xenobiótico con un organismo vivo produciendo un efecto rápido.

- Toxicidad crónica: en este caso, los efectos tóxicos pueden aparecer cuando las sustancias se acumulan en el sistema biológico. También puede considerarse como la respuesta a la exposición a largo plazo a ciertas sustancias.

Por otra parte, Giannuzzi, L. (2018), expresa que una sustancia química, que presenta baja toxicidad aguda, puede producir toxicidad crónica, tal como los carcinogénicos o teratogénicos.

En la siguiente figura, se mencionan algunos ejemplos de toxicidad tanto aguda como crónica, clasificados de acuerdo a la escala de tiempo y sitio de acción en el organismo:

Exposición	Sitio	Efecto	Sustancia
Aguda	Local	Corrosivo en la piel	Metilamina
		Daño al pulmón	HCl
	Sistémica	Daño al riñón	Fenacetina
		Hemólisis	Arsina
	Mezcla	Pulmón y Metahemoglobina	Óxidos de N
Crónica	Local	Bronquitis	SO ₂
		Carcinoma	Mostazas N
	Sistémica	Leucemia	Benceno
	Mixta	Daño al riñón	Cd

Figura 6.2. Ejemplos de toxicidad clasificados de acuerdo a la escala de tiempo y sitio de acción.
Fuente: Giannuzzi, L. (2018).

Dentro de los mecanismos de toxicidad de los xenobióticos, de acuerdo a Repetto, M. y Repetto, G. (2009), destaca su actuación en diversos órganos como el hígado, riñón, pulmón y corazón y se detallan a continuación:

1. Hígado: está especialmente expuesto a toxicidad por razón de su función en la biotransformación, metabolismo y eliminación de agentes potencialmente tóxicos.

El suministro de sangre del hígado es exclusivo, proviene tanto del corazón (25%) como del tracto digestivo (75%) en forma directa a través de un gran vaso sanguíneo llamado la vena porta, tal como se ilustra en la siguiente imagen:

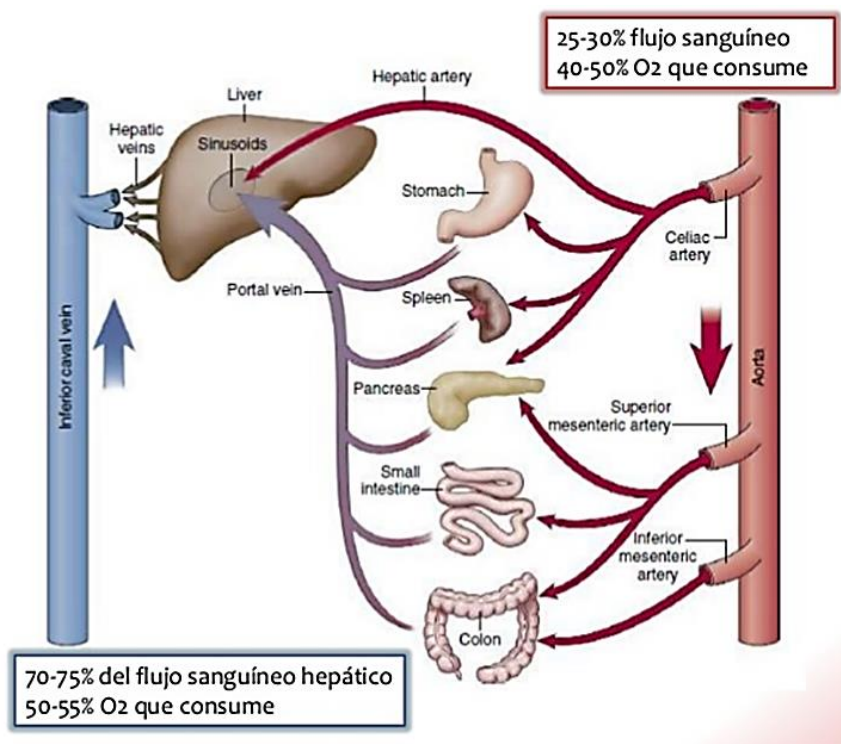


Figura 6.3. Hígado y suministro de sangre. Fuente: Imagen de Wikipedia.

El hígado es, por excelencia, el principal lugar de depuración de sustancias químicas endógenas (como el colesterol, esteroides, ácidos grasos y proteínas) así como exógenas como los fármacos y tóxicos. Motivado al papel central del hígado en la depuración y transformación de sustancias químicas, hace que sea un órgano muy susceptible a intoxicaciones.

Las tareas del hígado son numerosas, entre las principales:

- Convierte el azúcar glucosa en glicógeno y la almacena hasta que el organismo la necesita.

- También almacena vitaminas, hierro y minerales, hasta que el cuerpo los necesite.
- Las células hepáticas producen proteínas y lípidos o sustancias grasas que son los triglicéridos, el colesterol y las lipoproteínas.
- Elimina químicos, alcohol, toxinas y medicamentos del torrente sanguíneo y los envía a los riñones como urea para ser excretados como orina o a los intestinos para ser eliminados como defecación.

Entre las enfermedades hepáticas más corrientes encontramos:

- Hepatitis autoinmunitaria.
- Cálculos biliares.
- Cirrosis.
- Hepatitis A, B y C.
- Carcinoma hepatocelular.
- Hepatotoxicidad.
- Colestásis inducida por medicamentos.
- Hepatotoxicosis cianobacteriana.
- Hepatopatía alcohólica.

Para Giannuzzi, L. (2018), la hepatotoxicidad, también conocida como enfermedad hepática tóxica inducida por drogas, implica daño del hígado sea funcional o anatómico, inducido por ingestión de compuestos químicos u orgánicos, es decir, aquella afección que sufre el hígado por la acción de sustancias químicas capaz de generar alteraciones en su forma y/o función.

La hepatotoxicidad, es por lo general independiente de la concentración del fármaco, es decir, algunas drogas pueden causar daño hepático aún en dosis terapéuticas, estas sustancias se conocen como hepatotóxica o hepatotóxico.

Con el fin de determinar si existe o no posible daño hepático, producido por compuestos químicos, se usan con frecuencia los marcadores bioquímicos como la alanintransferasa, fosfatasa alcalina y la bilirrubina.

Las siguientes, son algunas de las enzimas hepáticas, componentes de coagulación y derivados de la bilis, que según Giannuzzi, L. (2018), los médicos evalúan para conocer el estado del hígado de una persona y así precisar el diagnóstico:

- Alanina-Aminotransferasa (ALT): las células hepáticas producen la enzima ALT. Las concentraciones de ALT aumentan cuando las células hepáticas están dañadas o se están muriendo.
- Aspartato-Aminotransferasa (AST): tal como la enzima ALT, la AST es una enzima producida por las células hepáticas, pero los músculos también producen AST y puede estar elevada por enfermedades diferentes a la enfermedad hepática.

Por ejemplo: a menudo la AST es alta durante un infarto del miocardio (ataque al corazón).

- Fosfatasa alcalina: la fosfatasa alcalina es una enzima producida en las vías biliares, intestinos, riñones, placenta y huesos.
Esta enzima se mide para ayudar a los médicos a determinar si una enfermedad está concentrada en las vías biliares o en el hígado.
- Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT): esta enzima, como la fosfatasa alcalina, es producida en las vías biliares y se puede subir cuando hay un trastorno de las vías biliares.
- Bilirrubina: es el pigmento amarillo rojizo formado por la descomposición de la hemoglobina de los glóbulos rojos viejos.

Las concentraciones de bilirrubina en la sangre pueden subir debido a sobreproducción, disminución de la absorción por parte del hígado, disminución de la conjugación, disminución de la secreción del hígado o bloqueo de las vías biliares.

- Albúmina: la albúmina es la principal proteína sintetizada por el hígado y que este luego libera en la sangre. La baja concentración de albúmina indica deficiencia de la función hepática.

Las concentraciones de albúmina por lo general son normales en las enfermedades hepáticas crónicas hasta que se presenta la cirrosis y daño hepático considerable.

- Tiempo de protrombina (PT): la protrombina es una proteína que participa en la coagulación de la sangre.

Cuando la función hepática tiene anomalías graves, disminuyen la síntesis y secreción de las proteínas de coagulación en la sangre.

2. Riñón: al hablar de este órgano, se hace necesario hablar del nefrón o nefrona, como unidad estructural y funcional del riñón, responsable de la purificación de la sangre, mencionado en el Capítulo 4, Punto 5 de este texto, sobre el proceso de eliminación, resaltando que su principal función es filtrar la sangre para regular el agua y sustancias solubles, reabsorbiendo lo que es necesario y excretando el resto como orina.

A continuación, se muestra en la siguiente imagen la estructura de la nefrona:

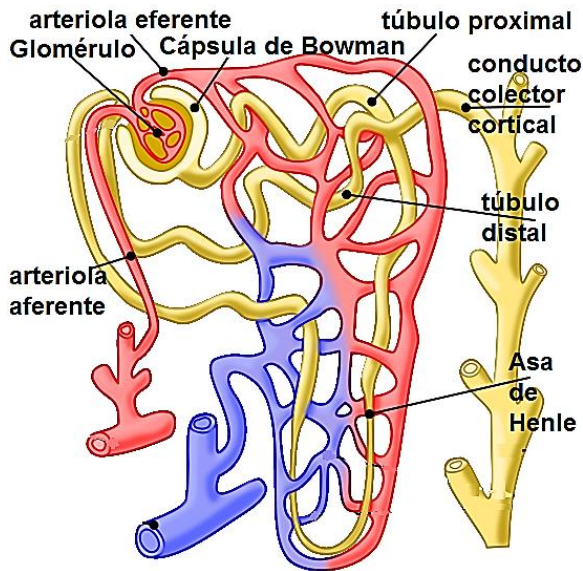


Figura 6.4. La nefrona. Fuente: Imagen de Wikipedia.

En este sentido, es importante destacar el aparato yuxtaglomerular, que constituye la estructura renal que regula el funcionamiento de cada nefrona:

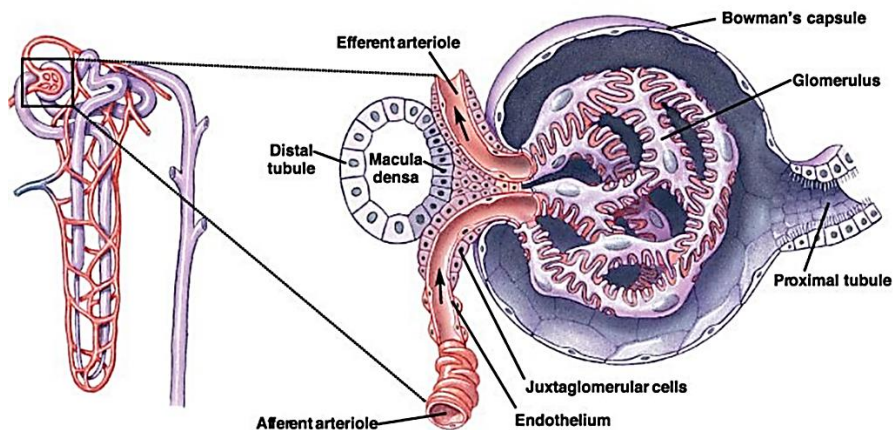


Figura 6.5. Aparato yuxtaglomerular. Fuente: Imagen de Wikipedia.

En el aparato yuxtaglomerular se encuentran las células yuxtaglomerulares: también llamadas células granulares del riñón, son un tipo de células especializadas que se encuentran en el riñón y tienen la función de sintetizar, almacenar y secretar renina.

- La renina: es una enzima que forma parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña importantes funciones en la regulación de la presión arterial, el volumen extracelular y la concentración de sodio y potasio en la sangre.

Las células yuxtaglomerulares junto con la macula densa forman la estructura denominada aparato yuxtaglomerular.

En las manifestaciones de daño nefrotóxico mencionadas por Giannuzzi, L. (2018), tenemos la insuficiencia renal aguda IRA caracterizada por:

- Declinación de la velocidad de filtración glomerular.
- Daño tubular; puede resultar en la muerte de células epiteliales.
- Se produce flujo invertido del filtrado glomerular.
- Vasoconstricción renal.

En relación a lo anteriormente descrito, donde es importante resaltar la función que ejerce el hígado en la metabolización y el riñón en la eliminación, de acuerdo a Repetto, M. y Repetto, G. (2009), se mencionan las principales consecuencias de la biotransformación:

- Formación de radicales libres.
- Estrés oxidativo.
- Formación de metabolitos electrófilos.
- Alteración de la homeostasis del calcio.

De estas consecuencias, se hablará a continuación de los radicales libres y el estrés oxidativo.

A. Radicales libres (Repetto, M. y Repetto, G. (2009):

Previamente a la formación de estos, es importante recordar que:

- Los átomos y moléculas estables no poseen carga eléctrica; en su capa externa tienen completo el número de electrones de valencia.
- Cuando un átomo o una molécula pierde o gana un electrón, se forma un ion positivo o negativo.
- Cuando un átomo se une a otro sin perder ni ganar electrones, se establece el llamado enlace covalente o de electrones compartidos, que dan a la molécula una gran estabilidad.

A continuación, se muestra un ejemplo de enlace covalente:

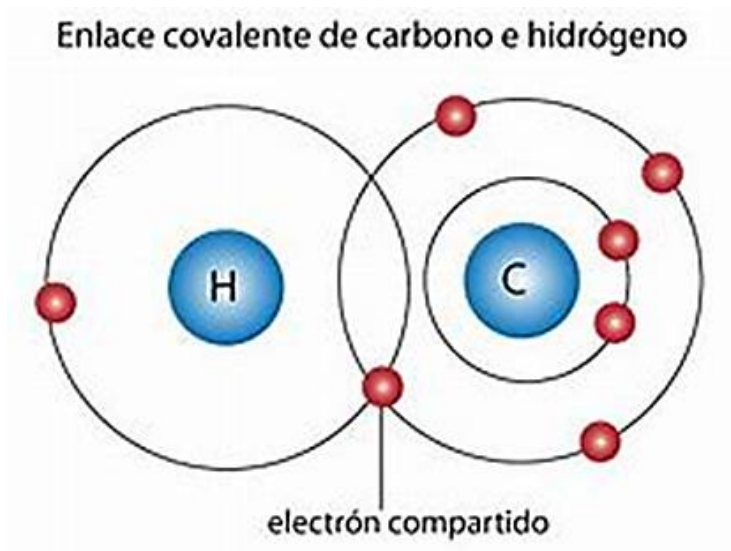


Figura 6.6. Enlace covalente. Fuente: Imagen de Wikipedia.

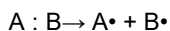
Esta unión, puede romperse y dar lugar a dos tipos de especies químicas:

- a) Ambos electrones, quedan en una parte de la molécula, que se carga negativa, mientras la otra adquiere carga positiva.

Se forman, dos iones:



- b) Con cada parte de la molécula va un electrón, formándose dos radicales libres:



En el enlace covalente podemos tener tres tipos:

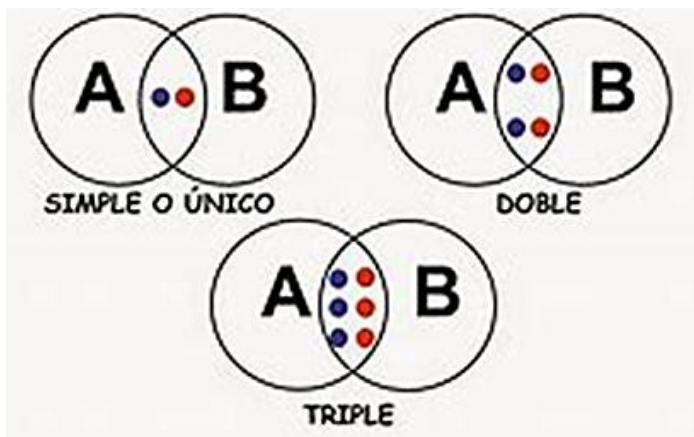


Figura 6.7. Tipos de enlace covalente. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Aclarado el significado del enlace covalente, se puede entender un radical libre como: la especie química, que posee uno o más electrones desapareados o desacoplados, en un orbital atómico o molecular, por lo que puede tener carga positiva, negativa o neutra.

Los procesos de producción de radicales libres, según Repetto, M. y Repetto, G. (2009), son:

- Termólisis de enlaces débiles.
- Radiólisis, por radiaciones ionizantes.
- Fotólisis: la luz VIS o la luz UV.
- Oxidantes: como O₃, O₂ y N.

Los radicales libres mayormente conocidos se muestran en la siguiente figura:

Radicales libres	No radicales
<i>De oxígeno</i>	<i>De oxígeno</i>
Superóxido, $O_2^{\bullet-}$	Peróxido de hidrógeno, H_2O_2
Hidróxilo, $OH^{\bullet}$	Ozono, O_3
Hidroperóxido, $HO_2^{\bullet}$	Singlete de oxígeno, $^1O_2$
Peroxilo, $RO_2^{\bullet}$	Peróxidos orgánicos, ROOH
Alcohoxilo, $RO^{\bullet}$	<i>De nitrógeno</i>
<i>De nitrógeno</i>	Ácido nitroso, HNO_2
Óxido nítrico, $NO^{\bullet}$	Catión nitrosilo, NO^+
Dióxido de nitrógeno, $NO_2^{\bullet}$	Anión nitroxilo, NO^-
<i>De cloro</i>	Catión nitrilo (nitronio), NO_2^+
Cloro atómico, $Cl^{\bullet}$	Peroxinitrito, ONOOR
<i>De bromo</i>	Cloruro de nitrilo (nitronio), NO_2Cl
Bromo atómico, $Br^{\bullet}$	<i>De cloro</i>
	Gas cloro, Cl_2
	Ácido hipocloroso, HOCl
	Cloraminas
	<i>De bromo</i>
	Ácido hipobromoso, HOBr

Según Whiteman, 2003.

Figura 6.8. Radicales libres. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

B. Estrés oxidativo (Repetto, M. y Repetto, G. (2009):

Es la situación de desequilibrio, entre la producción de moléculas oxidantes, frente a la presencia de antioxidantes.

También se considera como una situación desencadenada, por acumulación de especies de oxígeno parcialmente reducido o sus equivalentes de oxígeno (O ; O_2), anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), hipoclorito (ClO^-), óxido nítrico (NO).

La toxicidad oxidativa en el pulmón, se relaciona a la formación de radicales libres, con consecuencias que llevan a una oxidación destructiva sin control.

En este orden de ideas, se detallará a continuación la afectación en el pulmón.

3. Los pulmones: son estructuras anatómicas pertenecientes al sistema respiratorio, se ubican en la caja torácica, a ambos lados del mediastino. Debido al espacio ocupado por el corazón, el pulmón derecho es más grande que su homólogo izquierdo.

Un importante tipo de daño al pulmón, es el causado por la acción oxidativa, así como también el enfisema pulmonar.

- Enfisema pulmonar: se describe como el opuesto a la fibrosis en términos de la respuesta de los pulmones al daño y sus características son (Repetto, M. y Repetto, G. (2009):
 - ✓ Pulmones grandes y demasiado laxos.
 - ✓ Destrucción de las superficies que intercambian gases.
 - ✓ Dificultad de intercambio de oxígeno y dióxido de carbono.

A continuación, se ilustra el proceso de intercambio de gases a nivel alveolar:

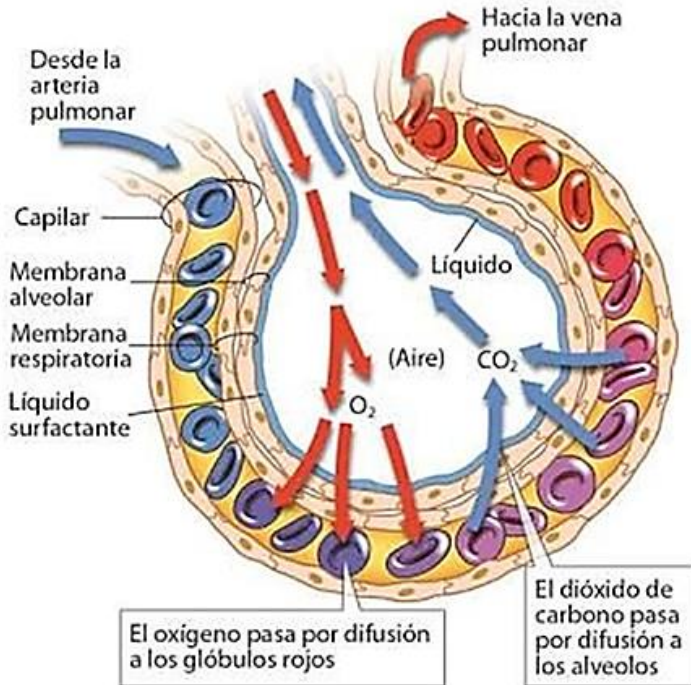


Figura 6.9. Intercambio de gases en los alveolos. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Tal como se ha descrito, dentro de los mecanismos de toxicidad de los xenobióticos, resalta su afectación en el hígado, riñón, pulmón y a continuación se describe las consecuencias sobre el corazón.

4. Corazón: en primer lugar, es un órgano que presenta 4 cavidades:
 - 2 aurículas (izquierda y derecha).
 - 2 ventrículos (izquierdo y derecho).

Las cavidades de un mismo lado se comunican entre sí por medio de válvulas, que se cierran y se abren de manera coordinada para permitir que la sangre pase de las aurículas a los ventrículos.

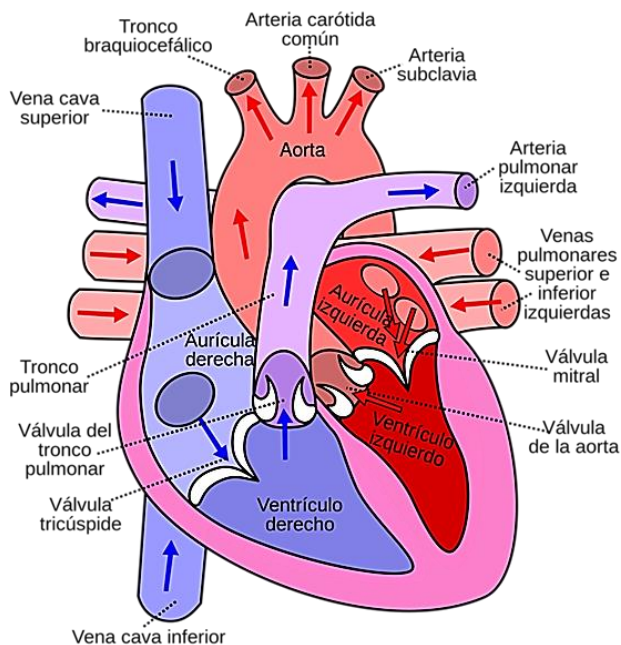


Figura 6.10. Anatomía del corazón. Fuente: Imagen de Wikipedia.

En segundo lugar, es relevante precisar de acuerdo a Repetto, M. y Repetto, G. (2009) que la toxicología cardiovascular, es el resultado de los efectos adversos generados sobre el corazón y/o el sistema vascular por diversos compuestos.

Principales manifestaciones de la afección tóxica del corazón:

- Arritmias cardíacas.
- Hipertrofia.
- Fallo cardíaco.

Por otra parte, las respuestas del sistema vascular incluyen principalmente:

- Alteraciones en la presión sanguínea.
- Lesiones en los vasos como: aterosclerosis, hemorragia y edemas.

Como respuesta cardíaca, los tóxicos pueden generar alteraciones en:

- Distintas vías bioquímicas.
- Metabolismo energético.
- Estructura y fisiología del corazón.

Estas alteraciones, derivan en una disminución de la potencia cardíaca, por lo que estos fenómenos se conocen con el nombre de cardiomiopatía tóxica.

Asimismo, las principales respuestas degenerativas del corazón son:

- Muerte de miocitos.
- Fibrosis (formación de tejido cicatricial).
- Disfunción contráctil que puede resultar en:
 - Arritmias.
 - Hipertrofia.
 - Fallo cardíaco.

Además, la muerte celular, es la forma más común de degeneración miocárdica, mediada por procesos de apoptosis y necrosis, mencionados en el capítulo 5, específicamente en los mecanismos de toxicidad, con la afectación de la estructura celular.

Por otra parte, Repetto, M. y Repetto, G. (2009), expresan que existen dos tipos de toxicidad cardiovascular que se describen a continuación:

- La toxicidad cardiovascular aguda: es la respuesta cardíaca a una sola exposición a altas dosis de tóxicos.

Generalmente se manifiesta como:

- Arritmias cardíacas.
- Fallo cardíaco.
- Muerte súbita.

- La toxicidad cardiovascular crónica: es la respuesta cardíaca a la exposición a largo plazo a ciertas sustancias.

Se manifiesta frecuentemente como:

- Hipertrofia cardíaca.
- Fallo cardíaco.
- Procesos ateroscleróticos.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, es importante resaltar que un tóxico, puede generar fallo cardíaco directamente en el caso una intoxicación aguda o indirectamente en una intoxicación crónica, derivado de un proceso hipertrófico. En este sentido, es necesario entender que muchas sustancias pueden causar toxicidad sobre el corazón, las mismas que son conocidas como tóxicos cardíacos, constituidas por aquellas que actúan directamente sobre el corazón.

Clínicamente, la cardiomiopatía tóxica más reconocida es la cardiomiopatía alcohólica. Aunque también existen otras sustancias consideradas tóxicos cardíacos, entre ellas: de tratamiento terapéutico y presentes en el ambiente.

- Cardiomiopatía alcohólica ACM: afecta a más del 40% de los pacientes que padecen de cardiomiopatía dilatada (Repetto, M. y Repetto, G. 2009).

La ACM se caracteriza por:

- Aumento en la masa miocárdica.
- Dilatación del ventrículo.
- Adelgazamiento de las paredes.
- Disfunción ventricular.
- Fallo cardíaco.

Esta patología está muy relacionada con un alto consumo de alcohol (al menos 80 g/día) durante tiempo prolongado, como un factor crítico de su desarrollo.

- Presentes en el ambiente: estas sustancias, pueden generar efectos directos o indirectos sobre el corazón, en ambos casos, relacionados con su lipofiliidad (Repetto, M. y Repetto, G. 2009).

Entre ellos:

- Los solventes industriales
- Los metales pesados: cadmio, plomo y cobalto.

Los metales generan:

- Disminución en la fuerza de contracción (efecto inotrópico negativo)
 - Disminución en la velocidad de conducción (efecto dromotrópico negativo)
 - También producen cambios estructurales en el corazón.
- De tratamiento terapéutico: Los digitálicos son fármacos de estrecho margen terapéutico. Usados en general en pacientes de edad avanzada (Repetto, M. y Repetto, G. 2009).

Efectos indeseables:

- Hipopotasemia.
- Isquemia miocárdica. (Obstrucción del flujo sanguíneo)
- Hipotiroidismo.

El uso combinado con otras drogas antiarrítmicas, tales como Quinidina, Amiodarona o Verapamil, también facilitan la intoxicación digitálica. Se conoce que el 20% de los pacientes que reciben digitálicos manifiestan toxicidad.

Capítulo 7

Intoxicación

De acuerdo con los datos emitidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en el año 2019 se perdieron 2.002.328 millones de vidas, debido a la exposición a productos químicos seleccionados y las enfermedades no transmisibles derivadas de sus efectos tóxicos, como: intoxicaciones, lesiones congénitas y autoinfligidas, (las lesiones son causadas por envenenamientos no intencionales e intentos de suicidio) anomalías cardiovasculares, enfermedades del riñón crónico, cáncer.



Figura 7.1 Causas de intoxicaciones. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

En la actualidad, debido a la rapidez con la que ocurren las transformaciones sociales, económicas, culturales y generacionales, existe un aumento de problemas asociados a la toxicología y que tienen que ver específicamente con la exposición a diversas sustancias peligrosas, introducidas al organismo mediante múltiples vías: como la ingestión, inhalación, contacto con la piel, en su mayoría se tratan de productos de usos industrial y tecnológico, aunque está comprobado que muchos productos químicos son beneficiosos e inocuos para la salud, otros atentan contra la vida y el medio ambiente.

Una situación similar, se evidencia a nivel mundial, con el consumo de sustancias de uso y abuso, según la oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), entre 2009 – 2020, se han informado la aparición de 1.004 Nuevas Sustancias Psicoactivas a nivel mundial, lo que plantea nuevos desafíos en cuanto a la vigilancia, detección e identificación de este tipo de drogas, igualmente, en su informe mundial sobre las drogas 2021, manifiesta que alrededor de 275 millones de personas en todo el mundo, utilizaron drogas durante el último año.

Estas nuevas drogas psicoactivas se detallan así:

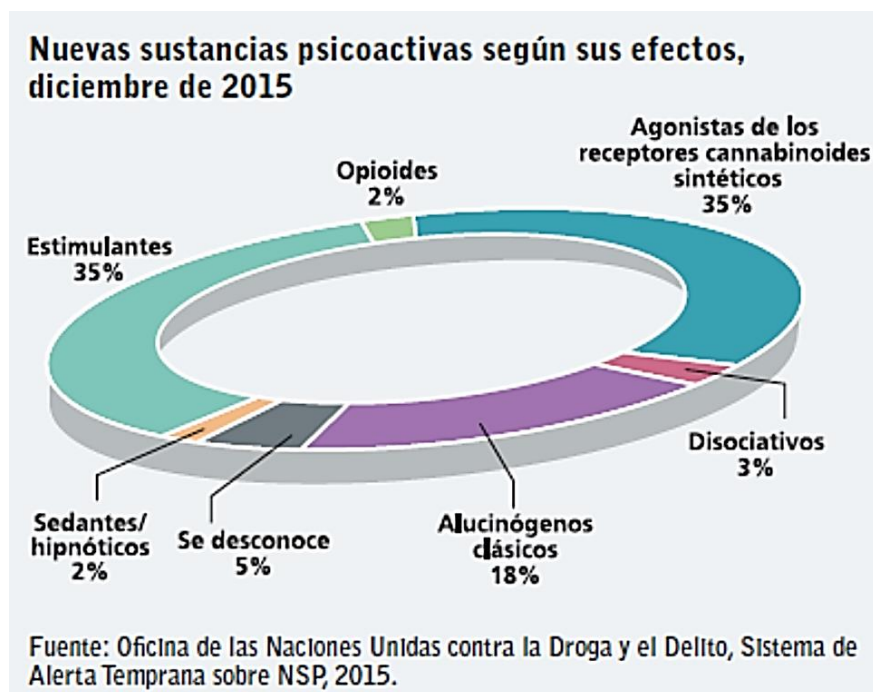


Figura 7.2 Nuevas drogas psicoactivas. Fuente: Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el delito.

Según estadísticas recabadas por la Red de Centros de Información y Asesoría Toxicológica de Centroamérica, tenemos:

Tabla 7.1. Estadísticas de intoxicación.

PAISES	AÑO	ESTADÍSTICAS INTOXICACIÓN	TÓXICO
El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Costa Rica	2012 - 2016	80.073	Plaguicidas, medicamentos, toxinas de serpientes y animales ponzoñosos, alcoholes, metales, drogas ilícitas, plantas y exposición a sustancias químicas no especificadas.
Colombia	2020	17.270	Sustancias psicoactivas, medicamentos y otras sustancias químicas.
Ecuador	Sem. 47 del 2021	2.152	Producidas por diferentes químicos y toxinas (mordedura de serpientes y alacrán) plaguicidas, alcohol metílico.

Fuente: elaborado por el autor (2022).

Asimismo, para el año 2017 se sumaron 9702 casos en la población costarricense, entre las principales causas de intoxicación son: accidental (40%), reacción adversa a medicamentos (12,96%), intento de suicidio (12,52%), y errores de medicación (8,29%). Estos datos se recabaron en cooperación con la Organización Panamericana de la Salud, ministerios de salud e instituciones académicas de El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá con el apoyo del Programa de Ambiente de las Naciones Unidas.

Según datos del Instituto Nacional de salud de Colombia, expresados en el informe del evento intoxicaciones por sustancias químicas, hasta el periodo epidemiológico XIII caldas, 2020; se notificaron 17.270 intoxicaciones para el año 2020, principalmente por sustancias psicoactivas, medicamentos y otras sustancias químicas, siendo el tipo de exposición accidental el más frecuente.

En el Centro de Referencia Nacional de Toxicología del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), Dr. “Leopoldo Izquieta Pérez” del Ecuador, en los años del 2017 al 2019 se realizaron 330 estudios toxicológicos siendo los más frecuentes el estudio de análisis toxicológico de fluidos biológicos para drogas alcalinas, seguido del análisis toxicológico de plaguicidas.

Según datos estadísticos del Servicio Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses del Ecuador (SNMLCF), en sus cifras de gestión pericial 2019 – 2021, se refleja que el laboratorio de toxicología forense, realizó (desde el año 2019 hasta junio del 2021), 7.113 pericias, cifras que en comparación con el año 2020, tuvieron un descenso debido a la pandemia mundial del COVID 19.

La Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica, del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, durante el 2020 registró 5890 casos por intoxicaciones alimentarias bacterianas, demostrando un decrecimiento en comparación del 2019 que se registró 12203 casos, que fueron causados por el consumo de alimentos que tuvieron una mala manipulación, cocción y/o conservación, transmitiendo las bacterias patógenas a los consumidores

En base a la estadística internacional, regional y nacional mencionada anteriormente, considerando la importancia de las consecuencias que las sustancias tóxicas generan para la salud y de acuerdo a Repetto, M. y Repetto, G. (2009), se puede definir las intoxicaciones, como aquellas situaciones con altas concentraciones de xenobiótico, donde se bloquean mecanismos de biotransformación, y otros cinéticos, como los de eliminación. Es decir, aquella situación patológica, en la que los xenobióticos pueden modificar (aumentando o disminuyendo) las cantidades y las actividades óptimas de ciertas enzimas.

En este sentido, el aumento o disminución de la actividad enzimática, puede deberse a procesos de Inducción o incremento del número de moléculas de enzima, o Inhibición o causa de disminución de la actividad enzimática, tal como se detalló en el capítulo 5.

Para Morán, I. et al (2011), el diagnóstico de las intoxicaciones obedece a tres elementos principalmente:

1. Anamnesis: es la base del diagnóstico en el 95% de las intoxicaciones.
2. Exploración Física: permite apoyar o establecer una hipótesis diagnóstica.

3. Exploraciones Complementarias:

Entre ellas, de importancia diagnóstica, pronóstica o terapéutica:

- Analítica general.
- Toxicológica.
- Radiológica
- ECG.

En este orden de ideas, es importante destacar que existen diversidad de intoxicaciones generadas por diferentes medicamentos, que se detallarán a continuación:

A. Intoxicación por salicilatos:

Los salicilatos para Morán, I. et al (2011), son un grupo de medicamentos derivados del ácido salicílico, con pKa 3,5 y propiedades terapéuticas como: antiinflamatorios, antitérmicos y analgésicos. Además, se usan a dosis bajas como antiagregantes plaquetarios, en la prevención y el tratamiento de las alteraciones coronarias.

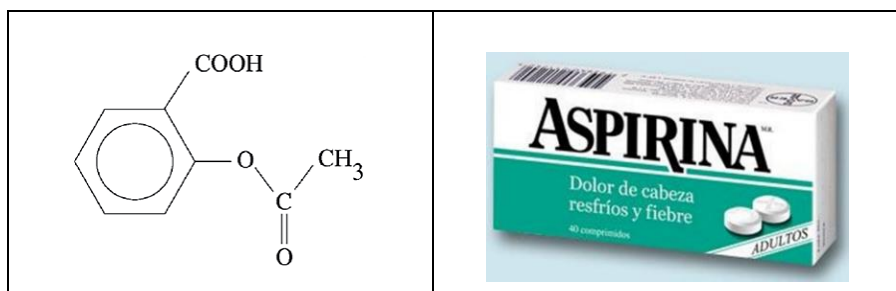


Figura 7.3 Fórmula química de los salicilatos. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Las intoxicaciones por salicilatos son frecuentes, es por ello que es importante conocer su toxicocinética y toxicodinamia, por lo que a continuación se detallarán los puntos siguientes:

- Cinética y Metabolismo:
 - La absorción digestiva por vía oral es buena, se absorben rápidamente en las condiciones de pH ácido del estómago.
 - En el hígado se produce metabolización de fase I.
 - Su vía de eliminación es renal.
- Mecanismo de Acción:
 - Afecta el equilibrio del medio interno y al metabolismo celular.
 - Genera una disminución en la síntesis de ATP, un aumento del consumo de O₂, de la producción de CO₂ e hipertermia.
- Dosis Tóxicas:
 - Dosis tóxica oral en adultos (AAS): 10 g.
 - Dosis tóxica oral en niños (AAS): 240 mg/kg.
 - Dosis letal oral media en humanos (AAS): 20-30 g.
- Cuadro Clínico:
 - Tras un tiempo de latencia de 30 minutos comienza un malestar general caracterizado por: síntomas digestivos, náuseas y vómitos, sensación de calor con rubefacción, hipersudoración, hipertermia e hiperventilación.

- Tratamiento:

En especial sobre lo siguiente:

- No corregir la alcalosis (trastorno del equilibrio ácido-base en que una mayor frecuencia de respiración eleva el pH del plasma sanguíneo) ni administrar tranquilizantes frenando la hiperventilación, ya que esto puede acelerar la aparición de una acidosis.
- Se tratará la acidosis mediante la administración de bicarbonato.
- La hipertermia se corrige por medios físicos, aplicando compresas frías o mediante baño en agua fría.
- Carbón activado.

B. Intoxicaciones por paracetamol:

Posee propiedades antitérmicas y analgésicas, es de bajo peso molecular y de mediana hidrosolubilidad y con un pK de 9,5 (Morán, I. et al 2011).

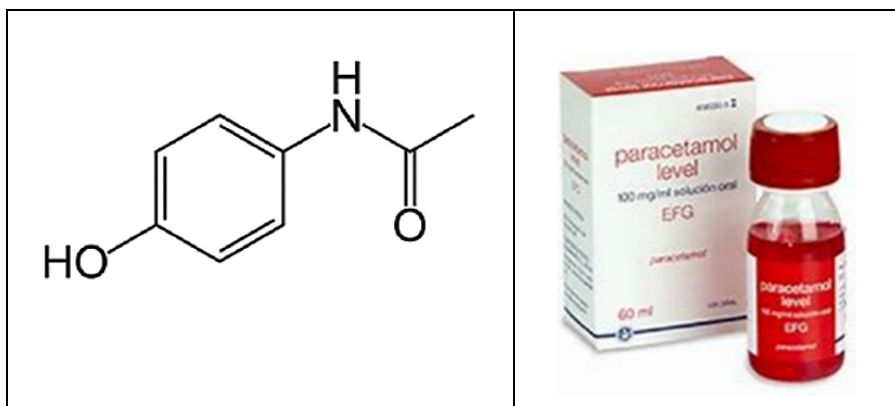


Figura 7.4 Fórmula química del paracetamol. Fuente: Imagen de Wikipedia.

- Cinética y Metabolismo:
 - Se absorbe bien por vía digestiva alcanzando un pico plasmático a los 30 a 90 minutos.
 - La toxicidad del paracetamol gira en torno a su metabolización hepática de Fase I.
 - La eliminación renal es escasa, del 4 al 14 % del paracetamol no metabolizado.
- Mecanismo de Acción:
 - La acción tóxica del paracetamol se ejerce en el hígado.
 - A dosis tóxicas, la vía oxidativa produce un exceso de n-acetil-p-benzoquino-neimina (hepatocito reactivo), capaz de ligarse mediante un enlace covalente a las proteínas, lo que se traduce en una necrosis hepatocitaria.
- Las dosis tóxicas estimadas son:
 - Dosis oral tóxica: de 7 a 10 g en el adulto o 125 mg /kg; 150 mg/kg en niño.
 - Existe claro riesgo hepatotóxico, a partir de una ingesta de 15 g en un adulto, aunque se ha descrito alguna muerte, a dosis menores de 10 g.
 - En los últimos años, se ha comprobado la aparición de hepatotoxicidad, ante dosis terapéuticas altas (6 g/día) en población a riesgo.
- Cuadro Clínico:

La sintomatología suele ser mínima en las primeras 12 a 24 horas con síntomas digestivos como:

- Náuseas

- Vómitos
 - Anorexia, acompañados de malestar general y diaforesis (excesiva sudoración).
 - Sólo en casos de dosis muy altas, con concentraciones superiores a 800 µg/ml, se han descrito cuadros de evolución fulminante con shock y acidosis metabólica en las primeras horas.
- Tratamiento:

Las bases del tratamiento de la intoxicación por paracetamol son (ABC):

- La descontaminación de la vía digestiva.
- El tratamiento sintomático.
- La administración del antídoto, n-acetilcisteína (NAC) que permite evitar la necrosis hepática.

Las indicaciones de evacuación digestiva son las convencionales:

- Lavado gástrico.
- Emesis.
- Carbón activado.

C. Intoxicaciones por bebidas energizantes:

Existe gran diversidad de bebidas consideradas como energizantes, de las se mencionarán las elaboradas a base de taurina, inositol y cafeína, no generando opinión alguna sobre las marcas comerciales, sino mencionando los efectos de las sustancias que contienen.

- Epidemiología de la intoxicación aguda por bebidas energizantes:

Estas bebidas, expresa Morán, I. et al (2011), debe su nombre al efecto estimulante que provocan en quienes las consumen y no a su contenido calórico, además existen marcas comerciales como Red Bull® y Power Horse® que posiblemente sean dos de las más conocidas.

Red Bull®: Es una bebida energética distribuida por la compañía austríaca Red Bull GmbH. Contiene: agua, azúcar (sacarosa, glucosa), cafeína, taurina, así como diferentes vitaminas (niacina, ácido pantoténico, B6 y B12).	
--	---

Figura 7.5 Red Bull. Fuente e imagen: Wikipedia.

Taurina: Es un aminoácido que se encuentra presente en el SNC, en el músculo estriado y también en el pulmón. Incrementa los potenciales excitadores en las sinapsis y en el axón por su acción en los canales de calcio. Acorta el tiempo de reacción a los estímulos y aumenta la sensación de bienestar y el grado de sociabilidad. Aumenta la actividad muscular y la motricidad; acciones que se potencian por el alcohol.	
---	--

Figura 7.6 Taurina. Fuente: Morán, I. et al (2011). Imagen de Wikipedia.

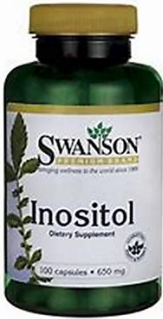
Inositol: Pertenece al complejo vitamínico B Está implicado en la regulación de la respuesta de la membrana celular, a través de la cual potencia los efectos de la taurina y la cafeína.	
--	---

Figura 7.7 Inositol. Fuente: Morán, I. et al (2011). Imagen de Wikipedia.

Cafeína: Es un antagonista de los receptores A2 de la adenosina (antiarritmico, que tiene un efecto vasodilatador). La cafeína provoca una estimulación simpaticomimética, vasoconstrictora y estimulante del SNC.	
---	---

Figura 7.8 Cafeína. Fuente: Morán, I. et al (2011). Imagen de Wikipedia.

Dentro de las interacciones que se observan al combinar la cafeína con otras sustancias y fármacos se tiene:

SUSTANCIA	INTERACCIÓN
Sales de litio	Incrementa la excreción renal de litio y disminuye la litemia.
Fluvoxamina (ISRS)	Incrementa los niveles plasmáticos de cafeína por inhibición del CYP1A2. La semivida de eliminación pasa de 5 a 31h.
Clozapina y otros neurolépticos	Aumenta los niveles plasmáticos de clozapina por disminución del metabolismo a través del CYP1A2. Incrementa la acatisia y el temblor causados por los neurolépticos.
Venlafaxina	Disminución del efecto antinociceptivo.
Ibuprofeno ⁽²⁴⁾	Potenciación del efecto antinociceptivo, en un modelo experimental.
Benzodiazepinas, hipnóticos y sedantes	Neutraliza la sedación y empeora el insomnio.
Fenelzina (IMAO)	Taquicardia, palpitaciones, HTA, insomnio, aumento del riesgo de hemorragia cerebral, agitación, convulsiones. Contraindicado su consumo simultáneo.
Disulfiram	Reduce la depuración de la cafeína en el 24-30%.
Etanol	Aumento del efecto de apoptosis del etanol sobre los astrocitos de la glía.
Tabaco	Existe un sinergismo a la hora de empeorar la elasticidad arterial.
Calcio	La cafeína disminuye la absorción oral de calcio y a grandes dosis puede favorecer la osteopenia.
Efedrina y pseudoefedrina	Aumento importante de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.
Guaraná	La teofilina presente en el guaraná potencia la ansiedad, palpitaciones, temblor e insomnio.
Betabloqueantes	Moderación de efectos betabloqueantes.
Verapamilo	Inhibe el metabolismo de la cafeína y potencia sus efectos.
Anfetaminas, en especial MDMA ⁽²⁵⁾	Potencia efectos adversos, sobre todo los cardiovasculares: taquicardia, HTA, etc
Paracetamol ⁽²⁶⁾	Modula el efecto antinociceptivo del paracetamol.
Terapia electroconvulsiva	Aumenta la duración del período de convulsión.

Figura 7.9 Interacciones con cafeína. Fuente: Morán, I. et al (2011).

- Clínica de la intoxicación aguda por bebidas energizantes:

Las bebidas energizantes, por sí mismas o sobre todo potenciadas por el etanol o por otras sustancias de abuso como la efedrina, pueden provocar:

- Cuadros de psicosis aguda o de manía, con impulsividad importante de muy difícil control, con ideas de grandeza, suspicacia, hiperactividad, agresividad, falta de control de impulsos y agitación psicomotriz severa.
 - Arritmias cardíacas.
 - Síndrome coronario agudo (obstrucción de arterias).
- De acuerdo a la clínica mencionada, para Morán, I. et al (2011), en el tratamiento de la intoxicación aguda por bebidas energizantes debe considerarse:
- La indicación de carbón activado, para evitar al máximo su absorción digestiva.
 - No existe un tratamiento específico para este tipo de sustancias, ni tampoco un antídoto.
 - Como ocurre en los cuadros de psicosis tóxica por sustancias de abuso, las benzodiazepinas (diazepam, midazolam) serán los fármacos de elección, buscando conseguir una sedación suficiente.

En este orden de ideas, al hablar de intoxicación, es importante mencionar los efectos secundarios de los medicamentos, por lo que para Repetto, M. y Repetto, G. (2009), el hecho de que un fármaco no realice una única acción específica, sino que simultáneamente afecte a distintos receptores, hace que se produzca una suma de efectos colaterales; e este caso un ejemplo claro es la actividad anticolinérgica de la atropina, que además produce sequedad de boca, retención urinaria, midriasis y taquicardia, como efectos colaterales. Todo esto, de acuerdo con las definiciones de la OMS y de la FDA norteamericana, para las acciones adversas o indeseables de los medicamentos, se menciona la definición:

- Según la OMS: “Es cualquier acción perjudicial, no buscada y que aparece a las dosis empleadas normalmente en el hombre para el tratamiento, profilaxis o diagnóstico”.
- Según la FDA: “Es cualquier cambio patológico no buscado, con carácter orgánico, funcional o de laboratorio, que está relacionado con una sustancia utilizada en la profilaxis, diagnóstico o terapéutica de las enfermedades o para la modificación de estados fisiológicos”.

Por lo tanto, ni la intoxicación producida por la absorción excesiva (sobredosificación) de un medicamento, ni la interacción medicamentosa entran en estas definiciones y no pueden considerarse como reacciones adversas propiamente dichas.

En resumen, se presenta a continuación la clasificación de las intoxicaciones por su etiología:

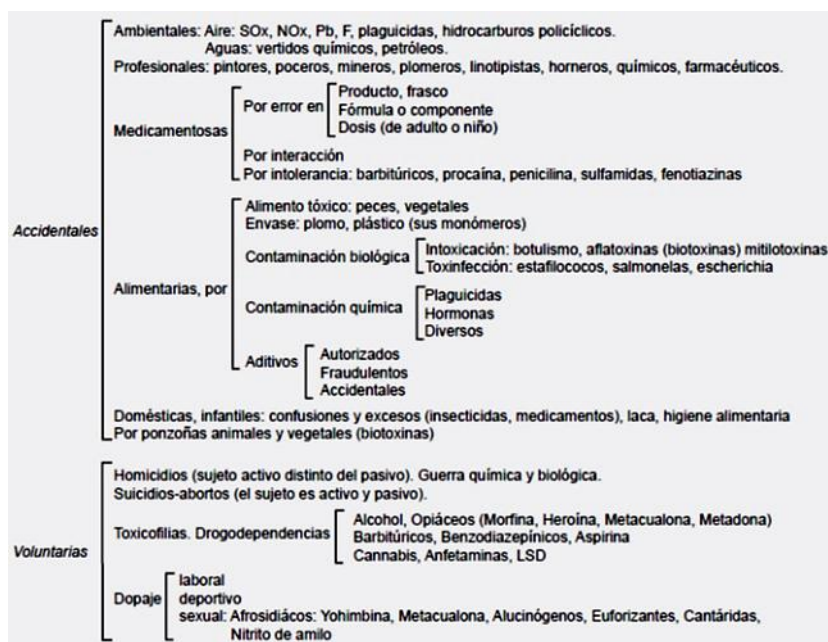


Figura 7.10. Clasificación de las intoxicaciones por su etiología. Fuente: (Repetto, M. y Repetto, G. 2009)

Capítulo 8

Drogas Depresoras del Sistema Nervioso Central

Un depresor es una sustancia química que ralentiza la actividad del sistema nervioso central (Repetto, M. y Repetto, G. 2009).

Los depresores son utilizados en medicina como: ansiolíticos, analgésicos, sedantes o somníferos. También son utilizados con fines no terapéuticos como: drogas lúdicas o de abuso. Entre los depresores más comunes que se detallarán en este tema, tenemos:

- Alcohol.
- Opioides.
- Barbitúricos.
- Benzodiazepinas.
- Marihuana.
- Inhalantes.



Figura 8.1. Depresores del SNC. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Sus efectos inducen (Repetto, M. y Repetto, G. 2009):

- ✓ Sensación de calma y de bienestar lo que disminuye la ansiedad. Somnolencia.
- ✓ Euforia en pequeñas dosis.
- ✓ Sensación de aturdimiento.
- ✓ Relajación muscular.
- ✓ Disminución de la velocidad de los movimientos y de los reflejos, incluso pérdida de la coordinación motriz.
- ✓ A veces náuseas.
- ✓ En caso de sobredosis, estas sustancias pueden provocar la muerte por depresión respiratoria.

– Alcohol:

El consumo de bebidas alcohólicas es casi tan antiguo como la humanidad y algunos de sus efectos perjudiciales están ya descritos en los textos bíblicos (Morán, I. et al 2011).

A partir de la Edad Media, el alcohol llegó a ser considerado como un remedio para prácticamente todas las enfermedades.

- Metabolismo del alcohol:

De acuerdo a Marín, J. (2011), una vez absorbido, se dirige al hígado donde sufre procesos de oxidación y es aquí donde la enzima alcohol deshidrogenasa (AD ó ADH) en el caso de metanol, lo oxida a formaldehído y éste a su vez, es oxidado a ácido fórmico por la enzima aldehído deshidrogenasa. La acidosis sistémica, es causada por el ácido fórmico. En el caso de etanol, la ADH lo oxida a acetaldehído y posteriormente la ALDH lo transforma en ácido acético.

Lo mencionado anteriormente se explica detalladamente en la siguiente figura:

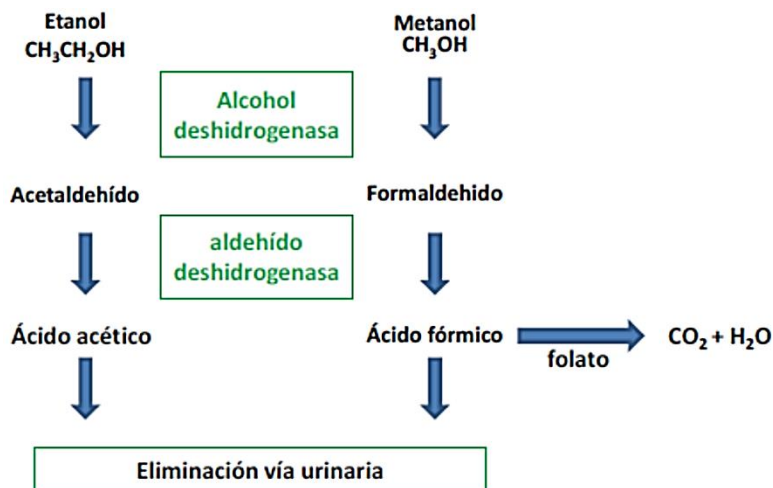


Figura 8.2. Proceso metabólico del metanol y etanol. Fuente: Copaja, M. (2018).

- Manifestaciones clínicas (Morán, I. et al (2011):

ALCOHOLEMIA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS PREDOMINANTES
> 1 g/L	Desinhibición, agitación, trastornos de la conducta, labilidad emocional, ataxia, disartria (habla farfullante), sensación de mareo, náuseas y vómitos. Fetor enólico.
> 2 g/L	Malestar general, discurso incoherente, bradipsiquia, incoordinación motora, somnolencia, estupor, obnubilación. En algunos pacientes puede dominar la agitación extrema.
> 3 g/L	Coma, hipotensión arterial, hipotermia.
> 4 g/L	Coma profundo.
> 5 g/L	Riesgo de parada respiratoria.

Figura 8.3. Intoxicación por alcohol. Fuente: Morán, I. et al (2011).

El consumo regular de alcohol produce:

- Marcado fenómeno de tolerancia.
- Las manifestaciones clínicas de una intoxicación, varían de un paciente a otro.
- Consumidor esporádico o crónico.



Figura 8.4. Consumo frecuente de alcohol. Fuente: Imagen de Wikipedia.

A dosis incluso bajas, el alcohol tiene unos efectos negativos sobre:

- La coordinación.
- Reflejos.
- Afectación en la conducción de vehículos.
- Capacidad de autocrítica.

La intoxicación etílica aguda puede acompañarse de diversas complicaciones:

- Hipoglucemia.
- Hipotensión arterial.
- Hipotermia.
- Vómitos.
- Caídas al suelo por ataxia o disminución de la conciencia.
- Neuritis compresiva.
- Hepatitis alcohólica.

El consumo crónico y excesivo de alcohol según Morán, I. et al (2011) está unido a trastornos en:

- Hígado: el alcohol puede producir esteatosis, fibrosis, hepatitis y cirrosis.

- Sistema nervioso: puede ser responsable, a través de déficit nutricionales como la tiamina o B1, responsable del funcionamiento celular y relacionada a la contracción muscular. (Su carencia en el organismo humano, provoca enfermedades como el beriberi o fatiga y el síndrome de Korsakoff o trastornos mentales.)
- Corazón: puede ser responsable de una miocardiopatía dilatada.
- Tratamiento (Morán, I. et al (2011):

Previa valoración del estado neurológico, cardiocirculatorio y respiratorio, adoptando las medidas sintomáticas:

- No es procedente el vaciado gástrico.
 - Ante la agitación, uso de benzodiazepinas o haloperidol (si hay alucinaciones), valorando siempre el riesgo de inducir una sedación excesiva.
 - No se recomienda diuresis forzada.
 - No hay un antídoto específico. Algunos casos vitamina B1.
- Derivados del opio:

El opio, proviene de la Adormidera o “planta del opio” de nombre científico *Papaver somniferum*. Del opio, se habla hace aproximadamente 5000 años a.C. y fue conocido por los sumerios como la planta de la alegría. Ya para el año 1530, Paracelso disolvió en alcohol la tintura de opio y para 1815 Friedrich W. Adam Serturner (1783-1841), un químico alemán, aisla el principal alcaloide y lo denomina morfina.



Figura 8.5. *Papaver somniferum*. Fuente: Imagen de Wikipedia.

En los derivados del opio tenemos:

Opiáceos (Morán, I. et al (2011):

Son todos aquellos derivados naturales (alcaloides) que se obtienen del opio, en un polvo marrón obtenido de las cápsulas de la semilla de la planta *Papaver somniferum* (Morán, I. et al 2011).

Los alcaloides naturales (opiáceos) contenidos en la planta son 3:

- Morfina.
- Codeína.
- Papaverina.

Opioides (Morán, I. et al (2011):

Son todos aquellos compuestos químicos que poseen una actividad similar a los opiáceos y que se obtienen en el laboratorio.

Los opioides se dividen en:

- Semisintéticos: Heroína.
- Sintéticos: Metadona, petidina o fentanilo.

- Mecanismo de acción:

Tanto los opiáceos como los opioides, expresa Morán, I. et al (2011) que desarrollan sus efectos a través de su unión en los receptores específicos del SNC y de la médula espinal.

Se han descrito 3 receptores opioides, responsables de producir variados grados de efectos farmacológicos: Receptores μ , κ y δ (mu, kappa y delta)

La mayor parte de opioides como la morfina, metadona, heroína, petidina y fentanilo son agonistas sobre los receptores μ y desarrollan potentes efectos analgésicos, así como también los agonistas sobre receptores κ y δ .

Otros efectos que producen son:

- Estreñimiento (antidiarreico).
- Emesis.
- Sedación.
- Depresión del sistema nervioso central
- Supresión del reflejo de la tos (antitusígeno).
- Depresión de la respiración.

Dependiendo del tipo de receptor por el que tengan afinidad los derivados del opio, se pueden considerar agonistas, agonistas parciales o antagonistas y se detallan a continuación:

OPIOIDE	RECEPTOR μ	RECEPTOR δ	RECEPTOR κ	ACTIVIDAD INTRÍNSECA
Morfina	agonista +++	agonista +	agonista +	agonista puro
Metadona	agonista +++	agonista +	agonista +	agonista puro
Fentanilo	agonista +++	agonista +		agonista puro
Pentazocina	antagonista	agonista ++	agonista ++	agonista/ antagonista
Buprenorfina	Agonista parcial			agonista parcial

Figura 8.6. Receptores de derivados del opio. Fuente: Morán, I. et al (2011).

Como recordatorio y mejor comprensión de la actividad intrínseca que tienen los opiáceos y opioides dependiendo de sus receptores tenemos los siguientes conceptos:

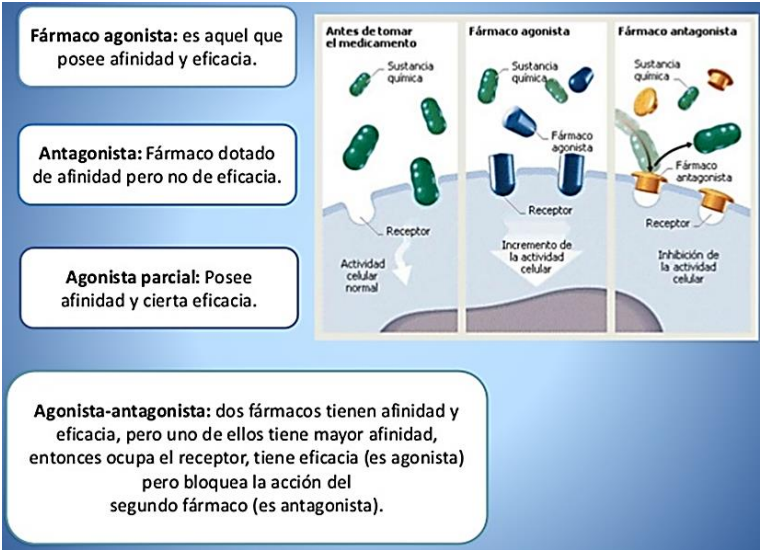


Figura 8.7. Agonistas y antagonistas. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Acciones asociadas a receptores opioides y opiáceos:

	RECEPTOR μ	RECEPTOR δ	RECEPTOR κ
Efectos clínicos	Analgesia	Analgesia	Analgesia
	Depresión respiratoria	Depresión respiratoria	
		Sedación	
	Euforia		Euforia
	Dependencia		Dependencia
			Disforia
			Alucinaciones
	Miosis	Miosis	
	Reducción motilidad intestinal y vesical		

Figura 8.8. Clasificación y acciones asociadas a opioides. Fuente: Morán, I. et al (2011).

- Toxicocinética de los derivados del opio según Morán, I. et al (2011):

Absorción: La heroína (diacetilmorfina) es rápidamente absorbida por cualquiera de las vías.

Alcanza su concentración máxima:

- 1-2 minutos después de la administración intravenosa o fumada.
- 5 minutos después de su administración intranasal.
- 10 minutos de su administración subcutánea.

Biodisponibilidad:

Por vía oral tanto para heroína y morfina, son bajas por el metabolismo hepático de primer paso.

Distribución:

- La heroína es más liposoluble
- Atraviesa tanto la barrera hematoencefálica como la placenta (en 15-20 segundos)
- La morfina y otros opiáceos es menos liposoluble.

Dentro del cerebro:

- El 68% de la heroína administrada por vía i.v. es absorbida
- Menos del 5% de la morfina i.v. es absorbida.

Metabolismo:

- La heroína se metaboliza en el hígado a 6-monoacetilmorfina (6-MAM) en unos 20 minutos y en una hora aproximadamente, ésta es metabolizada y eliminada por la orina, donde podemos encontrar derivados opiáceos, transcurridas varias horas.
- La morfina es glucoronidada en el hígado, pero también en el SNC por una uridino-difosfato-glucuroniltransferasa.

Eliminación:

- Aunque la heroína no se encuentra habitualmente en la orina, la presencia de monoacetilmorfina confirma la administración de heroína.
- La morfina se excreta con la bilis, eliminándose una parte por las heces. La fracción de morfina libre en orina, sólo alcanza el 10% de la dosis.

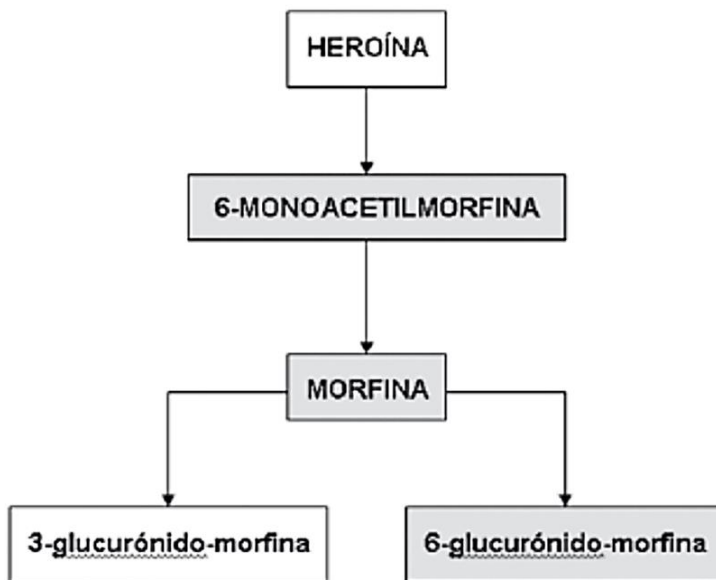


Figura 8.9. Biconversión de la heroína. Fuente: Morán, I. et al (2011).

La semivida de eliminación de la mayor parte de opioides es corta:

- Heroína 0,5 h
- Morfina 2 horas
- Codeína 2,8 h
- Petidina 3 horas
- Metadona 35 horas

Al contrario que la heroína, la actividad de la metadona es debida casi exclusivamente a la droga por sí mismo, más que a sus metabolitos.

- Dosis tóxicas (Morán, I. et al (2011):
 - La heroína a dosis de 20 mg por vía parenteral puede ser potencialmente letal en una persona no tolerante.
 - La morfina en personas no tolerantes, produce una intoxicación grave a dosis de 30 mg administrada por vía parenteral, mientras que una dosis de 120 mg por vía oral puede ser mortal.
 - Para la metadona la dosis letal es inferior a 60 mg para una persona no tolerante.
 - El dextropropoxifeno puede ser mortal a dosis de 900- 1300 mg por vía oral. La dosis letal es menor si se combina con etanol.

Para concluir este punto, se presenta en la siguiente figura la clínica y tratamiento en la intoxicación por derivados del opio:

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	ACCIÓN	TRATAMIENTO
Miosis	Estimulación núcleo III par	No precisa
Coma	Agonista de los receptores opioides	Naloxona
Depresión respiratoria	Depresión de los centros de la respiración en médula y tronco	Naloxona y soporte ventilatorio
Bradicardia	Disminución tono simpático; aumento tono parasimpático	Naloxona
Hipotensión arterial	Vasodilatación periférica	Naloxona y líquidos
Hipotermia	Vasodilatación periférica, hipotermia ambiental, coma	Normotermia
Edema pulmonar	Aumento de la permeabilidad alveolo-capilar	Soporte ventilatorio y PEEP
Convulsiones	Efectos epileptógenos de los metabolitos	Naloxona, oxígeno y anticonvulsivantes

Figura 8.10. Clínica y tratamiento por intoxicación del opio. Fuente: Morán, I. et al (2011).

Como información adicional se presenta la siguiente figura, constituida por una radiografía de abdomen, donde se aprecian gran cantidad de paquetes de droga

(también llamados dediles por su morfología) en el intestino, como *modus operandi* para transportar sustancias ilícitas:



Figura 8.11. Modus operandi. Fuente: Morán, I. et al (2011).

– Inhalantes:

Son productos químicos volátiles, psicoactivos que al ser absorbidos disminuyen el funcionamiento del sistema nervioso central. Desde 1960 se emplean en aeromodelismo y desde el siglo XX su uso se ha expandido gracias al petróleo y sus derivados. Tienen la capacidad de disolver otras sustancias y se encuentran en la industria como diluyentes, pegamentos, desinfectantes, combustibles, engrasantes, entre otros.

Ejemplos de ellos tenemos el thinner y la cola de contacto:



Figura 8.12. Inhalantes. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Los inhalantes volátiles son una serie de sustancias que tienen en común las siguientes características (Morán, I. et al 2011):

- Son volátiles.
- Son liposolubles.
- Presentan buena absorción pulmonar.
- Penetran bien en el sistema nervioso central (SNC).
- Su efecto sobre el SNC es muy rápido, prácticamente instantáneo.
- Son de fácil obtención legal en la mayor parte de los casos.
- Presentan precios económicos.

- Clasificación general de los inhalantes volátiles de acuerdo a Morán, I. et al (2011).

Tabla 8.1. Inhalantes de acuerdo a su gran diversidad.

1) Disolventes volátiles: limpiadores de pinturas, limpiadores en seco y desengrasantes (tricloruro de etileno), gasolinas, pegamentos y colas, correctores de escritura, etc. El cloruro de metileno y el tolueno son elementos importantes de este grupo.	
2) Aerosoles: propelentes y disolventes, pinturas pulverizadas o en aerosol, atomizadores para desodorantes y fijadores del pelo, aerosoles de aceite vegetal, aerosoles para protección de telas y tejidos, etc.	
3) Gases: anestésicos de uso médico, doméstico o comercial, como el éter, cloroformo, halotano y sobre todo el óxido nítrico. También mecheros de gas (butano, propano) y gases refrigerantes como el freón.	
4) Nitritos: a diferencia de los tres grupos anteriores, no presentan un efecto euforizante y desinhibidor sobre el SNC, por el que no tienen afinidad. Actúan únicamente como: vasodilatadores periféricos y relajantes musculares, sin modificar el estado de ánimo. Son conocidos el nitrito ciclohexílico, nitrito de isoamilo, de amilo y de isobutilo. Son los llamados “poppers” y “snappers”.	

Elaborado por el autor (2022). Imágenes de Wikipedia.

- Clínica de los inhalantes volátiles (Morán, I. et al (2011):

Los casos leves presentan:

- Euforia y desinhibición, seguidas de un período de estupor.
- La inmadurez del SNC en la edad de consumo actúa como factor agravante de la intoxicación aguda.
- El etanol y el cannabis, muy a menudo asociados, potencian la toxicidad aguda y crónica de los inhalantes volátiles.

Los cuadros clínicos agudos y subagudos más graves son los siguientes:

- Muerte súbita por arritmias ventriculares malignas.
- Encefalopatía aguda, con:
 - ✓ Cefalea, alucinaciones.
 - ✓ Psicosis tóxica aguda.
 - ✓ Convulsiones generalizadas.
 - ✓ Estupor o coma.

Clínica laríngea: edema de glotis.

- El cloruro de metileno: causa aumento de la producción endógena de CO, agravando la sintomatología del SNC y miocárdica, entre ellas:
 - ✓ Broncoespasmo agudo.
 - ✓ Insuficiencia renal.
 - ✓ Necrosis hepática.
 - ✓ Debilidad muscular aguda.
 - ✓ Hipotensión arterial.
 - ✓ Náuseas y vómitos.

Interacciones con otras sustancias:

- Con depresores del SNC como etanol, benzodiazepinas, hipnóticos y opiáceos:
 - ✓ Empeoramiento de la capacidad de razonamiento.
 - ✓ Mayor distorsión de la percepción de la realidad.
- Tratamiento (Morán, I. et al (2011):
 - No existen antídotos precisos en la mayoría de los casos y el tratamiento debe ser el de soporte de las alteraciones clínicas observadas.
 - Considerar la mezcla de consumo con alcohol.
 - Tomar medidas de soporte vital pertinentes.
 - Tratar el cuadro de agitación psicomotriz con benzodiazepinas.

Capítulo 9

Drogas estimulantes del Sistema Nervioso Central

Las drogas psicoestimulantes, se caracterizan por estimular la conducta de una persona normal, por lo cual, disminuyen el umbral de los sistemas de alerta (Rodríguez, A. 2004).

Los agentes adrenérgicos o estimulantes provocan vasoconstricción (conducente a dificultad de riego e hipertensión) al actuar sobre la musculatura de las paredes de los vasos, mientras que los agentes relajantes dan lugar a vasodilatación (Repetto, M. y Repetto, G. 2009).

Las sustancias estimulantes más estudiadas y de uso frecuente son:

- Cocaína.
- Anfetaminas.
- Cafeína.
- Nuevas Drogas Psicoactivas.



Figura 9.1. Estimulantes. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

– Cocaína:

La planta de coca (*Erythroxylum coca*), se cultiva desde hace más de 4000 años a.C. Algunos países exportan mate de coca (infusión de hojas de coca), por lo que, tradicionalmente las hojas se mastican para producir efectos energizantes y es evidente, por la información de organismos policiales y militares que en Latinoamérica hay países productores de cocaína.

De acuerdo a Naciones Unidas, en su Manual para uso de los Laboratorios Nacionales (2012) Métodos recomendados para la detección de cocaína, esta sustancia, es un estimulante altamente adictivo presente en la naturaleza como un alcaloide de la planta de coca (*Erythroxylum coca* o *Erythroxylum novogranatense*) y debido a su alto potencial para el abuso y la dependencia, la hoja de coca y la cocaína se sometieron a fiscalización internacional, mediante su introducción en la Lista I de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes.



Figura 9.2. Planta de coca. Fuente: Imagen de Wikipedia.

De acuerdo a los Métodos recomendados para la detección de cocaína, Naciones Unidas (2012), la cocaína tiene los siguientes componentes:

- Cocaína: Benzoilmetilecgonina.

Fórmula química:
C₁₇H₂₁NO₄

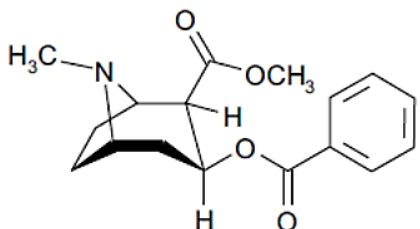


Figura 9.3. Estructura química de la Benzoilmetilecgonina. Fuente: Naciones Unidas.

A continuación, se muestra las pruebas orientativas y confirmatorias que se realizan a la muestra para su identificación:

<i>Solubilidades (1g/ml)</i>	<i>Base</i>	<i>Clorhidrato</i>
Etanol	soluble (1 en 6,5)	soluble (1 en 3,2)
Éter dietílico	soluble (1 en 3,5)	prácticamente insoluble
Cloroformo	soluble (1 en 0,7)	soluble (1 en 12,5)

Datos del infrarrojo (IR)

Picos principales en los números de onda 1710, 1738, 1275, 1110, 712, 1037

Datos del ultravioleta (UV)

Ácido acuoso—233 nm ($A'_{1}=430$), 275 nm

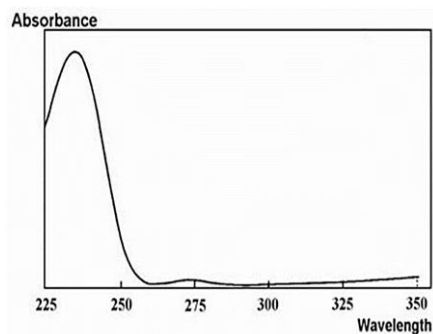


Figura 9.4. Espectro de absorbancia de la cocaína. Fuente: Naciones Unidas.

- Cinamoilcoína.

Fórmula química:
C₁₉H₂₃NO₄

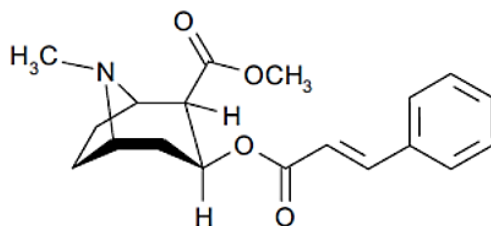


Figura 9.5. Estructura química de la Cinamoilcoína. Fuente: Naciones Unidas.

A continuación, se muestra las pruebas orientativas y confirmatorias que se realizan a la muestra para su identificación:

<i>Solubilidades (1g/ml)</i>	<i>Base</i>	<i>Clorhidrato</i>
Agua	casi insoluble	soluble
Etanol	soluble	soluble
Éter dietílico	soluble	soluble
Cloroformo	soluble	ligeramente soluble

Datos del infrarrojo (IR)

Picos principales en los números de onda 2959, 2856, 2804, 1749, 1699.

- Benzoilecgonina: benzoato de ecgonina.

Fórmula química: C₁₆H₁₉NO₄

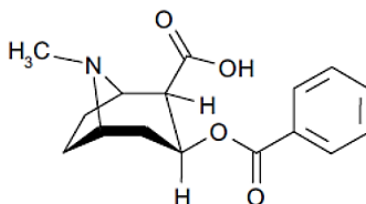


Figura 9.6. Estructura química de la Benzoilecgonina. Fuente: Naciones Unidas.

A continuación, se muestra las pruebas orientativas y confirmatorias que se realizan a la muestra para su identificación:

<i>Solubilidades (1g/ml)</i>	<i>Base</i>	<i>Clorhidrato</i>
Agua (hirviendo)	soluble	soluble
Etanol	soluble	soluble

Datos del infrarrojo (IR)

Picos principales en los números de onda 1275, 1720, 1618, 717, 1116, 1316 cm⁻¹

Datos del ultravioleta (UV)

Ácido acuoso—234 nm (A₁=376), 274 nm

- Metilecgonina: Ester metílico de ecgonina.

Fórmula química: C₁₀H₁₇NO₃

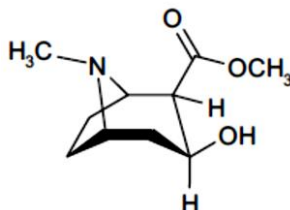


Figura 9.7. Estructura química de la metilecgonina. Fuente: Naciones Unidas.

A continuación, se muestra algunas de las pruebas confirmatorias que se realizan a la muestra para su identificación:

Datos del infrarrojo (IR)

Picos principales en números de onda 3269, 2963, 2132, 1704, 1481, 1428, 1350

Punto de fusión: aceite (base), 215°C (clorhidrato)

- Ecgonina: 3β-hidroxi-1αH,5αH-tropano-2β-ácido carboxílico.

Fórmula química: C₉H₁₅NO₃

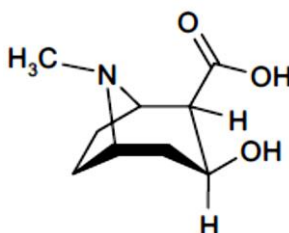


Figura 9.8. Estructura química de la ecgonina. Fuente: Naciones Unidas.

A continuación, se muestra las pruebas orientativas y confirmatorias que se realizan a la muestra para su identificación:

<i>Solubilidades (1g/ml)</i>	<i>Base</i>	<i>Clorhidrato</i>
Agua	soluble	soluble
Etanol	ligeramente soluble	ligeramente soluble
Éter dietílico	algo soluble	
Cloroformo	algo soluble	

Datos del infrarrojo (IR)

Picos principales en los números de onda 1688, 1210, 1200, 1223, 1134, 1179 cm⁻¹ (clorhidrato de ecgonina, disco de KBr).

Datos del ultravioleta (UV)

Etanol—275 nm

- Norcocaína: 1R-(exo,exo)-3-(benzoiloxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-éster metílico del ácido carboxílico.

Fórmula química: C₁₆H₁₉NO₄

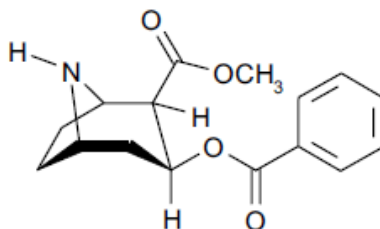


Figura 9.9. Estructura química de la norcocaína. Fuente: Naciones Unidas.

A continuación, se muestra las pruebas orientativas y confirmatorias que se realizan a la muestra para su identificación:

<i>Solubilidades (1g/ml)</i>	<i>Clorhidrato</i>
Agua	soluble
Etanol	ligeramente soluble

Datos del infrarrojo (IR)

Picos principales en los números de onda 3597, 3408, 3152, 2951, 2772, 2744, 2527, 1721, 1440, 1350, 1275, 717 cm⁻¹.

- Formas principales de la cocaína de acuerdo a Naciones Unidas (2012):

Las dos formas químicas principales en que se presenta la cocaína son: Sal y Base.

1. Clorhidrato de cocaína: (Sal) soluble en agua. Generalmente, puede inyectarse o aspirarse. Se presenta en forma de polvo color blanco.



Figura 9.10. Clorhidrato de cocaína. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Suele adulterarse con numerosas sustancias como:

- Azúcar, cafeína, talco, anfetaminas, lidocaína.
 - Fenacetina (muy frecuente en Ecuador).
2. Cocaína base ("crack") muy poco soluble en agua. Lo más frecuente es fumarla. Se presenta en forma compacta o de polvo color crema o beige.
- El Crack puede contener éter, benceno o gasolina que actúan como solventes extractores de la forma alcaloide.
 - La cocaína extraída entonces, se puede calentar hasta conseguir estado gaseoso e inhalarse, el Crack se puede fumar y absorberse por vía pulmonar, lo cual produce un efecto casi inmediato.

Cabe destacar, que la cocaína base es la primera fase que se obtiene en la producción de esta sustancia, y luego de otra de procesamiento se obtiene el clorhidrato de cocaína. Este proceso ilícito, se lleva a cabo en laboratorios clandestinos, bajo un sistema rudimentario de fabricación y se puede resumir en la siguiente imagen:

Cómo se hace la cocaína

Todos los productos químicos utilizados para producir la droga tienen sustitutos que cambian su calidad. La nueva ley controla 60 precursores químicos utilizados para todas las drogas.

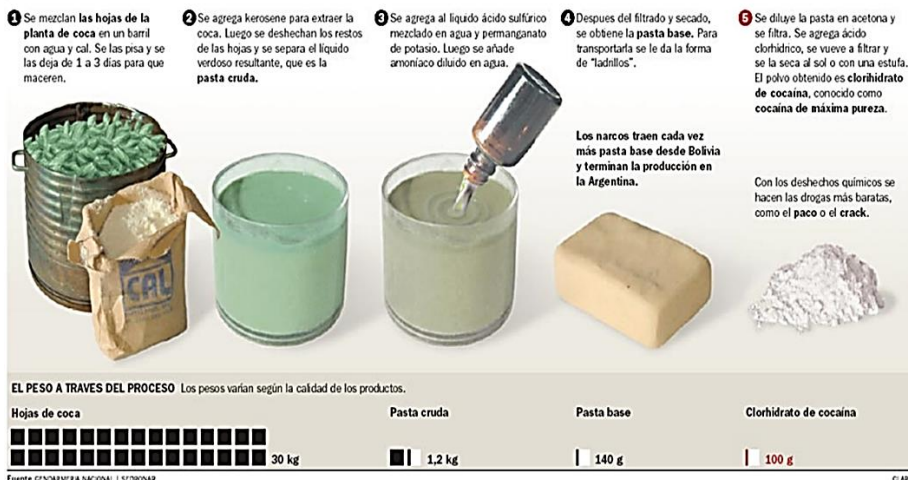


Figura 9.11. Fabricación de cocaína. Fuente: Gendarmería Nacional. Sedronar.

- Dosis de la cocaína (Rodríguez, A. 2004):
 - La dosis letal media, de cocaína es variable por vía oral, las dosis medias con efectos letales, oscila entre 500 y 1000 mg.
 - Existen casos, en los que la muerte ha sobrevenido con solo 20 mg administrándose por vía nasal.
 - Los consumidores crónicos, pueden tolerar hasta 10 g. sin efectos adversos.

En este sentido, es importante destacar que estas cantidades mencionadas anteriormente, son variables dependiendo de la concentración.

En la siguiente figura, puede observarse dos modos operandi muy frecuentes en el tráfico ilícito de cocaína. A la izquierda de la imagen, fundas o pequeñas bolsas plásticas y a la derecha los comúnmente denominados body packer o dediles usados por los llamados narcomulas, ambos casos contentivos en su interior de cocaína.



Figura 9.12. Modus operandi de tráfico ilícito de cocaína. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

- Farmacocinética y Farmacodinámica de la cocaína (Rodríguez, A. 2004):
 - Absorción: se absorbe desde muchos sitios, entre ellos, las mucosas (nariz, pulmón y tracto gastrointestinal).

El inicio de su acción, varía entre pocos segundos y 5 minutos dependiendo de la vía de administración.

Después de una dosis intranasal u oral, el período de semieliminación aparente puede ser de varias horas, dependiendo de una absorción continuada.

- Distribución: se distribuye por todo el organismo.
- Metabolismo: se metaboliza en un 50% a metil-ester-ecgonina (metabolito inactivo) por la acción de las colinesterasas hepática y plasmática.

Pueden obtenerse otros metabolitos:

La cocaína empieza a metabolizarse en el propio plasma, a través de la enzima pseudocolinesterasa a ecgonina-metil-ester (40%), poco activa. La mayor parte de la droga es metabolizada en el hígado, dando lugar a norcocaína (5%) y benzoilcgonina (50%), metabolitos activos que se excretan por la orina.

En caso de ingesta simultánea de cocaína y alcohol etílico, se forma un metabolito (cocaetileno) que es más tóxico para los órganos diana (cerebro y corazón) que la cocaína por sí sola.

En la siguiente imagen se ilustra la formación de estos metabolitos:

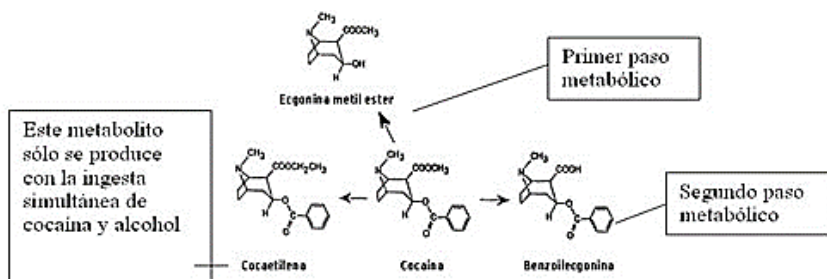


Figura 9.13. Metabolitos de la cocaína. Fuente: Imágen de Wikipedia.

- Eliminación: su período de semieliminación plasmática, después de una dosis I.V. o de fumar es de 60 – 90 min. como promedio.

Después de una dosis intranasal u oral, el período de semieliminación aparente puede ser de varias horas, dependiendo de una absorción continuada.

- Acciones farmacológicas de la cocaína (Naciones Unidas 2012):
 1. Bloqueante de los canales de sodio: que es el mecanismo en el que se ha basado su tradicional uso como anestésico local y que explica también, alguno de sus efectos cardiotóxicos.
 2. Bloquea la recaptación presináptica de serotonina y catecolaminas: dando lugar a un aumento de neurotransmisores en la hendidura sináptica, provocando hiperactividad simpaticomimética, con repercusiones principalmente sobre el sistema nervioso central y el aparato cardiovascular.

- Manifestaciones clínicas de la cocaína (Rodríguez, A. 2004):

A) Cardiovasculares:

- Hipertensión: debido a estimulación simpática y a inhibición de la conductancia de sodio.
- Arritmias: las más frecuentes son las taquicardias sinusale, además de la fibrilación ventricular que probablemente sea la causa de las muertes súbitas.
- Isquemia orgánica: (disminución de flujo sangre) puede verse en el riñón, en el intestino, en el miocardio y en el sistema límbico.
- Miocarditis y estado de choque: son manifestaciones clínicas que se ven en los intoxicados graves.

B) Sistema Nervioso Central:

- Encefalopatía tóxica y coma, el paciente presenta:
 - ✓ Trastornos neuroconductuales.
 - ✓ Agitación.
 - ✓ Disforia (emoción desagradable: tristeza) que puede presagiar la aparición de convulsiones.

C) Pulmonares:

- Neumotórax (acumulación de aire en la cavidad torácica)
- Neumomediastino (el aire se filtra desde cualquier parte del pulmón) en pacientes que fuman cocaína.
- Edema pulmonar (acumulación de líquido), lo que llaman pulmón de Crack.

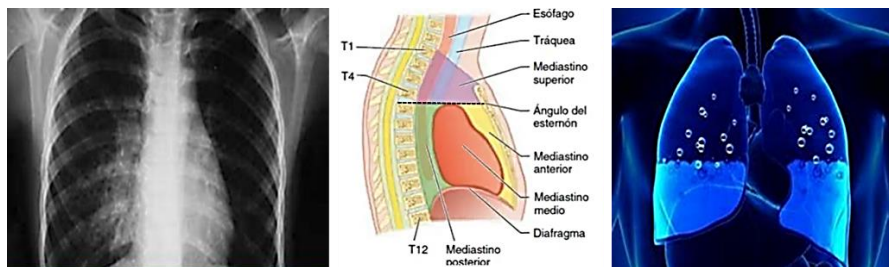


Figura 9.14. Neumotórax, Neuromediastino, Edema Pulmonar. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

Se sospechará, que se trata de un paciente intoxicado por cocaína, cuando aparezcan los siguientes signos clínicos:

- ✓ Midriasis.
- ✓ Taquicardia.
- ✓ Hipertensión.
- ✓ Hipertermia.
- ✓ Sudoración.
- ✓ Agitación
psicomotora.



Figura 9.15. Signos de intoxicación por cocaína. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

- Determinación analítica de la cocaína (Rodríguez, A. 2004):
 - ✓ La dosificación urinaria de cocaína o sus metabolitos, pueden ser útiles para calcular el tiempo de exposición a la droga.
 - ✓ En la saliva, se puede detectar cocaína, a mayores concentraciones que en el suero.
 - ✓ Por la pirólisis del crack, se acumula cocaína en el pelo, pero no sus metabolitos.
 - ✓ Por cromatografía de capa fina, se puede determinar en orina la benzoilecgonina hasta niveles de 2 g/mL.

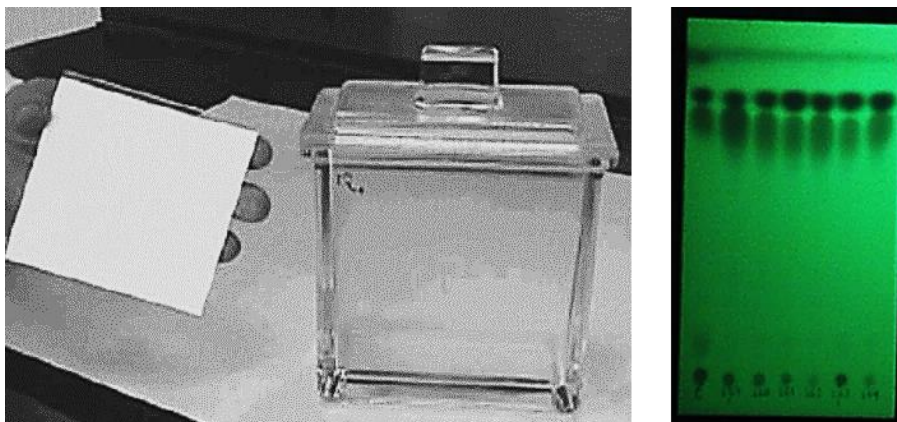


Figura 9.16. Determinación de Cocaína por Cromatografía de Capa Fina. Fuente: El autor (2019)

- ✓ Es más sensible la cromatografía de gases-espectrometría de masas, que puede detectar hasta niveles de 5 mg/mL.

En la siguiente imagen, se puede apreciar el pico de la cocaína, así como de los adulterantes usados con frecuencia para reducir la concentración de la muestra, tales como fenacetina y cafeína:

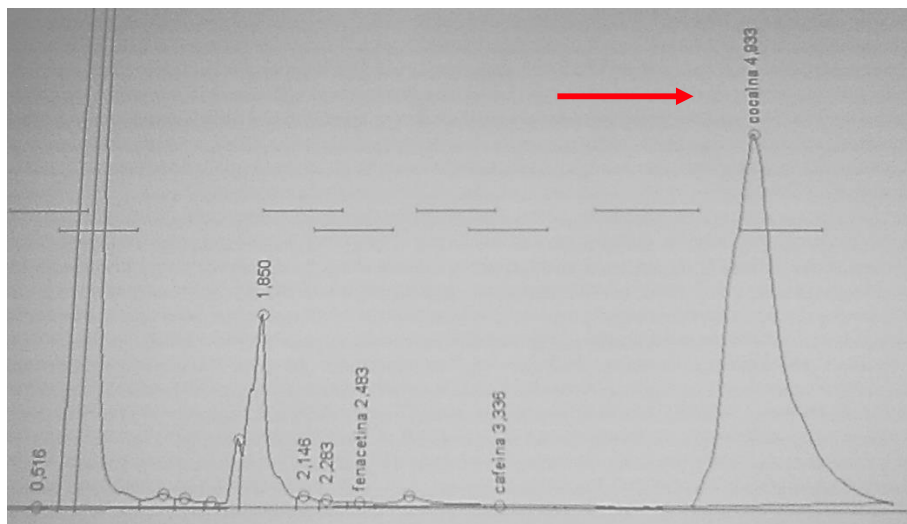


Figura 9.17. Determinación de Cocaína por Cromatografía de Gases. Fuente: El autor (2019)

- Tratamiento de la intoxicación por cocaína (Rodríguez, A. 2004):
 - Reducir la estimulación del SNC, usando: Benzodiazepinas como base del tratamiento hasta 40 mg de diazepam.

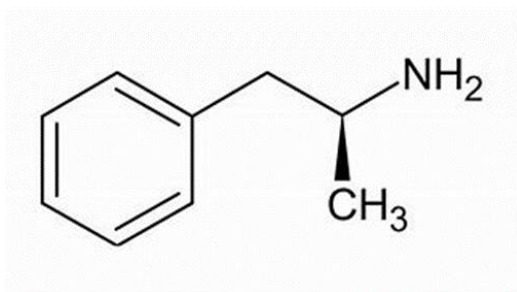
La estrategia, es utilizar las benzodiazepinas hasta normalizar los signos vitales, debido a que la mayoría de los pacientes presentan hipertermia y polipnea (aumento de frecuencia respiratoria).

- La mortalidad, que se debe principalmente a la hipertermia disminuye de manera notable, al utilizar técnica de enfriamiento rápido como: Baños helados.

Los pacientes con hipertermia grave, que superan los 40° requieren ingreso en cuidados intensivos y pueden presentar complicaciones como edema cerebral.

- El resto del tratamiento, será sintomático y nunca se utilizará betabloqueadores ni neurolépticos.
- Anfetaminas:

Su descubrimiento se produce en 1887 y se le debe al químico Lazar Edelanu, quien obtuvo el título de Doctor en Química con la investigación "Sobre derivados de ácidos fenilmetacrílicos y fenilizobutíricos". En esta investigación, descubrió la fenilisopropilamina, conocida en medicina como "benzedrina", con una importante acción estimulante sobre el sistema nervioso.



(Bucarest, 1-9-1961 / 7-4-1941. Rumania)

Figura 9.18. Izq: Fenilisopropilamina; Der: Lazar Edelanu. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

El efecto farmacológico psicoestimulante de la anfetamina, fue descubierto más tarde en la década de 1920.

Años más tarde, Alexander "Sasha" Shulgin, Farmacéutico y químico, se hizo conocido tras la popularización del MDMA a finales de los años 1970 y principios de los años 1980. En 1991 y 1997, él y su esposa Ann Shulgin, escribieron libros sobre los psicotrópicos. Shulgin, descubrió muchas feniletilaminas notables como la familia 2C.



Figura 9.19. 2CB (Venus-Nexus) descubiertos oficialmente en 2015. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

Gran parte de la anfetamina y la metanfetamina ilícitas se obtiene por síntesis en laboratorios clandestinos, aunque cantidades considerables, si bien relativamente menores, proceden de la desviación o el uso inadecuado de materiales de producción legal (Naciones Unidas 1995).

La difusión de la anfetamina y la metanfetamina en distintas partes del mundo varía considerablemente:

- ✓ Anfetamina: predomina en Europa.
- ✓ Metanfetamina: es la droga más corriente en los Estados Unidos, el Japón y Asia sudoriental.

Desde que se publicó el manual, “Métodos recomendados para el ensayo de anfetamina y metanfetamina”, ha aparecido una forma pura de hidrocloreto de metanfetamina que, por sus cristales transparentes en forma de hoja, se denomina “hielo”.



Figura 9.20. Metanfetamina. Fuente: Instituto Nacional sobre el abuso de drogas. (2007) España.

Las anfetaminas son sustancias que se mantienen en una dualidad constante: son fármacos y «drogas», legales e ilegales, antiguas y actuales. Quizás, sean las sustancias de síntesis que han sobrevivido más tiempo en el mercado (son más antiguas que la Aspirina). En la actualidad, la investigación que se realiza sobre las anfetaminas, está impulsada por el abuso que se hace de los derivados de consumo más extendido como el «éxtasis» (Utrilla, P. 2000).

Para Morán, I. et al (2011), las anfetaminas o derivados anfetamínicos, son un grupo de sustancias que se caracterizan fundamentalmente, por producir una estimulación del sistema nervioso central (SNC) y de la actividad simpática del sistema nervioso periférico (SNP).

Estos compuestos, poseen una estructura molecular común de: feniletilamina, que está estrechamente relacionada, con las aminas biogénicas noradrenalina y dopamina, lo que les confiere sus principales propiedades farmacológicas. A continuación, se detalla en la imagen las principales anfetaminas que derivan de la feniletilamina, entre ellos la mescalina, anfetaminas y éxtasis:

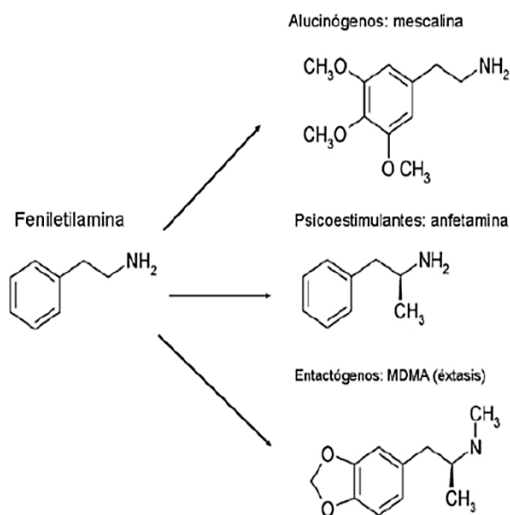


Figura 9.21. Estructura química de la feniletilamina y sus derivados. Fuente: Morán, I. et al (2011). Imágenes de Wikipedia.

- Tipos de Anfetaminas (Rodríguez, A. 2004):

Este grupo farmacológico incluye, las denominadas anfetaminas de síntesis, las cuales son variantes de la molécula de anfetamina que han perdido su indicación terapéutica (MDA) y en otros casos productos sintetizados ilícitamente con el objetivo de burlar las prohibiciones existentes.

Las principales anfetaminas de síntesis son:

- ✓ MDA (droga del amor) - 3,4 metilendioxfanfetamina
- ✓ MDMA (éxtasis) - 3,4 metilendioximetanfetamina
- ✓ MDME (Eva) – 3,4 metilendioxiestanfetamina
- ✓ DOM 4 metil 2,5 dimetoxianfetamina.

- Uso de anfetaminas con otras drogas (Giannuzzi, L. 2018):

Frecuentemente, los barbitúricos son consumidos junto con drogas estimulantes como anfetaminas o cocaína, para contrarrestar efectos. Usualmente se emplean dosis altas de estas sustancias y esta combinación resulta altamente peligrosa, ya que, puede derivar en un aumento del ritmo cardíaco y falla coronaria.

Por otro lado, las benzodiacepinas son utilizadas de forma no terapéutica, en muchos casos de usuarios de anfetaminas y otras drogas estimulantes. En estos casos de administración combinada de estas sustancias, existen mayores riesgos de presentar trastornos mentales, deterioro social y alteraciones de la salud en general.

- Mecanismo de acción de las anfetaminas (Repetto, M. y Repetto, G. 2009):

Las anfetaminas liberan noradrenalina, por lo que actúan como simpaticomiméticos indirectos.

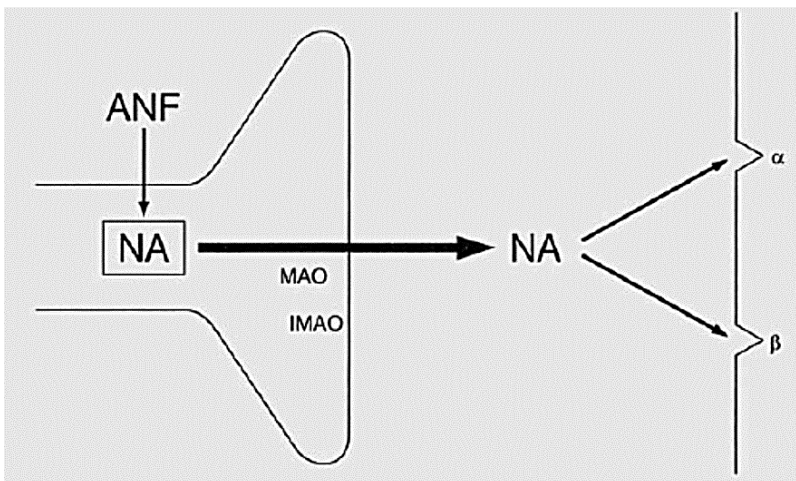


Figura 9.22. Acción de las anfetaminas: liberación de noradrenalina. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

Para Morán, I. et al (2011) el mecanismo de acción de las anfetaminas consiste en facilitar la liberación de neurotransmisor, al invertir el flujo del transportador encargado de la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina, por lo que son simpaticomiméticos indirectos, con acción psicoestimulante y vasoconstrictora.

- Anfetaminas y bloqueo de receptores (Repetto, M. y Repetto, G. 2009):

La estimulación de los receptores alfa excita la musculatura lisa (bronquial, vascular e intestinal), produciendo:

- ✓ Vasoconstricción.
- ✓ Hipertensión.

Estos receptores son bloqueados por:

- ✓ Ergotamina (antimigrañoso).
- ✓ Fentolamina (control de hipertensión – bloqueante alfa).
- ✓ Yohimbina (disfunción eréctil).

En cuanto a los receptores beta, de actividad más compleja, son estimulados por la adrenalina e Isoproterenol (isopropilnoradrenalina), produciendo:

- ✓ Excitación de la musculatura estriada (miocardio).
- ✓ Excitación del metabolismo.
- ✓ Relajación de la musculatura lisa (bronquial, intestinal, pulmonar).

Son bloqueados por:

- ✓ Dicloroisoproterenol (betabloqueante)
- ✓ Propranolol (betabloqueante).

- Vías de administración de las anfetaminas (Morán, I. et al 2011):

Las anfetaminas se utilizan por vía oral, pero las metanfetaminas pueden inyectarse por vía intravenosa y también esnifarse (speed). Una forma de metanfetamina puede fumarse (ice). La efedrina tiene un origen natural (efedra) y puede tomarse en forma de extractos de plantas, por ejemplo, en cápsulas o infusiones, existiendo además especialidades farmacéuticas que la contienen.

La efedrina es una amina simpaticomimética de origen vegetal, principio activo aislado originalmente del belcho o "uva de mar" *Ephedra distachya*; es un agonista adrenérgico (de acción mixta) muy activo sobre los receptores del sistema nervioso simpático, pero relativamente poco potente como estimulante del sistema nervioso central. La molécula de la efedrina, es una feniletilamina natural de origen vegetal y estructuralmente es un análogo sustituido de la anfetamina, por lo que originalmente fue el precursor químico para su síntesis.



Figura 9.23. Efedrina. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

Es un broncodilatador adrenérgico, vasopresor. Estimula los receptores beta-2 adrenérgicos en los pulmones para relajar el músculo liso bronquial; alivia el broncoespasmo, aumenta la capacidad respiratoria, disminuye el volumen residual y reduce la resistencia de las vías aéreas. La efedrina es un polvo cristalino blanco parecido a la cocaína, pero de composición similar a las anfetaminas. Como proviene de una hierba, tiene fama de producto naturista. Además, se ha promovido como la sustancia natural perfecta para bajar de peso porque acelera el metabolismo, aumenta la energía física y quita el hambre.

La efedra (*Ephedra distachya*) es una especie de plantas de la familia de las efedráceas. Las partes aéreas de algunas especies del género *Ephedra* pueden contener alcaloides, tales como la efedrina y la pseudoefedrina, cuya ingestión puede suponer un riesgo para la salud. El extracto de efedra se utiliza en la medicina alternativa para tratar el asma y otras enfermedades respiratorias.



Figura 9.24. *Ephedra distachya*. Efedrina. Extracto de efedrina. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

En el caso de la MDMA se presenta habitualmente en forma de comprimidos (“pastillas”) o en forma de polvo “de cristal” de diversos colores. Se suele consumir en ambientes recreativos relacionados con salir “de fiesta” los fines de semana, asistencia a discotecas o “clubs”, en fiestas multitudinarias o “raves” y sesiones maratónicas de baile con música electrónica.



Figura 9.25. Metilendioxfanfetamina MDMA. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

- Concentración de las anfetaminas (Morán, I. et al 2011):

En las muestras decomisadas de “pastillas”, su calidad y pureza es variable.

En muchos casos:

- Entre un 40-80% contienen MDMA.
- Un 20-40% puede ser MDA y MDE.
- Un 10% otros estimulantes (anfetamina, cafeína).
- Entre el 10-30% no contienen psicoestimulantes.

El contenido medio de MDMA de una pastilla es de 80 mg, con un rango entre 40 y 200 mg.

- Efectos de la ingesta de las anfetaminas (Morán, I. et al 2011):

Los principales efectos subjetivos de las anfetaminas y la MDMA son una sensación de:

- Euforia, bienestar.
- Psicoestimulación.
- Energía, extroversión.
- Locuacidad, hiperactividad.
- Disminución del apetito, de la fatiga y del sueño.

Mientras que la anfetamina mejora levemente el rendimiento psicomotor, la MDMA no provoca este efecto.

Las anfetaminas producen, afecciones en el testículo, disminución de la ovulación y depósitos de melanina. Los alucinógenos del tipo LSD, anfetaminas, etc., pueden originar incoordinación y desencadenar conductas agresivas (Repetto, M. y Repetto, G. 2009). Las anfetaminas producen taquicardia, ya que son simpaticomiméticos, así como los excitantes (café, alcohol, tabaco) y parasimpaticolíticos (intoxicación atropínica). Las anfetaminas y la cocaína, aunque en principio pueden estimular el comportamiento sexual, produciendo incluso erección y múltiples orgasmos espontáneos (en ambos sexos), causan también:

- Dificultades en el clímax y eyaculación.
- Provocan nerviosismo y paranoia.
- Disminución de la capacidad sexual.
- Agotamiento.

Diversos medicamentos estimulan el apetito:

- Sedantes o tranquilizantes y antipsicóticos.
- Antihistamínicos y antiserotoninérgicos.
- Anticonceptivos orales, corticosteroides etc.

Asimismo, numerosos fármacos lo inhiben, bien porque produzcan excitación o porque provoquen náuseas o vómitos, como son:

- Las anfetaminas y sus derivados.

Se han descrito cuadros similares al Síndrome Maligno por Neurolépticos (SMN) con medicamentos no neurolépticos, como anfetaminas. El SMN aparece en individuos, generalmente enfermos psiquiátricos, en tratamiento con neurolépticos (generalmente haloperidol y flufenazina), y otros antipsicóticos más modernos, como clozapina, risperidina, olanzapina, etc. a veces asociados a litio o a anticolinérgicos (Repetto, M. y Repetto, G. 2009).

Todas las anfetaminas incrementan:

- La presión arterial y la frecuencia cardiaca.
- Pueden aumentar la temperatura corporal.
- Aumento del diámetro pupilar.
- Pueden ocasionar visión borrosa y mayor sensibilidad a la luz.

También se puede dar:

- Sequedad de boca, sensación de sed.
- Sudoración, sensación de frío inicial y después calor.
- Temblor y tensión muscular y mandibular (trismo)
- Movimientos masticatorios o rechinar de dientes (bruxismo).
- Toxicocinética de las anfetaminas (Morán, I. et al 2011):
 - Absorción:
 - ✓ Todas las anfetaminas presentan una buena absorción oral y biodisponibilidad.
 - ✓ Las concentraciones máximas se alcanzan entre 1-2 horas tras la administración.
 - Distribución:
 - ✓ Se distribuyen ampliamente en el organismo con volúmenes de distribución muy elevados (5-7 L/kg).
 - ✓ Atraviesan las barreras naturales y alcanzan concentraciones medibles en saliva, sudor y cabello.

- Metabolismo:
 - ✓ Se metabolizan fundamentalmente en el hígado mediante isoenzimas del citocromo P450.
 - ✓ La metanfetamina se transforma en anfetamina (20%) y la MDMA en MDA (5%).

- Eliminación:
 - ✓ Se excretan fundamentalmente por vía renal.
 - ✓ Al tratarse de bases débiles con un pKa de 9, su concentración en orina puede incrementarse, al acidificar el pH urinario.
 - ✓ La semivida de eliminación para:
 - Anfetamina es de 13 horas.
 - Metanfetamina 11 horas.
 - MDMA 9 horas.
 - ✓ Los sueros ácidos (cloruro amónico) pueden servir para aumentar la excreción de: anfetaminas, fenfluramina, quinina, fenciclidina, etc.

- Dosis en la intoxicación por anfetaminas (Morán, I. et al 2011):
 - Para la anfetamina, la dosis habitual es de 5-20 mg y la dosis letal de 750 mg, aunque se han descrito muertes a dosis bajas.
 - Para la MDMA, la dosis habitual por pastilla son 80 mg.
 - Las dosis tóxicas o potencialmente mortales, no están establecidas.
 - Hay descripciones de muertes entre 1 y 15 comprimidos.

- Clínica en la intoxicación por anfetaminas (Morán, I. et al 2011):

En la siguiente figura se detallan los signos y síntomas según sea el caso:

GRAVEDAD	SIGNOS Y SÍNTOMAS
Leve	Nauseas, vómitos, dolor abdominal, midriasis, sudoración profusa, cefalea, enrojecimiento facial o palidez, intranquilidad, irritabilidad, temblor, hiperreflexia, bruxismo, trismus, palpitaciones
Moderado	Rigidez muscular, hiperactividad, agitación, confusión, taquicardia, taquipnea, HTA, deshidratación, leve hipertermia, dolor torácico
Grave	Delirium, hipertermia grave ($>40^{\circ}\text{C}$), HTA o hipotensión arterial, convulsiones, coma, insuficiencia renal asociada a rabdomiolisis, arritmias cardíacas (taquiarritmias), hiponatremia por secreción inadecuada de ADH
Potencialmente mortal	Hipertermia extrema, isquemia/infarto miocárdico, hemorragia subaracnoidea o intracraneal, infarto cerebral, trombosis del seno venoso cerebral, colapso cardiovascular, fibrilación ventricular, hepatitis aguda, CID, síndrome serotoninérgico, síndrome neuroléptico maligno
Síndrome de abstinencia	Letargo, apatía, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, mialgias, dolor abdominal, incremento del apetito
Toxicidad crónica	Psicosis paranoide, miocardiopatía dilatada, vasculitis, posible neurotoxicidad

Figura 9.26. Intoxicación por anfetaminas. Fuente: Morán, I. et al (2011).

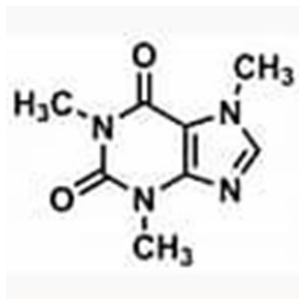
- Tratamiento en la intoxicación por anfetaminas (Morán, I. et al 2011):

La hiperactividad simpaticomimética es el elemento clave en la intoxicación por derivados anfetamínicos, por lo tanto, el tratamiento se basa en frenar esta sobreestimulación. No existe un tratamiento farmacológico específico o antídoto para la intoxicación por uso de anfetaminas o MDMA, por lo que se tratarán de forma sintomática y mediante medidas generales de soporte.

- Si el consumo ha sido reciente dentro de las primeras 2 horas, se puede intentar evitar la absorción mediante la administración de carbón activado (50 g en un adulto).
- El lavado gástrico no es necesario y únicamente tendría un papel, en el caso de una intoxicación potencialmente mortal tras un consumo muy reciente (Ej. tentativa de suicidio).
- En el caso de aparición de síntomas psiquiátricos (agitación, ansiedad, pánico y psicosis) son útiles las benzodiacepinas:
 - ✓ Diazepam oral o sublingual (10-20 mg).
 - ✓ Diazepam intravenoso lento (5-10 mg).
 - ✓ Lorazepam (1-2 mg intravenosos).
 - ✓ Alprazolam sublingual (0,5-1 mg).
 - ✓ Midazolam intramuscular (7,5-10 mg).
- Para las arritmias, se pueden emplear los beta-bloqueantes.
- Para la hipertensión arterial, se puede usar nifedipina o captopril.
- En el edema pulmonar se deben utilizar vasodilatadores y diuréticos.
- El tratamiento de la hipertermia requiere enfriamiento rápido del paciente y control de la agitación.
- La acidificación de la orina incrementaría la eliminación de las anfetaminas.
- El uso de la diuresis ácida forzada está reservada a especialistas, ya que se puede aumentar la precipitación de mioglobina causada por la rabdomiólisis y empeorar el fallo renal.
- La rabdomiólisis y mioglobinuria se trata con hidratación.

- Cafeína

Fue descubierta en 1819 por el químico alemán Friedrich Ferdinand Runge: fue él quien acuñó el término Kaffein, un compuesto químico presente en el café, término que pasaría posteriormente al español como cafeína.



(Hamburgo, 8-2-1794 - Oranienburg, 25-3-1867)

Figura 9.27. Izq: Cafeína; Der: Friedrich Ferdinand Runge. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

- Efectos farmacológicos de la cafeína (Morán, I. et al 2011):
 - Es antiaritmico, que tiene un efecto vasodilatador.
 - La cafeína provoca una estimulación simpaticomimética, vasoconstrictora y estimulante del SNC.
 - Es diurético.

La cafeína (1,3,7-trimetilxantina) y los otros alcaloides metilxantínicos, como la teobromina (3,7- dimetilxantina) y la teofilina (1,3-dimetilxantina), son derivados del grupo de las xantinas, que a su vez se derivan de las purinas, por lo que se relacionan farmacológicamente con los psicoestimulantes (Pardo, R., Álvarez, Y., Barral, D. y Farré, M. 2007).

La cafeína es un sólido cristalino, blanco y de sabor amargo, cuya fórmula molecular es: $C_8H_{10}N_4O_2$ y actúa como una droga psicoactiva, estimulante del

SNC, por su acción antagonista no selectiva de los receptores de adenosina (Morán, I. et al 2011).



Figura 9.28. Izq: Cafeína en polvo; Der: Bebida de Café. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

- Principales fuentes de cafeína (Pardo, R. et al 2007):
 - El café es el producto que contiene la cantidad más alta y variable de cafeína en la dieta (0.8-1.8%).
 - El té es el segundo producto en contenido de cafeína. La concentración oscila entre 20-73 mg /100 ml según el método de elaboración.
 - En el cacao predomina la teobromina (2,5%) y en menor cantidad la cafeína (0,4%). El contenido de cafeína del chocolate oscila entre 5-20 mg/100g y depende del lugar de procedencia del cacao.
 - Las plantas como la guaraná también contienen cafeína (2-4%).
 - Los refrescos con cafeína, incluidos los etiquetados como diet o light, presentan entre 15-35 mg/180 ml de cafeína.
 - Las bebidas energéticas presentan mayor contenido en cafeína que los refrescos.
 - Algunos medicamentos también contienen cafeína, generalmente en combinación con otros principios activos, ya sean los que no requieren prescripción médica (OTC, over the counter) o los de prescripción. Los contenidos oscilan habitualmente entre 15 y 200 mg.

- Mecanismo de acción de la cafeína (Pardo, R. et al 2007):

Las metilxantinas (cafeína, teofilina y teobromina) por su semejanza a las purinas se unen a los receptores A1 y A2a de la adenosina, actuando como antagonistas competitivos (concentraciones de 10-40 micromolar/L).

En el cerebro, los receptores de adenosina inhiben la liberación de numerosos neurotransmisores (GABA, acetilcolina, dopamina, glutamato, noradrenalina y serotonina), la cafeína producirá el efecto contrario.

- Efectos generales de la cafeína (Morán, I. et al 2011):
 - En los pacientes bipolares agrava los síntomas de tipo maniaco.
 - En pacientes con esquizofrenia se ha observado un elevado consumo de cafeína: la toman para mejorar la sensación de fatiga.
 - En relación con la hipertensión arterial, a corto plazo parece aumentar la presión arterial.
 - En voluntarios sanos después de 200 mg de cafeína (aproximadamente dos tazas de café), se ha observado una disminución del flujo sanguíneo miocárdico.
 - En conductores voluntarios jóvenes ($21,3 \pm 1,8$ años) y sanos, 200 mg de cafeína provocaron una mejor conducción nocturna.
 - En relación con el riesgo de hepatopatía, se han realizado estudios de cohorte en pacientes con cirrosis alcohólica y cirrosis no alcohólica y se ha sugerido un efecto "protector".
- Efectos de la cafeína sobre el sistema nervioso central (Pardo, R. et al 2007):
 - Aumenta la alerta. Reduce la sensación de cansancio y fatiga.
 - Aumenta la capacidad de mantener un esfuerzo intelectual.
 - Mantiene el estado de vigilia a pesar de la privación de sueño.

- Efectos de la cafeína sobre el sistema respiratorio (Pardo, R. et al 2007):
 - La metilxantinas estimulan el centro respiratorio y son broncodilatadoras.
 - La teofilina, es la más utilizada clínicamente a pesar de presentar un margen terapéutico estrecho y provocar los efectos adversos más graves.
 - La cafeína, mejora discretamente la función respiratoria, al aumentar la contractilidad del diafragma.
- Efectos de la cafeína sobre el corazón (Pardo, R. et al 2007):
 - La administración de cafeína provoca un aumento de la presión arterial, resultando en un aumento de la frecuencia cardiaca.
 - En cambio, el chocolate a dosis bajas induce la formación de óxido nítrico y disminuye la presión arterial.
 - La teofilina y, en menor grado, las otras metilxantinas estimulan la contractilidad cardiaca.
- Efectos de la cafeína sobre el músculo esquelético (Pardo, R. et al 2007):
 - La cafeína, es la metilxantina más activa para mejorar el rendimiento físico, porque produce vasodilatación a nivel muscular, aumenta la respuesta contráctil al estímulo nervioso y disminuye el cansancio y la fatiga.
- Efectos de la cafeína sobre el músculo esquelético (Pardo, R. et al 2007):
 - La cafeína provoca un aumento dosis-dependiente del colesterol total y de los triglicéridos.
 - La cafeína estimula las contracciones de la vesícula biliar, relaja la musculatura lisa de las vías biliares.
 - La cafeína tiene un efecto diurético con tolerancia a largo plazo.

- Farmacocinética de la cafeína (Pardo, R. et al 2007):
 - La cafeína, se absorbe por el tracto intestinal de forma rápida y completa, presentando una biodisponibilidad del 100%.
 - El tiempo en el que se alcanza la máxima concentración plasmática (T_{máx}) es de 30-45 minutos en ayunas y se prolonga con la ingesta de alimentos.
 - Atraviesa la barrera hematoencefálica y la placentaria, también pasa a la leche materna, saliva, bilis y semen.
 - El isoenzima del citocromo P-450 (CYP) hepático, metaboliza por desmetilación la mayoría de cafeína (95%), transformándola en paraxantina (85%), teobromina (10%) y teofilina (5%).
 - La cafeína aumenta la absorción y biodisponibilidad de paracetamol, ácido acetilsalicílico y ergotamina y por lo tanto su efecto analgésico.
 - La cafeína, produce efectos analgésicos aditivos, cuando se administra con otros analgésicos, especialmente los AINE.
 - La cafeína, puede disminuir el efecto sedante, de dosis bajas de barbitúricos y benzodiazepinas.
- Interacción de la cafeína con otras sustancias (Morán, I. et al 2011):

SUSTANCIA	INTERACCIÓN
Sales de litio	Incrementa la excreción renal de litio y disminuye la litemia.
Fluvoxamina (ISRS)	Incrementa los niveles plasmáticos de cafeína por inhibición del CYP1A2. La semivida de eliminación pasa de 5 a 31h.
Clozapina y otros neurolépticos	Aumenta los niveles plasmáticos de clozapina por disminución del metabolismo a través del CYP1A2. Incrementa la acatisia y el temblor causados por los neurolépticos.
Venlafaxina	Disminución del efecto antinociceptivo.
Ibuprofeno ⁽²⁴⁾	Potenciación del efecto antinociceptivo, en un modelo experimental.
Benzodiazepinas, hipnóticos y sedantes	Neutraliza la sedación y empeora el insomnio.
Fenelzina (IMAO)	Taquicardia, palpitaciones, HTA, insomnio, aumento del riesgo de hemorragia cerebral, agitación, convulsiones. Contraindicado su consumo simultáneo.
Disulfiram	Reduce la depuración de la cafeína en el 24-30%.
Etanol	Aumento del efecto de apoptosis del etanol sobre los astrocitos de la glía.

Figura 9.29. Interacciones con la Cafeína. Fuente: Morán, I. et al (2011).

- Clínica de la intoxicación aguda por bebidas energizantes que contienen cafeína (Morán, I. et al 2011):

Las bebidas energizantes, por sí mismas o sobre todo potenciadas por el etanol o por otras sustancias de abuso como la efedrina, pueden provocar:

- ✓ Cuadros de psicosis aguda o de manía.
 - ✓ Arritmias cardíacas.
 - ✓ Síndrome coronario agudo (obstrucción de arterias).
-
- Tratamiento de la intoxicación aguda por bebidas energizantes que contienen cafeína (Morán, I. et al 2011):
- ✓ Considerar la indicación de carbón activado.
 - ✓ No existe un tratamiento específico para este tipo de sustancias.
 - ✓ En los cuadros de psicosis tóxica por sustancias de abuso, se consideran las benzodiazepinas (diazepam, midazolam).
 - ✓ Haloperidol en algunos casos.
-
- Nuevas sustancias psicoactivas (UNODC 2015):

Comercializadas como 'euforizantes legales', las nuevas sustancias psicoactivas (NSP) están proliferando a un ritmo sin precedentes, representando un riesgo significativo para la salud pública y un desafío a la política de drogas.



Figura 9.30. Fuente: Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el delito (2015).

NSP han sido conocidas en el mercado por términos tales como “euforizantes legales”, “sales de baño” y “productos químicos de investigación”. A fin de promover una terminología clara sobre este asunto, la UNODC utiliza el término “nuevas sustancias psicoactivas (NSP)”, las cuales se definen como “sustancias de abuso, ya sea en forma pura o en preparado.

- Efectos secundarios de las NSP van desde (UNODC 2015):
 - ✓ Convulsiones.
 - ✓ Agitación.
 - ✓ Agresión.
 - ✓ Psicosis aguda.
 - ✓ Potencial desarrollo de dependencia.

Los usuarios de NSP con frecuencia han sido hospitalizados con intoxicaciones graves.



Figura 9.31. Fuente: Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (2015).

Como las NSP, no están controladas por las Convenciones Internacionales para el Control de Drogas, su estatus legal puede diferir ampliamente de un país a otro.

Hasta mediados de 2015, más de 50 países han implementado respuestas legales para el control de NSP, muchos de ellos han utilizado o modificado las leyes existentes y otros han utilizado instrumentos legales innovadores.

La UNODC, bajo el paraguas de su Programa Mundial de Vigilancia de las Drogas Sintéticas: análisis, informes y tendencias (SMART, por su sigla en inglés) y de conformidad con las resoluciones de la Comisión de Estupefacientes, desarrolló el primer sistema de monitoreo internacional sobre las nuevas sustancias psicoactivas (NSP).

El Sistema de Alerta Temprana (EWA, por su sigla en inglés), de UNODC sobre NSP proporciona información básica sobre las NSP para el público en general.



Figura 9.32. Comercialización de NSP. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

Capítulo 10

Tóxicos gaseosos-volátiles

Los riesgos para la salud, de las sustancias utilizadas en el medio laboral, son conocidos desde tiempos remotos. Sin embargo, no fue hasta finales del siglo pasado, que se implantaron los controles ambientales, que persiguen reducir al máximo la exposición e identificar los estadios tempranos de la enfermedad. En el medio industrial, la mayoría de las intoxicaciones ocurren a través de la vía inhalatoria, en particular de disolventes, que son extraordinariamente volátiles. En otras ocasiones, las intoxicaciones se deben a la inhalación de gases o metales que son utilizados, o se desprenden, en las industrias química y textil, y en la manufactura de fertilizantes y plásticos (Rodríguez, A. 2004).

Las intoxicaciones por gases, son las producidas por sustancias que se encuentran en estado gaseoso a temperatura ambiente. Los gases y vapores corrosivos, muy hidrosolubles, inhalados a altas concentraciones, ejercerán su efecto principalmente a lo largo del tracto respiratorio superior, producen:

- ✓ Edema de glotis.
- ✓ Causan rápidamente la muerte sin provocar lesión pulmonar.

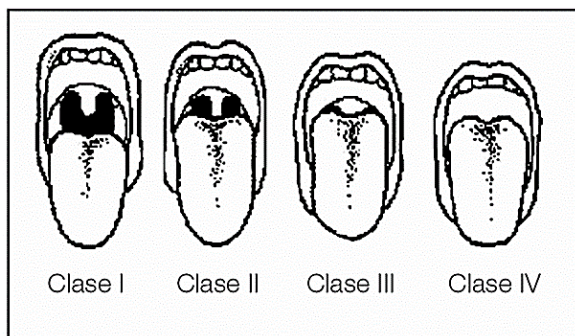


Figura 10.1. Secuencia del edema de glotis. Fuente: Imagen de Wikipedia.

En las intoxicaciones por disolventes, debido a su liposolubilidad tienen, a alta concentración, una rápida acción narcótica por depresión del SNC.

Los gases, se dividen en tres grandes grupos, de acuerdo con los efectos que pueden producir en el hombre:

- Acción irritante intensa.
- Acción irritante moderada.
- Gases sin acción irritante.

En la siguiente figura se muestra las sustancias disolventes y gases consideradas de acuerdo al grado de irritación que pueden causar al organismo:

Disolventes y vapores	Gases
Hidrocarburos alifáticos o lineales Hidrocarburos C1-C4 Hidrocarburos C5-C8 Gasolina y queroseno	Irritantes intensos Sulfuros y sus derivados Anhídrido sulfuroso Flúor y ácido fluorhídrico Cloro Amoníaco Aldehídos
Hidrocarburos halogenados Tetracloruro de carbono Cloruro de metileno Cloroformo	Irritantes leves Vapores nitrosos Arsenamina Bromuro y cloruro de metilo
Hidrocarburos aromáticos o cíclicos Benceno Tolueno	No irritantes Cianuros Monóxido de carbono
Cetonas Acetona	

Figura 10.2. Clasificación de sustancias por su capacidad irritante. Fuente: Rodríguez, A. (2004).

A. **Gases irritantes** (Rodríguez, A. 2004):

La exposición a los gases irritantes y otras sustancias químicas puede ser aguda o crónica.

- **Exposición Aguda:**

Entre los gases irritantes más importantes, a los que los trabajadores pueden verse expuestos en un accidente industrial, se incluyen:

- ✓ Cloro.
- ✓ Fosgeno.
- ✓ Dióxido de sulfuro.
- ✓ Ácido sulfhídrico.
- ✓ Dióxido de nitrógeno.
- ✓ Amoníaco.

- Anatomía patológica y fisiopatología de los gases irritantes:

Las lesiones respiratorias dependen de varios factores, como la solubilidad del gas, en este caso, los gases relativamente insolubles, por ejemplo: el cloro y el amoníaco pueden producir inicialmente irritación de las mucosas de la vía respiratoria alta.

Los gases menos solubles, como el dióxido de nitrógeno, no producen estos signos de alarma en las vías aéreas superiores. En la intoxicación por dióxido de nitrógeno en ocasiones se produce una bronquitis que evoluciona a insuficiencia respiratoria.

- Síntomas y signos de la intoxicación por gases irritantes:
 - ✓ Los gases irritantes más solubles, producen quemaduras graves y otras manifestaciones de irritación ocular, nasal, de la garganta, de la tráquea y de los bronquios principales.
 - ✓ Se produce con frecuencia: tos intensa, hemoptisis, sibilancias, náuseas y disnea, cuya gravedad suele depender de la dosis.
 - ✓ La mayoría de los pacientes se recuperan completamente tras la exposición aguda intensa.
- Tratamiento en la intoxicación por gases irritantes:
 - ✓ La medida de prevención más eficaz, es la manipulación cuidadosa de los gases y las sustancias químicas.
 - ✓ También resulta muy importante, la disponibilidad de una protección respiratoria adecuada (mascarillas antigás con aporte de aire propio) en caso de accidente.
 - ✓ El tratamiento de la exposición aguda e intensa, trata de mantener el intercambio de gases, para garantizar una oxigenación adecuada y la ventilación alveolar.
Puede ser necesaria la ventilación mecánica.
 - ✓ También se necesitan broncodilatadores, sedación leve, líquidos y antibióticos i.v. y oxigenoterapia.

- **Exposición Crónica:**

La exposición continua a gases irritantes o vapores químicos, puede relacionarse con una bronquitis crónica.

La exposición a sustancias químicas carcinogénicas, es otro mecanismo importante de enfermedad. La entrada de estas sustancias, se produce a través del

pulmón y puede originar tumores a este nivel, como en la exposición a bis (clorometil) éter o determinados metales.

Dentro de los gases irritantes, se detallarán los más frecuentes en caso de intoxicaciones:

- Sulfuros.
- Manifestaciones Clínicas:

Tiene una doble acción:

- a) Local, irritante sobre las mucosas, a bajas concentraciones.
- b) Sistémica, ya que, al fijarse al hierro de la citocromoxidasa, bloquea los procesos oxidorreductores y se forma sulfohemoglobina, que se halla incapacitada para el transporte de oxígeno.

En consecuencia, se produce cianosis, depresión del nivel de conciencia, afección ocular y del tracto respiratorio y su inhalación puede generar una parada cardiorrespiratoria en pocos minutos.

- Tratamiento en la intoxicación por sulfuros:
- ✓ Aplicar oxígeno al 100 %
- ✓ Administrar nitrito de amilo como vasodilatador (inhalaado durante 30 seg/min) o nitrito sódico (300 mg. por vía intravenosa en 4 min.)
- ✓ Estos, convierten la hemoglobina y la sulfohemoglobina en metahemoglobina y sulfometahemoglobina, con lo que se atrae el sulfuro de la citocromoxidasa y se reactiva el metabolismo aeróbico.

- Flúor.

- Patogenia: son utilizados en la síntesis orgánica y en la industria del vidrio, del petróleo y en el refinado de metales.

- Manifestaciones Clínicas:

Tienen una acción corrosiva intensa y, aparte del síndrome irritativo, se produce edema pulmonar por dicha acción.

- Diagnóstico:

Efectuar controles seriados de calcio y magnesio en la sangre.

- Tratamiento:

Limpieza con agua de las zonas cutáneas expuestas y a la infiltración con gluconato cálcico de las áreas quemadas.

- Cloro.

- Patogenia:

Es un gas de color amarillento-verdoso, con un olor punzante y más pesado que el aire.



Figura 10.3. Gas cloro. Fuente: Imagen de Wikipedia.

La causa más frecuente, de inhalación de gas cloro en nuestro medio, es la mezcla en el hogar de lejía con amoníaco, que liberan cloramina.

➤ Manifestaciones Clínicas:

Produce rápidamente destrucción de los tejidos orgánicos (piel y mucosas).
Edema pulmonar.

Lagrimo (por queratoconjuntivitis), tos seca, taquipnea, sibilancias, quemazón torácica.

➤ Diagnóstico:

Puede necesitarse: la gasometría arterial y radiografía de tórax.

➤ Tratamiento:

Apartar al paciente de la fuente emisora de gas y/o proceder a la descontaminación de la piel o mucosas.

Broncodilatadores, oxígeno terapia, antitusígenos, etc.

Si hay tos irritativa, usar mascarilla con oxígeno.

Contacto ocular: lavado inmediato con agua corriente.

Contacto cutáneo: lavado inmediato con agua corriente y taquicardia.

○ Amoníaco.

➤ Patogenia:

Es un gas incoloro de olor muy irritante, de uso industrial. También se utiliza como agente refrigerante y fertilizante.

➤ Manifestaciones Clínicas:

Inhalación de amoníaco: produce síntomas irritativos de nariz, ojos (queratoconjuntivitis) y árbol respiratorio.

Inhalación de la mezcla de amoníaco con HCl ó lejía: origina vapores de cloro (cloramina) que son potentes irritantes oculares y respiratorios y pueden llegar a producir un grave broncoespasmo y edema pulmonar.

Contacto ocular: riesgo de queratoconjuntivitis grave.

Contacto cutáneo: riesgo de quemaduras químicas.

➤ Diagnóstico:

La evaluación es clínica, a través de los síntomas y signos que presenta el paciente.

En caso de inhalación con síntomas respiratorios, puede ser necesaria una radiografía de tórax y una gasometría arterial.

➤ Tratamiento:

La terapia inicial consiste en apartar al paciente de la fuente emisora de gas y/o proceder a la descontaminación de la piel o mucosas que hayan estado en contacto con el tóxico.



Figura 10.4. Aislamiento del paciente. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

Además, debe considerarse los siguientes casos:

- ✓ Inhalación de amoníaco: tratamiento sintomático con broncodilatadores, oxígeno terapia, antitusígenos.
- ✓ Inhalación de la mezcla de amoníaco con HCl o lejía:

Si hay síntomas respiratorios (tos irritativa, molestias faríngeas, broncoespasmo) aplicar mascarilla con oxígeno (aunque no esté cianótico), con nebulización bicarbonatada.

No añadir broncodilatadores, aunque el paciente puede recibirlos en forma de inhalación (budesonida, salbutamol o ipratropio).



Figura 10.5. Tratamiento en intoxicación por amoníaco. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

- Aldehídos.
- Patogenia:
Se utilizan como desinfectantes, antisépticos y fumigantes. También se desprenden en incendios, sobre todo de industrias petroquímicas.
- Manifestaciones Clínicas:

Ejercen efectos tóxicos irritantes tanto más intensos:

Cuanto menor es el peso molecular (formaldehído, acetaldehído)

Cuanto mayor es su insaturación (acroleína)

Cuando disponen de algún radical halogenado (cloroacetaldehído).

➤ Tratamiento: Asintomático.

○ Gases lacrimógenos (Combariza, D. 2020):

➤ Composición:

Clorobenzilideno malononitrilo (CS).

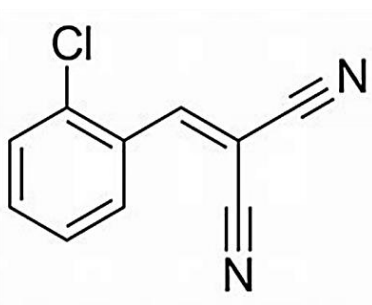


Figura 10.6. Gases lacrimógenos y Fórmula química del CS. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

➤ Efectos instantáneos de la exposición a gases lacrimógenos:

Sensación de dolor o irritación ocular, nasal, bucal, respiratorio y dérmico.

Espasmo de los párpados y sensación de quemadura ocular.

Al inhalarlo se presenta tos, asfixia, salivación y producción de lágrimas.

En la piel puede originar rasquiña, enrojecimiento, ampollas o desencadenar dermatitis alérgica.

B. Gases irritantes leves (Rodríguez, A. 2004):

- Vapores nitrosos.

➤ Patogenia:

Son gases más pesados que el aire, de color marrón-amarillento y pocos solubles en agua.

➤ Manifestaciones Clínicas:

Son gases con una acción irritante moderada, capaces de producir edema pulmonar tras un período de latencia de 24 h.

En casos de exposición crónica a estos gases, existe un riesgo de inactivación de la vitamina B12 que conduce a una anemia megaloblástica.

➤ Tratamiento: Asintomático.

- Bromuro y Cloruro de metilo.

➤ Patogenia:

Son derivados halogenados de los hidrocarburos alifáticos, insolubles en agua y solubles en los lípidos y en la mayoría de los disolventes orgánicos.

Se usan en las industrias de los colorantes y farmacéutica y como agentes de refrigeración.

También se emplean como plaguicidas, para fumigar grandes naves y bodegas de barcos.

➤ Manifestaciones Clínicas:

Al ser muy liposolubles, son tóxicos para el SNC.

Son excitantes y euforizantes y luego, depresores del SNC.

A altas concentraciones producen inestabilidad hemodinámica.

Irritación bronquial tardía y edema pulmonar.

Pueden ocasionar convulsiones e insuficiencia renal.

➤ Tratamiento: Asintomático.

○ Arsenamina.

➤ Patogenia:

Es un gas extraordinariamente tóxico y moderadamente irritante. Se utiliza en la industria de semiconductores.

➤ Manifestaciones Clínicas:

La arsenamina se combina con la hemoglobina. La hemólisis es inmediata.

Se produce también necrosis pulmonar, edema pulmonar y afección de la médula ósea.

La víctima expuesta al tóxico fallece por fracaso multiorgánico.

➤ Diagnóstico:

Se basa en la presencia de hemólisis creciente, con hemoglobinuria e ictericia rubínica.

➤ Tratamiento:

Sintomático, exanguinotransfusiones repetidas en los casos necesarios.

C. **Gases no irritantes** (Rodríguez, A. 2004):

Se caracterizan por sus efectos tóxicos sistémicos, sin lesionar el pulmón ni el tracto respiratorio superior.

Son agentes químicos asfixiantes que producen de forma característica hipoxia tisular, debido a que se combinan con las enzimas celulares y la hemoglobina, limitando de forma directa la disponibilidad de oxígeno por las células.

➤ **Patogenia:**

Los cianuros en estado gaseoso a temperatura ambiente son el ácido cianhídrico (CNH), el cianógeno (CN) y los derivados halogenados (CICN).

Se utilizan en la síntesis química, como fumigantes, limpiadores de metales, en el refinado de minerales y en la producción sintética de caucho.

○ **Cianuros** (Peña, L. y Zuluaga, A. 2012):

➤ **Descripción:**

El cianuro es una sustancia muy tóxica, utilizada en minería para el procesamiento del oro.



Figura 10.7. Cianuro sódico y potásico. Fuente: Imagen de Wikipedia.

➤ Otros Usos:

Utilizado en joyería, en laboratorios químicos, en la elaboración de pesticidas, en la fotografía, en los laboratorios que trabajan con sales de cianuro usándolas en la fabricación de reactivos como lisantes de sangre.

A su vez el cianuro, puede ser una fuente de intoxicación, por el producto de la combustión de diferentes elementos tales como el caucho y el plástico y en los casos de incendios.



Figura 10.8. Equipos y reactivos marca Beckman Coulter. Fuente: Imagen de Wikipedia.

➤ Tratamiento:

1. Retirar a la víctima del sitio de la intoxicación.
2. Administrar oxígeno al 100%
3. Antídoto: se debe administrar en el siguiente orden:
 - ✓ Nitrito de Amilo (perlas): una a tres perlas por vía inhalatoria, mientras se logra canalizar la vena para administrar el nitrito de sodio.
 - ✓ Nitrito de Sodio: solución al 3%; para adultos se administran 10 ml IV de la solución, que equivale a 300mg; niños 0.12 - 0.33 ml/kg de solución al 3%.
 - ✓ Tiosulfato de sodio: Viene en una solución al 25%; se administran 50 ml IV (12.5g) para adultos y en niños 1.65ml/kg (412.5mg/kg) sin exceder 50 ml.
4. Continuar la administración del oxígeno.

5. Administrar líquidos endovenosos en caso de hipotensión y, si no hay respuesta, soporte vasoactivo con norepinefrina o dopamina y traslado a Unidad de Cuidados Intensivos.
 6. Las convulsiones, deben tratarse con benzodiazepinas.
 7. Si la administración fue oral, se puede considerar el uso de carbón activado, siempre y cuando la vía aérea esté protegida
- Monóxido de carbono (Morán, I. et al 2011):

El monóxido de carbono (CO) es la principal causa de mortalidad por intoxicación en numerosos países. Este gas, se origina en la combustión incompleta, por falta de apropiada mezcla con el oxígeno, de compuestos orgánicos sólidos, líquidos o gaseosos (carbones, gasolinas, propano/butano, etc.)

- Absorción: la entrada de monóxido de carbono (CO) en el organismo es por vía inhalatoria.



Figura 10.9. Inhalación de monóxido de carbono. Fuente: Imagen de Wikipedia.

- Mecanismo de acción:

El monóxido de carbono CO, se une al hierro de la sangre y bloquea la capacidad de la hemoglobina para transportar el oxígeno.

- Distribución: una vez inhalado, pasa a la sangre ligado a la hemoglobina, en los lugares de fijación del oxígeno. Transportado así, llega a los tejidos, donde tiene efecto tóxico.

Al ser un gas incoloro, inoloro y no irritante la víctima no lo detecta hasta que ya está causando clínica.

No existe ningún sistema de depuración, para acelerar la eliminación del tóxico una vez ha entrado en el organismo.

- Eliminación: sí existe un antídoto, el oxígeno.
- Clínica:

El efecto directo de la hipoxia causada por la Carboxihemoglobina (COHb) explica la clínica aguda. Esta consta de una serie de manifestaciones inespecíficas sistémicas, del SNC, y del sistema cardiovascular:

Sistema Nervioso Central: cefalea, mareo, temblor, ataxia, disminución del nivel de conciencia hasta el coma, convulsiones, pérdida de fuerza.

Sistema cardiovascular, fundamentalmente por:

- ✓ Isquemia miocárdica (disminución del flujo de sangre)
- ✓ Palpitaciones.
- ✓ Síndrome coronario agudo (obstrucción de arterias)
- ✓ Arritmias.

Afectación sistémica: náuseas, vómitos, astenia (cansancio)

Muerte: por hipoxia en las intoxicaciones letales.

- Tratamiento

El daño oxidativo de las estructuras blanco intracelulares, empeora con la hipoxemia y las alteraciones del flujo cerebral secundarios a la hipoxia.

La administración inicial de oxígeno, disminuye la hipoxia como factor potenciador de lesión y acelera la eliminación de CO.

D. Hidrocarburos (Peña, L. y Zuluaga, A. 2012):

Son productos de uso habitual como combustibles, pinturas, removedores, líquido para encendedor, solventes, lubricantes, pesticidas y pegamentos.



Figura 10.10. Hidrocarburos. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

➤ Clasificación de los hidrocarburos:

- ✓ Alifáticos (estructura de carbono saturada, por ejemplo: keroseno, gasolina y aceite diesel).
- ✓ Aromáticos (contienen al menos un anillo benceno, por ejemplo: benceno, tolueno y xileno).
- ✓ Halogenados (contienen átomos de cloro, bromo o fluor, por ejemplo, tetracloruro de carbono, cloroformo y tricloroetano, ver capítulo anterior).
- ✓ Alcoholes y glicoles.
- ✓ Cetonas y éteres.

➤ Manifestaciones Clínicas:

La intoxicación por vía inhalatoria, corresponde a una encefalopatía aguda debido a la gran liposolubilidad de estos productos.

También, puede haber síntomas provocados por la acción irritante de los vapores, sobre las superficies cutaneomucosas.

En exposiciones crónicas, sobre todo en pintores.

➤ Tratamiento:

Soporte vital y de tipo sintomático.

○ Tetracloruro de Carbono (Rodríguez, A. 2004):

➤ Manifestaciones Clínicas:

Una exposición a concentraciones tóxicas de sus vapores produce irritación ocular, nasal y orofaríngea, así como vértigos, náuseas y vómitos.

Si la exposición es breve, los síntomas desaparecen en pocas horas.

Si la exposición se prolonga, aparecen insuficiencia hepática y renal, estupor, convulsiones, coma, hipotensión e incluso la muerte por depresión respiratoria central.

➤ Tratamiento:

Consiste en medidas inespecíficas de soporte ventilatorio, sin olvidar el tratamiento de las insuficiencias renal y hepática.

La administración intravenosa de N-acetilcisteína puede prevenir las complicaciones hepatorenales, al impedir la formación de metabolitos activos.

○ Cloroformo (Rodríguez, A. 2004):

➤ Manifestaciones Clínicas:

El contacto cutáneo u ocular puede generar cierta irritación y sequedad de la piel.

La inhalación aguda también se manifestará como irritación de la vía aérea.

Puede que solo aparezca un cuadro de cefalea, náuseas y vómitos, ligera causticación de las mucosas, confusión y ebriedad.

Exposiciones importantes pueden producir hipotensión, coma, paro respiratorio y arritmias ventriculares.

➤ Tratamiento:

Lavado gástrico y la administración de carbón activado.

En la contaminación de piel y conjuntiva será imprescindible el lavado abundante con agua o suero salino.

Evitar el empleo de aminas simpaticomiméticas que pueden precipitar arritmias.

Se ha propuesto la utilización de N-acetilcisteína para evitar y /o tratar las lesiones hepáticas o renales.

- Benceno (Rodríguez, A. 2004):

➤ Patogenia

El Benceno, es un excelente disolvente, con elevado poder tóxico, por lo que se ha recomendado su sustitución por otros disolventes.

Es obligatorio cumplir determinados requisitos para su manipulación, y en ciertos grupos de trabajadores se impide su uso.

- Manifestaciones Clínicas:

Los principales efectos tóxicos agudos sobre el SNC incluyen:

- ✓ Exposición aguda o moderada: vértigos, debilidad, euforia, cefaleas, náuseas, vómitos, opresión torácica y ataxia.
- ✓ Exposición intensa: visión borrosa, temblores, taquipnea, arritmias, pérdida de fuerzas y disminución del nivel de conciencia.

- ✓ Exposición crónica: anemia aplásica, asociado también a leucosis linfática y mieloide.

No hay tratamiento específico.

E. Intoxicación por humo de incendios (Morán, I. et al 2011):

El humo de los incendios, es el resultante de los productos de combustión que emanan del fuego.



Figura 10.11. Humo de incendio. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

El humo de un incendio, desde un punto de vista toxicológico, es una mezcla de gases no irritantes, irritantes y asfixiantes simples. Dicho humo, es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los incendios y se ha señalado que el 80% de las muertes en este tipo de eventos, es debida al humo y a las quemaduras en la vía aérea y no a las quemaduras corporales.

- Componentes del humo:
 - ✓ Gases tóxicos no irritantes de la vía aérea. El humo de un incendio siempre tiene monóxido de carbono (CO) y cianuro (CN), en mayor o menor proporción.
 - ✓ Gases tóxicos irritantes de la vía aérea. Aunque es imposible conocer el tipo de gases de un determinado humo, es muy posible que contenga acroleína, formaldehído y otros aldehídos, amoníaco, benceno, óxidos nitrosos, fosgeno...
 - ✓ Gases asfixiantes simples. Puede tener cantidades importantes de CO₂, que desplazan el oxígeno del ambiente.
 - ✓ Partículas. Hollines de carbón.
- Fisiopatología de la inhalación de humo de incendio:

Influyen factores como: la temperatura muy elevada del gas, el ambiente pobre en oxígeno.

Temperatura: El gas que se inhala en un incendio tiene temperaturas elevadas. Dicha situación afectará a la vía aérea provocando inflamación, ulceración o necrosis.

Ausencia de oxígeno: El aire normal tiene un 21% de O₂ aproximadamente, sin embargo, la concentración de éste en el humo de un incendio será muy inferior; bien por consumo del mismo o por haber sido desplazado por el CO₂ u otros gases.

Teóricamente, si las concentraciones de oxígeno están entre:

15-18% el paciente notará disnea de esfuerzo (molestia durante esfuerzo).

10-14% la disnea será de reposo (esfuerzo leve).

6-8% se produce la pérdida de conciencia y la muerte en 6-8 minutos.

- Clínica de la inhalación de humo de incendio:

Durante las primeras 36 horas, los síntomas se deberán a la presencia de CO, CN, gases irritantes y consecuencia del calor en la vía aérea.

Podrá haber:

- ✓ Irritación ocular, rinorrea, tos, dolor de garganta o cuello.
- ✓ Estridor laríngeo, disfagia.
- ✓ Espujo carbonáceo (lesión pulmonar).
- ✓ Disnea, taquicardia, debilidad muscular.
- ✓ Laringoespasmó, broncoespasmó.
- ✓ Disminución nivel conciencia, hipoxemia, cianosis y muerte.

- Valoración del paciente por inhalación de humo de incendio.

Anamnesis:

Será necesario conocer si el fuego se produjo en un espacio cerrado o abierto, el tiempo de exposición del paciente, si estuvo o no inconsciente.

Exploración Física:

- ✓ Se deberá hacer especial hincapié en cara, labios, boca, cuello (incluyendo auscultación para detectar estridor laríngeo).
- ✓ Constatar presencia de quemaduras en orificios nasales, faringe, abrasiones corneales.
- ✓ Encontrar abundante hollín en fosa nasal o boca, sugiere intoxicación grave por humo de incendios.

Exploraciones Complementarias:

- ✓ Analítica general, cooximetría (COHb, MetHb).
- ✓ Gasometría arterial.
- ✓ Lactato en sangre, monitorización pulsoxímetro.
- ✓ ECG, TA.

- ✓ Radiografía de tórax.
- Tratamiento del paciente por inhalación de humo de incendio.
 1. Inicialmente con O₂ humidificado al 100% (en mascarilla con reservorio o intubado según clínica del paciente), recuérdese que mientras no se demuestre lo contrario, todo enfermo que proviene de un incendio ésta intoxicado con CO y CN.



Figura 10.12. Aplicación de oxígeno. Fuente: Imagen de Wikipedia.

2. Hidroxocobalamina (5 o 10 gr i.v) como antídoto específico para el cianuro del humo.

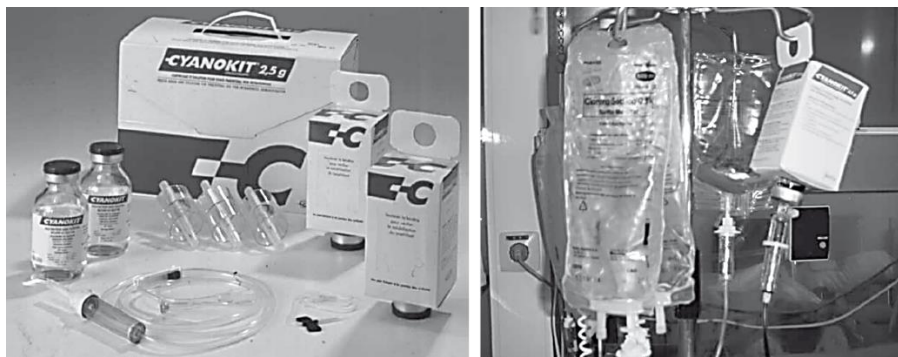


Figura 10.13. Hidroxicobalamina. Fuente: Morán, I. et al (2011).

3. Aspiración frecuente de secreciones bronquiales.
4. Broncodilatadores en caso de broncoespasmo por los gases irritantes.
5. La tos deberá tratarse con antitusígenos.
6. El resto del tratamiento será sintomático.

Capítulo 11

Tóxicos metálicos

Un grupo de expertos, del Registro Internacional de Sustancias Químicas Potencialmente Tóxicas (IRPTC, OMS) destacó en 1983, las seis sustancias más peligrosas por su incidencia en el medio ambiente (Repetto, M. y Repetto, G. 2009).



Figura 11.1. Metales. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Por orden alfabético son:

- ✓ Cadmio.
- ✓ Dióxido de carbono.
- ✓ Mercurio.
- ✓ Óxidos de nitrógeno.
- ✓ Óxidos de azufre.
- ✓ Plomo.

- Toxicocinética de la intoxicación por metales (Repetto, M. y Repetto, G. 2009):
 - Absorción:
 - ✓ Las sustancias liposolubles, se depositan y almacenan en tejido nervioso y depósitos grasos.
 - ✓ Las sustancias coloidales en el sistema reticuloendotelial.
 - ✓ Los metales en los huesos y riñón.

- Acumulación:

Las propiedades físicas, como el coeficiente de partición, o las químicas, como la afinidad, dan lugar a una acumulación selectiva, de los diferentes tóxicos en los distintos órganos.

En este sentido podemos observar:

- ✓ Los productos organoclorados se retienen en tejido nervioso y tejido adiposo.
- ✓ El arsénico en pelos y uñas.
- ✓ El mercurio en el riñón.
- ✓ El plomo y el flúor en los huesos.

Los tejidos con irrigación mínima, de escaso interés en farmacocinética, no pueden despreciarse desde el punto de vista toxicológico, porque actúan como depósito de tóxicos como:

- ✓ Organoclorados (tejido adiposo).
- ✓ Arsénico (uñas, pelo).
- ✓ Paraquat (cartílago).
- ✓ Plomo (huesos).

Intoxicación por metales (Repetto, M. y Repetto, G. 2009):

La presencia en saliva de sales metálicas (Ejemplo: de plomo y mercurio) formadas de la putrefacción de restos alimenticios origina, en personas poco higiénicas, depósitos oscuros en los dientes, conocidos como Ribete de Burton.



Figura 11.2. Ribete de Burton. Fuente: Morán, I. et al (2011).

Sistemas redox	As (III), As (V) Cr (III), Cr (VI) Fe (II), Fe (III) Sb (III), Sb (V) Se (IV), Se (VI)
Compuestos organometálicos	Metil- As, Ge, Hg, Sb, Se, Sn Etil - Hg, Pb Butil- Sn Fenil- Sn Ciclohexil – Sn Octil- Sn
Macromoléculas	Metaloproteínas Metalofármacos

Tomado de A. Sayago et al., 2006.

Figura 11.3. Especies metálicas de interés toxicológico. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

- Intoxicación por Plomo (Morán, I. et al (2011):

El plomo es un elemento químico de la tabla periódica, cuyo símbolo es Pb y su número atómico es 82. Es un metal pesado y tóxico, y la intoxicación por plomo se denomina como saturnismo o lumbosis.

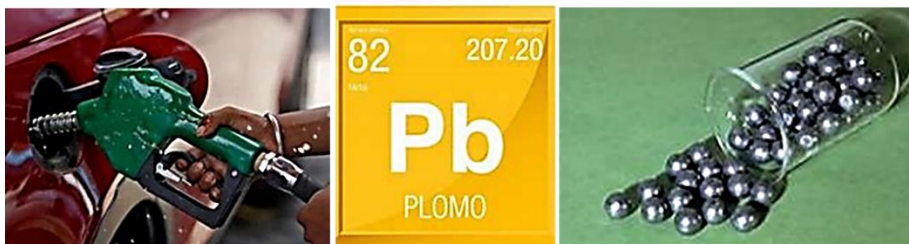


Figura 11.4. Derivados del plomo. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

Las actividades laborales de mayor riesgo de intoxicación por plomo son:

- ✓ Fusión primaria y secundaria del mineral.
- ✓ Fabricación y demolición de baterías de coche.
- ✓ Fabricación de plásticos (estereato de plomo).
- ✓ Pulido y refinado de metales.
- ✓ Desguace de buques.
- ✓ Fabricación y uso de pinturas.
- ✓ Fabricación y/o uso de barnices y esmaltes para cerámicas.

Entre los diferentes riesgos no laborales para la intoxicación por plomo destacan:

- ✓ El cocinar o almacenar alimentos o bebidas en recipientes de cerámica vidriada.
- ✓ Ingesta de bebidas alcohólicas de destilación ilícita en serpentines plomados.

- ✓ Ingesta de vino tratado con arseniato o acetato de plomo como antifementativo.
- ✓ Aguas de consumo que circulan por conducciones plomadas.

Otros riesgos no laborales en la intoxicación por plomo:

- ✓ Retención y reabsorción de proyectiles.



Figura 11.5. Radiografía donde se observa partículas de plomo. Fuente: Morán, I. et al (2011).

- Toxicocinética de la intoxicación por plomo.
 - Las principales vías de entrada del plomo inorgánico en el organismo son:
 - ✓ Respiratoria
 - ✓ Digestiva

Vía respiratoria: se absorbe entre el 30 - 50% del plomo inhalado.

Vía digestiva: se absorbe el 10% (50% en los niños).

- Distribución:

El plomo absorbido, es vehiculizado por la sangre y aproximadamente el 90% se fija en los glóbulos rojos.

El plomo en el organismo sigue un modelo tricompartimental:

1. Sangre (2% del contenido total, con una vida media de unas 5 semanas).
2. Tejidos blandos (8%, con una vida media de unas 6-8 semanas).
3. Huesos (90% del contenido total, con una vida media que oscila entre 10 y 28 años).

- Eliminación:

La vía principal de eliminación es la renal. El plomo que se elimina por la saliva puede llegar a pigmentar el borde marginal de las encías (ribete de Burton).

- Manifestaciones clínicas de la intoxicación por plomo.

Los compuestos inorgánicos de plomo pueden ocasionar alteraciones:

- ✓ Digestivas.
- ✓ Hematológicas.
- ✓ Neurológicas.
- ✓ Renales.
- ✓ Endocrinas.
- ✓ Del sistema reproductor.

➤ Afectación en el tracto gastro intestinal TGI por plomo y metales pesados:

- Coloración de la pared del estómago:
Blanco-grisáceo: mercurio, plomo, ácidos, fenol.
- Congestión e irritación de la mucosa con sufusiones hemorrágicas o sin ellas:
Plomo, mercurio, arsénico.

Se puede manifestar, cuadro abdominal agudo ("cólico seco"), con dolores intensos y difusos, vómitos y constipación.

➤ Afectación en la sangre de la exposición por plomo:

- La anemia causada por el saturnismo es debida a dos mecanismos:
 - ✓ Por inhibición de la síntesis de la hemoglobina (inhibiendo las enzimas deltaaminolevulínico dehidrasa y la ferroquelatasa).
 - ✓ Por aumento de la destrucción de hematíes.
 - ✓ El plomo, inhibe varias enzimas que intervienen en la síntesis del hemo y de la producción de hematíes.

➤ Afectación en el Sistema Nervioso Central de la exposición por plomo:

- Puede afectar al sistema nervioso central en forma de:
- ✓ Cefaleas.
- ✓ Insomnio.
- ✓ Alteraciones del carácter y de la memoria.

También, se ha relacionado la exposición al plomo, con la disminución del rendimiento escolar en los niños.

El plomo puede ocasionar, una polineuropatía de predominio motor, que afecta principalmente a las extremidades superiores.

➤ Afectación en el cerebro por plomo y metales pesados:

Puede existir edema cerebral, que da aspecto brillante y húmedo al órgano.

Son agentes causantes: plomo, arsénico, cianhídrico, éter y disolventes, cocaína, morfina, barbitúricos, monóxido de carbono.

○ Afectación renal de la exposición por plomo:

- La intoxicación crónica puede desencadenar:
- ✓ Nefropatía plúmbica (destrucción de las células tubulares con la aparición posterior de fibrosis).
- ✓ También, se ha relacionado la exposición al plomo con la presencia de hipertensión arterial.

➤ Afectación sobre el sistema reproductor de la exposición por plomo:

- ✓ Impotencia y alteraciones en los espermigramas.
- ✓ Las mujeres expuestas al plomo, presentan una mayor incidencia de esterilidad y abortos espontáneos.

- Consecuencias de la exposición por plomo (Repetto, M. y Repetto, G. 2009):

La intoxicación por plomo, presenta muy diferente cuadro según la forma del agente donde se encuentre:

- ✓ Compuesto inorgánico (sal u óxido): Originan, fundamentalmente, lesión hepática y renal.
- ✓ Compuesto orgánico (tetraetilplomo): Neuropatía y encefalopatía.



Figura 11.6. Tetraetilo de plomo (Gasolina). Fuente: Imagen de Wikipedia

Las formas orgánicas, por su liposolubilidad, afectan el SNC y el SNP. El cerebro inmaduro de los niños es particularmente sensible y la encefalopatía, suele transcurrir con daño cerebral permanente, tras la aparición de edemas, necrosis laminar y desmielinización. Como secuelas pueden quedar deficiencias sensoriales, incluida ceguera y pérdida de audición, y dolores erráticos.

- Diagnóstico de la intoxicación por plomo (Morán, I. et al 2011):

Se utilizan marcadores del efecto toxicológico y los de dosis interna. Los marcadores del efecto tóxico, están basados en el efecto del plomo sobre el metabolismo de las protoporfirinas (ALA-d eritrocitaria, ZPP, ALA-U). La actividad de la ALA-d eritrocitaria, se correlaciona inversamente con las concentraciones de plomo en sangre y empieza a ser significativa, cuando las plumbemias sobrepasan los 25 µg/dl.

El aumento de la protoporfirina libre o la unida al zinc (ZPP), se correlaciona también con el aumento de la plumbemia. El aumento del ácido delta aminolevulínico urinario (ALA-U), es debido a la acción del plomo sobre la síntesis del grupo hemo.

Los marcadores de dosis interna son:

- ✓ La plumbemia.
- ✓ Plomo basal en orina.
- ✓ Plomo en orina tras administrar EDTA monocálcico disódico.

La plumbemia es un marcador de la exposición actual.

Se consideran plumbemias aceptables hasta:

- ✓ 40 µg/dl adultos
- ✓ 10 µg/dl en niños

La determinación de plomo en orina tras la administración de EDTA monocálcico disódico es un buen marcador de la exposición crónica al plomo. Se consideran valores aceptables hasta 600 µg de plomo en orina de 24 horas.

- Tratamiento en la exposición por plomo (Repetto, M. y Repetto, G. 2009):
 - El EDTA-Ca, sal cálcica y disódica del ácido etilendiamino-tetraacético, es un antídoto de gran utilidad en la intoxicación por plomo.
 - ✓ Se administra por vía IV a la dosis de 50 mg/kg/día durante 5 días.
 - ✓ Después 2 días de descanso, puede repetirse la misma dosis si la plumbemia es superior a 60 $\mu\text{g/dL}$.



Figura 11.7. EDTA. Fuente: Imagen de Wikipedia

- La penicilamina (dimetilcisteína), cuya principal aplicación es como quelante del cobre.
- ✓ A dosis de 1 g/día por vía oral es una opción para casos menos graves o para continuar el tratamiento después de la administración del EDTA.
- ✓ La d-penicilamina está contraindicada en los pacientes alérgicos a la penicilina.



Figura 11.8. Penicilamina. Fuente: Imagen de Wikipedia.

- El dimercaprol (BAL), ditiopropanotriol o dimercaptopropanol, se aplicó inicialmente como agente complejante del arsénico, y sigue siendo su mejor antídoto.
- ✓ En intoxicaciones agudas: principalmente en las encefalopatías plúmbicas, se administrará dimercaprol (BAL) antes de iniciar el tratamiento con EDTA, a la dosis de 3 mg/Kg por vía intramuscular.
- ✓ También es muy útil para complejar el mercurio y es insustituible en la encefalopatía saturnina, para extraer del SNC los depósitos de plomo, ya que por su liposolubilidad penetra en el encéfalo, mejor que los quelantes hidrosolubles.

- Alternativas al tratamiento en la exposición por plomo (Morán, I. et al 2011):

Como alternativa al EDTA y a la d-penicilamina, se están utilizando derivados del dimercaprol:

- ✓ El ácido 2,3 dimercaptosuccínico (DMSA)

El DMSA, tiene la ventaja, de que provoca pocos efectos adversos y de que se usa por vía oral a dosis de 10 mg/Kg/dosis repartidos cada 8 horas por 5 días, luego cada 12 horas por 14 días más. Este quelante no redistribuye el plomo a cerebro.

- ✓ El 2,3-dimercapto-1-propanosulfonato (DMPS)

- Intoxicación por Cadmio (Morán, I. et al (2011):

El cadmio es un elemento químico de número atómico 48 situado en el grupo 12 de la tabla periódica de los elementos. Su símbolo es Cd. Es un metal pesado, blando, blanco azulado, relativamente poco abundante. Es uno de los metales más tóxicos.

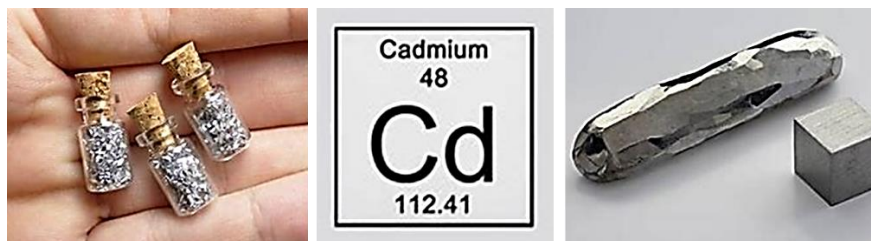


Figura 11.9. Derivados del Cadmio. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

Fuentes contaminantes de cadmio. Los principales usos del cadmio en el medio laboral son:

- ✓ Formar aleaciones con otros metales.
- ✓ Fabricación de acumuladores eléctricos.
- ✓ Pigmentos y como estabilizante en la industria del plástico.

Los alimentos pueden ser una fuente contaminante:

- ✓ En Japón se produjo un brote epidémico de intoxicaciones debido a la contaminación del arroz y del aceite de soja por cadmio.
- Toxicocinética de la intoxicación por cadmio (Morán, I. et al (2011):
 - Absorción: La vía principal es la respiratoria.
 - Distribución: Una vez en sangre, entre el 90 y el 95% se encuentra dentro de los eritrocitos y se fija a la hemoglobina y a la metalotionina, una proteína rica en grupos SH.
 - Metabolismo: La mayor parte se deposita en el hígado y en los riñones.
 - Semivida de Eliminación: muy larga, de unos 15 años.
 - Eliminación: esencialmente por la vía renal, intestinal y por las faneras (uñas y pelos).
- Mecanismo de acción del cadmio (Bolívar, G. 2020):

El cadmio inhibe a los grupos SH (Tioles, sulfidrilos o mercaptanos) que intervienen en la mayoría de procesos enzimáticos de nuestro organismo. El gas de cocina es inodoro, pero gracias a su composición de tioles de bajo peso molecular posee un olor distintivo.

Los grupos tioles están presentes, entre otros compuestos con función biológica, en la cisteína, la coenzima A y el glutatión. Los tres tienen función antioxidante.

Entre los tóxicos más conocidos:

- ✓ Cisteína ($C_3H_7NO_2S$)
 - ✓ Coenzima A ($C_{21}H_{36}N_7O_{16}P_3S$)
 - ✓ Captopril ($C_9H_{15}NO_3S$)
 - ✓ Penicilamina ($C_6H_{11}NO_2S$)
-
- Manifestaciones de la intoxicación aguda por cadmio (Morán, I. et al (2011):

La absorción por vía digestiva ocasiona: Náuseas, vómitos, diarreas y dolores abdominales.

La absorción por vía respiratoria puede producir:

- ✓ Cuadro de hipertermia ("fiebre de los metales").
 - ✓ Neumonitis química.
 - ✓ Edema agudo de pulmón, que puede ser mortal.
-
- Manifestaciones de la intoxicación crónica por cadmio (Morán, I. et al (2011):

Se manifiesta por afectación respiratoria, renal, trastornos óseos e hipertensión.

Alteraciones respiratorias en forma de:

- ✓ Rinitis.
- ✓ Anosmia.
- ✓ Bronquitis.
- ✓ Enfisema.

La aparición de proteinuria, está generalmente asociada a cadmiurias que sobrepasan los 10 $\mu\text{g/g}$ de creatinina.

- Diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por cadmio (Morán, I. et al (2011):

Las concentraciones máximas permisibles de cadmio son de:

- ✓ 5 $\mu\text{g/l}$ en sangre
- ✓ 5 $\mu\text{g/g}$ de creatinina en orina.

Las concentraciones de albumina en orina, deben de ser inferiores a 20 mg/l. No está demostrada la eficacia del tratamiento quelante.

- Intoxicación por arsénico (Morán, I. et al (2011):

El arsénico es un elemento químico de la tabla periódica que pertenece al grupo de los metaloides, también llamados semimetales; se puede encontrar de diversas formas, aunque, raramente, se encuentra en estado sólido. Su símbolo es As.

El oropimente As_2S_3 y Rejalgar As_4S_4 un Sulfuro de Arsénico natural, eran llamados los caballeros.

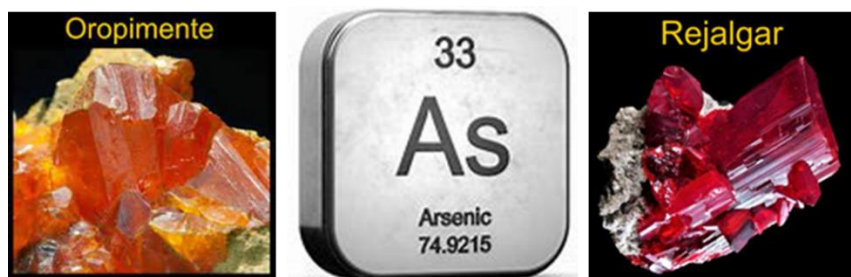


Figura 11.10. Derivados del Arsénico. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

Fuentes contaminantes de arsénico. El arsénico está presente en el aire, en el agua y en diversos alimentos.

Como fuentes contaminantes de origen laboral se encuentran:

- ✓ Colorantes (vidrio y cerámica).
- ✓ Metalurgia (aleación con otros metales).
- ✓ Fabricación de insecticidas, herbicidas y fungicidas.

Es posible también, el arsenicismo endémico de origen hídrico, debido al alto contenido de arsénico en el agua de consumo de diversas zonas en el mundo.

- Toxicocinética de la intoxicación por arsénico (Morán, I. et al (2011):
 - Absorción: vía digestiva, respiratoria y cutánea.
 - Distribución: En todo el organismo.
 - Metabolismo: se fija preferentemente en el hígado, riñones, tracto digestivo, hueso, piel y faneras (uñas y pelos).
 - Vida Media: 10 horas.
 - Eliminación: La vía principal de eliminación es la urinaria.
- Mecanismo de acción del arsénico (Morán, I. et al (2011):

El Arsénico Inhibe el dihidrolipoato, un cofactor necesario de la piruvato deshidrogenasa, cuya función es realizar la descarboxilación oxidativa del piruvato (etapa previa al C. Krebs).

Esta inhibición bloquea el ciclo de Krebs interrumpiendo la fosforilación oxidativa (formación de ATP, cuya función es producir energía y transporte de proteínas dentro y fuera de la célula).

- Manifestaciones de la intoxicación aguda por arsénico (Morán, I. et al (2011):

La intoxicación aguda por vía digestiva se manifiesta con:

- ✓ Dolores abdominales y vómitos.
- ✓ Diarreas profusas y deshidratación.

En intoxicaciones graves se pueden presentar:

- ✓ Rabdomiolísis.
- ✓ Fracaso renal agudo.
- ✓ Cuadro de shock secundario a la vasodilatación y a depresión miocárdica.

Alteraciones del sistema nervioso central en forma de:

- ✓ Letargia.
- ✓ Delirio.
- ✓ Convulsiones.
- ✓ Coma.

- Manifestaciones de la intoxicación crónica por arsénico (Morán, I. et al (2011):

Son multisistémicas. Incluyen:

- ✓ Eritema.
- ✓ Pápulas.
- ✓ Vesículas.
- ✓ Úlceras.
- ✓ Hiperqueratosis palmo-plantar.
- ✓ Verrugas.
- ✓ Hiperpigmentación (melanodermia arsenical).

Incluyen también:

Estrías blancas en las uñas (denominadas líneas de Mees)



Figura 11.11. Líneas de Mees en intoxicación por arsénico. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

- Diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por arsénico (Morán, I. et al (2011):
 - ✓ Concentraciones de arsénico en orina inferiores a $10 \mu\text{g/l}$, son considerados como normales.
 - ✓ Cuando sobrepasan los $100 \mu\text{g/l}$, se debe investigar la procedencia de dicho arsénico y superiores a $200 \mu\text{g/l}$ deben considerarse como valores tóxicos.
 - ✓ El valor límite biológico en orina, es de $50 \mu\text{g/g}$ creatinina.
 - ✓ Concentraciones de arsénico en el cabello inferiores a 1 mg/kg , se consideran dentro de los límites aceptables y las superiores a 5 mg/kg como tóxicas.
- En las intoxicaciones agudas por vía oral, se practicará inmediatamente un lavado gástrico y se corregirán los trastornos electrolíticos. Además, se usará como antídoto:
 - ✓ Dimercaprol por vía intramuscular (inicialmente 3 mg/kg/4 horas).



Figura 11.12. Antídoto en la intoxicación por arsénico BAL. Fuente: Imagen de Wikipedia.

- En las intoxicaciones crónicas se aconseja la administración de:
- ✓ Ácido dimercaptosuccínico (30 mg/kg/día).
- ✓ Dpenicilamina (1 g/día), ambos por vía oral.

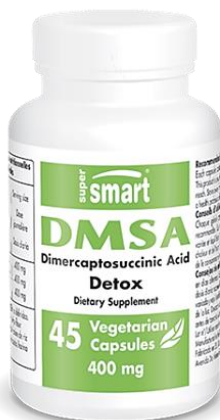


Figura 11.13. Antídotos en la intoxicación por arsénico. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

Capítulo 12

Plaguicidas

Toxicidad de los plaguicidas más comercializados mundialmente:

		Toxicidad		
Insecticidas		Muy alta	Moderada	Baja
Organofosforados	Carbofenotión	Acetato	Malathión	
	Clofervinfos	Clorpirifos	Fenitrotión	
	Fonofos	Diclorvos	Temefos	
	Forato	Diazinon		
	Fosfamidón	Dicrotofos		
	Metil-parathión	Dimetoato		
	Mervinfos	Etion		
	Mercabam	Fention		
	Metamidofos	Monocrotofos		
	Ometoato	Merfos		
	Parathión	Metidation		
	Disulfotón	Triclorfon		
	Sulfotep	Proposur	Carbaril	
	Carbofurano	Bendiocarb		
Carbamatos	Metomilo	Metiocarb		
	Oxamilo	Promecarb		
	Aldicarb			
	Endosulfan			
Organoclorados		Dienclo	Clorobencilato	
		Hexaclorobenceno	Metoxicloro	
		Lindano	Dicofol	
Piretroides			Aletrina	
			Cipermetrin	
			Ciflutrin	
			Aletrina	
			Deltametrin	
			Fenvalerato	
			Permetrin	
			Pinamín	
			Piretro	
			Aletrina	
			Lambda-cihalotrin	

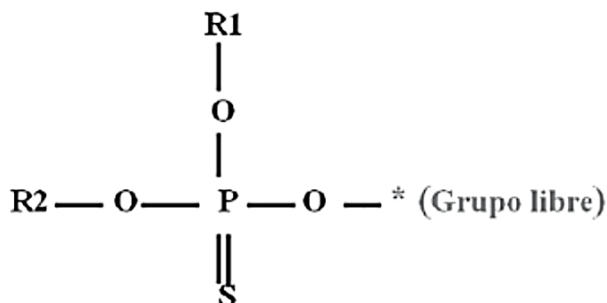
Figura 12.1. Plaguicidas. Fuente: Rodríguez, A. (2004)

En este capítulo, se detallarán los plaguicidas que reportan un elevado número de intoxicaciones y son los siguientes:

- Organofosforados.
- Carbamatos.
- Organoclorados.

1. Intoxicaciones por Insecticidas Organofosforados:

Los insecticidas organofosforados (OF) se absorben fácilmente por inhalación, ingestión y transdérmica. La capacidad de penetración dérmica es directamente proporcional a su toxicidad (Morán, I. et al (2011).



R1 y R2 son grupos variables compuestos por grupos metilo(CH₃) o etilo(CCH₃CH₂)

*** Grupo libre** generalmente es una oxima o un grupo aromático

Figura 12.2. Estructura química de los organofosforados. Fuente: (Morán, I. et al (2011).

Entre algunos de los insecticidas organofosforados más comercializados tenemos:

Dinar 25% CE

- Dinar® 25 Insecticida organofosforado a base de diazinon (Dimpilato) en concentrado emulsionable.
- Con efecto de choque larvicida y adulticida, de poca movilidad para control de arañas, gorgojos, hormigas, moscas, pescaditos de plata, pulgas.
- Fórmula química: $C_{12}H_{21}N_2O_3PS$



Figura 12.3. Dinar 25 (Diazinon). Fuente: Ficha técnica del producto.

Hormix SB

- Es un cebo hormiguicida peletizado formulado a base de Fipronil específico para el control de la hormiga de los géneros Atta y Acromyrmex en la agricultura.
- Fórmula molecular $C_{12}H_4Cl_2F_6N_4OS$



Figura 12.4. Hormix SB (Fipronil). Fuente: Ficha técnica del producto.

- Mecanismo de acción de los insecticidas organofosforados IOF (Morán, I. et al (2011):

Los IOF inactivan la acetilcolinesterasa (ACE). La acetilcolinesterasa es una enzima situada en las hendiduras sinápticas y allí va a hidrolizar a la acetilcolina, después de que ésta haya realizado su función mediante la unión a sus receptores, permitiendo así que se realicen las sinapsis y por ende se transmitan los impulsos nerviosos.

La acetilcolina ACh es un neurotransmisor cuya función principal es el control de los músculos (contracción). Los IOF originan una unión muy estable con la ACE, lo que la hace irreversible.

La enzima colinesterasa, constituye el biomarcador de elección, para el monitoreo biológico de la población laboral expuesta a plaguicidas organofosforados y carbamatos, los cuales afectan a la salud, por la combinación con la enzima en las terminaciones nerviosas del cerebro y el sistema nervioso, impidiendo la transmisión de impulsos nerviosos, provocando una intoxicación.

El inhibidor de la acetilcolinesterasa, inhibidor de la colinesterasa, anticolinesterasa o anticolinesterásico, es un compuesto químico farmacológico, que inhibe la enzima colinesterasa impidiendo que se destruya la acetilcolina liberada, produciendo como consecuencia un aumento en la concentración y en la duración de los efectos del neurotransmisor.

Normalmente, la acetilcolina se elimina rápidamente una vez realizada su función. Esto lo realiza la enzima acetilcolinesterasa que transforma la acetilcolina en colina y acetato.

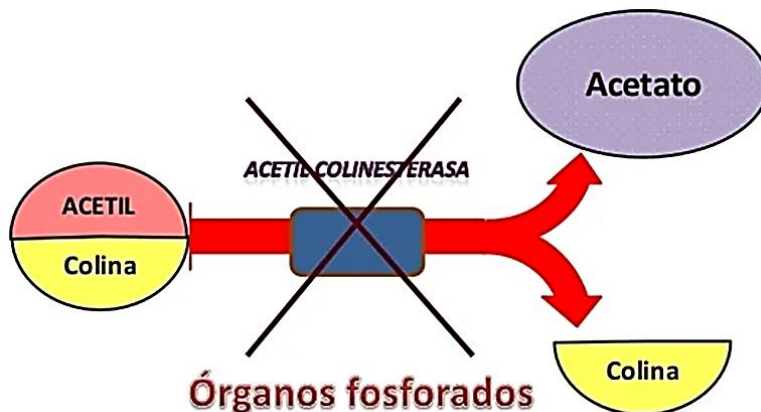


Figura 12.5. Inhibición de la acetilcolinesterasa. Fuente: Imagen de Wikipedia.

La inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, provoca efectos devastadores en los agentes nerviosos, con el resultado de una estimulación continua de los músculos, glándulas y el sistema nervioso central.

- Diagnóstico en las intoxicaciones por IOF (Morán, I. et al (2011):

Los síntomas aparecen en minutos-horas tras la exposición, dependen de la dosis y la vía de absorción. En este orden: inhalatoria, digestiva y dérmica.

Los síntomas críticos del tratamiento son los respiratorios. La parada respiratoria puede aparecer de forma súbita por depresión del SNC. Por otra parte, se puede observar:

- ✓ Convulsiones (Actividad anormal en el cerebro).
- ✓ Fasciculaciones (Contracciones musculares involuntarias).
- ✓ Broncorrea (Afectación de los bronquios por secreción).
- ✓ Broncoespasmo severo (estrechamiento de la luz bronquial).

Además de la clínica anteriormente mencionada, se puede encontrar:

- Neuropatía retardada por organofosforados: consiste en daño axonal de los nervios periféricos y centrales.
- Síndrome Intermedio: se caracteriza por parálisis respiratoria aguda y debilidad muscular de cintura escapular, pelviana, cara y cuello.
- Parkinson: en lo que se refiere, a la asociación entre enfermedad de Parkinson y pesticidas; la evidencia actual, es suficiente para concluir que existe asociación.
- Tratamiento en intoxicaciones por IOF (Morán, I. et al (2011):
 - ✓ Se debe evitar el contacto directo con ropas contaminadas, así como con el vómito.
 - ✓ Están indicados los guantes de goma para el lavado del pesticida de la piel y del cabello.
 - ✓ Se mantendrá la vía aérea permeable y optimizará la oxigenación.
 - ✓ La descontaminación dérmica debe ser precoz (piel, cuero cabelludo, pliegues, zona ungueal y ojos), despojando de ropa al paciente y procediendo a lavado con solución al 0,5% de hipoclorito sódico.
 - ✓ La descontaminación gastrointestinal, mediante colocación de sonda nasogástrica.
 - ✓ Uso de carbón activado.
 - ✓ En caso de intolerancia al carbón activado, se puede utilizar polietilenglicol.
 - ✓ La OMS recomienda la administración de pralidoxima en bolos intravenosos de 1 a 2 g en adultos (25-50 mg/kg en niños).

Pralidoxima:

Pertenece a los compuestos llamados oximas.

- ✓ Se usa para tratar el envenenamiento por organofosforados.
- ✓ La pralidoxima, actúa reactivando la colinesterasa inactivada por OF, mediante la eliminación del grupo fosfato de la enzima.
- ✓ Dosis inicial: 1-2 mg disueltos en suero salino, dentro de las primeras 24-48 horas del accidente.

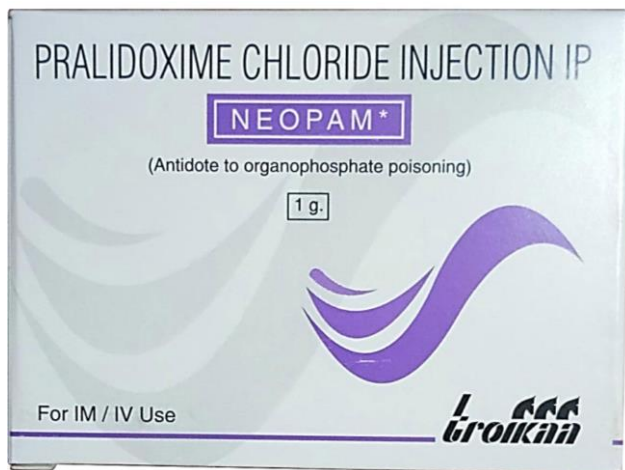


Figura 12.6. Pralidoxima. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Atropina: Para frenar las manifestaciones muscarínicas.

Three glass ampoules of Atropina Braun. The first two are labeled "Atropina Braun 1 mg" and "Atropina Braun 0,5 mg" respectively, both for "Via Parenteral 1 ml". The third is labeled "Atropina Braun 1 mg/ml" and "Via Parenteral 1 ml". All are from B. Braun.	✓ Se debe comenzar, como todo medicamento, con una dosis de prueba de atropina: 1- 2 mg por vía IV, la cual debe repetirse a los 5 minutos (ó 2-3 minutos según la gravedad).
---	--

Figura 12.7. Atropina. Fuente: Imagen de Wikipedia.

Si tras la dosis inicial se desarrolla midriasis, íleo, fiebre y rubicundez significa que la intoxicación es leve. Si, por el contrario, no aparecen signos de atropinización, puede elevarse la dosis a 2-4 mg cada 10-15 minutos, en caso de no poder usar la vía IV, se puede utilizar la vía IM.

2. Intoxicaciones por Carbamatos:

Comparten con los organofosforados (OF), la capacidad de inhibir las enzimas colinesterásicas y, por lo tanto, comparten una sintomatología similar. Su afinidad por la Acetilcolinesterasa (ACE) es menor y son más fáciles de tratar. Las principales diferencias en la clínica, consisten en la menor frecuencia de presentación de bradicardia y convulsiones. La depresión respiratoria, combinada con edema pulmonar son las causas más frecuentes de fallecimiento (Morán, I. et al (2011).

Entre algunos de los insecticidas carbamatos más comercializados tenemos:

Furadan

▪ Composición: Carbofuran ▪ Concentración: 5 g/Kg ▪ Formulación: Granulado ▪ Grupo Químico: Carbamatos ▪ Clase de Uso: Insecticida-Nematicida ▪ Fórmula Empírica: $C_{12}H_{15}NO_3$ ▪ Peso Molecular (gmol): 221.26	
---	--

Figura 12.8. Furadan (Carbofuran). Fuente: Ficha técnica del producto.

Lannate 40 SP

- Composición: Methomyl: S-metil-N-(metilcarbamoiloxi)-tioacetamida. - Concentración: 400 g/kg - Formulación: polvo soluble - Grupo químico: carbamatos - Clase de uso: Insecticida	
---	---

Figura 12.9. Lannate 40 SP. Fuente: Ficha técnica del producto.

Temik

- Composición: Aldicarb - Concentración: No menos de 15 % - Formulación: Granulado - Grupo Químico: Carbamatos - Clase de Uso: insecticida, acaricida, nematicida - Fórmula Empírica : $C_7 H_{14} N_2 O_2 S$	
---	--

Figura 12.10. Temik (Aldicarb). Fuente: Ficha técnica del producto.

- Clasificación de insecticidas carbamatos (Morán, I. et al (2011):
- ✓ Tienen una estructura química basada en el ácido carbámico, con una serie de radicales que le dan la acción anticolinesterásica.

- ✓ Fórmula estructural: NH_2COOH
- ✓ Los ácidos carbámicos son derivados de aminas:
- ✓ $\text{R}_2\text{NH} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{R}_2\text{NCO}_2\text{H}$
- ✓ También llamado: ácido aminofórmico o ácido aminocarboxílico.
- ✓ Se puede obtener mediante la reacción de amoníaco NH_3 y dióxido de carbono CO_2 .

En el caso de añadir, un radical bencénico al éter de oxígeno o bien un hidrógeno o un radical metilo, al átomo de nitrógeno, dan lugar a los metil y dimetilcarbamatos. Los ditiocarbamatos, tienen actividad antifúngica y herbicida, con poco efecto anticolinesterásico.

El ácido carbámico, es formalmente el compuesto original de varias familias:



Figura 12.11. Familias del ácido carbámico. Fuente: Morán, I. et al (2011).

- Vías de intoxicación por insecticidas carbamatos (Morán, I. et al (2011):

Inhalatoria y digestiva, siendo rara la dérmica. Los síntomas iniciales de toxicidad grave son:

- ✓ Depresión del SNC. (Manifestado a través de coma).
- ✓ Convulsiones.
- ✓ Hipotonía y efectos nicotínicos (hipertensión).
- ✓ Depresión cardiorrespiratoria.

- Signos de gravedad en intoxicación por insecticidas carbamatos (Morán, I. et al (2011):
 - ✓ Disnea.
 - ✓ Broncoespasmos.
 - ✓ Broncorrea con eventual edema pulmonar.

- Clínica de intoxicaciones por insecticidas carbamatos (Morán, I. et al (2011):
 - ✓ No existen diferencias importantes, con respecto a la sintomatología de las intoxicaciones por OF.
 - ✓ Al ser reversible, la unión a la enzima colinesterasa es más débil, por lo tanto, la duración de las manifestaciones es mucho menor.
 - ✓ Las intoxicaciones por ditiocarbamatos pueden ser graves, sobre todo si se asocian a consumo de alcohol.
 - ✓ Pueden inhibir la dopamina.

Por acción directa del tóxico:

- ✓ Afectación del sistema nervioso central y periférico.
- ✓ Fracaso renal agudo.
- ✓ La evolución suele ser favorable en la mayoría de los casos, debido a la corta duración del efecto tóxico.

- Diagnóstico de intoxicaciones por insecticidas carbamatos (Morán, I. et al (2011):

El tratamiento debe comenzarse inmediatamente, frente a la sospecha clínica sin esperar a la confirmación por el laboratorio. En estos casos, salvo que la muestra de

sangre se realice de forma muy precoz y la ingesta haya sido importante, los niveles de colinesterasa plasmática y eritrocitaria, pueden no encontrarse alterados.

- Tratamiento de intoxicaciones por insecticidas carbamatos (Morán, I. et al (2011):

Incluye:

- ✓ Monitorización de signos vitales.
- ✓ Mantenimiento de vía aérea permeable, con intubación y ventilación mecánica si es preciso.
- ✓ Lavado gástrico o administración de jarabe de ipecacuana, para retirar el tóxico del tubo digestivo si hubo ingesta.



Figura 12.12. Tratamiento en intoxicación por carbamatos. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

- Si el contacto con el tóxico fue a través de la piel:
- ✓ Retirar toda la ropa y lavar al paciente con agua y jabón de cabeza a pies, durante al menos diez minutos.
- Atropina: es la droga de elección en estas intoxicaciones.
- ✓ Adultos: dosis es de 0,4 a 2,0 mg i.v. repetidos cada 15-30 min.
- ✓ Niños: es de 0,05 mg/kg inicialmente.

- En pacientes críticos:
 - ✓ Aplicar oxígeno, además de atropina.
 - No se debe usar morfina, fenotiacinas o clordacepóxido por riesgo de depresión respiratoria.
 - Los pacientes críticos que han sufrido una parada cardíaca, edema pulmonar, requieren manejo en UCI.
 - Las oximas no están indicadas en estas intoxicaciones, porque la unión carbamil-colinesterasa es reversible, regenerándose la enzima espontáneamente.
3. Intoxicaciones por insecticidas organoclorados IOC (Morán, I. et al (2011):

La liposolubilidad, es una de las características más importantes de estos productos; que, ingeridos, inhalados o por dermis, pueden acumularse en grandes cantidades en el tejido graso. Son estimulantes del SNC. Su poder como insecticida, fue conocido y empleado durante la segunda guerra mundial. El representante más importante es el diclorodifeniltricloroetano (DDT) usado contra la malaria.

En 1.948 se descubrió que el DDT se acumulaba indefinidamente en tejidos humanos. Posteriormente, se comprobó que esto también sucedía con otros insecticidas como hexaclorobenceno, diclorodifenildietano, heptaclor, aldrín y dieldrín. En 1.972 fue prohibido el DDT en Estados Unidos y sucesivamente los antes mencionados.

Entre los productos comerciales conocidos, tenemos:

Aldrex

▪ Composición: Aldrín ▪ Formulación: concentrado emulsificable ▪ Grupo Químico: Organoclorado ▪ Clase de Uso: Insecticida ▪ Fórmula Empírica: $C_{12}H_8Cl_6$	
--	---

Figura 12.13. Aldrex (Aldrín). Fuente: Ficha técnica del producto.

- Clasificación de insecticidas organoclorados IOC (Morán, I. et al (2011):

De acuerdo a su estructura molecular:

- ✓ Grupo del DDT y análogos como metoxicloro, pertano.
- ✓ Benceno y sus derivados: Hexaclorociclohexano, con los isómeros alfa, beta y gamma o lindano.
- ✓ Ciclodienos, aldrín, endrín, dieltrín, clordano, endosulfán y heptaclor.
- ✓ Canfenos clorados, toxafén y clordecon.

- Intoxicación de insecticidas organoclorados IOC (Morán, I. et al (2011):

Los mecanismos de la intoxicación pueden ser:

- ✓ Vía digestiva de forma accidental o con fines suicidas.
- ✓ Vía cutánea, en relación a fumigaciones en actividades agrícolas.

Otros mecanismos:

- ✓ Mal uso o reciclado de envases.
- ✓ Intoxicaciones masivas por contaminación de alimentos.

- Mecanismos de acción de insecticidas organoclorados IOC (Ponce, G., Cantú, P., Flores, A., Badii, M., Zapata, R., López, B. y Fernández, I. 2006).

En general en los organoclorados se demuestra una acción neurotóxica:

- A. Alterando la transmisión del impulso nervioso, debido a un cambio en la permeabilidad de la membrana nerviosa a los iones de sodio y potasio, lo que trae consigo la disfunción con descargas repetidas en la transmisión de los mensajes neuronales (DDT).

- B. Bloqueando el impulso nervioso a nivel neuromuscular donde hay un bloqueo del flujo clorinado dependiente del ácido gamma aminobutírico (GABA).

- Características fisicoquímicas de los IOC (Morán, I. et al (2011):
 - ✓ Son derivados clorados de hidrocarburos cíclicos.
 - ✓ Son solubles en disolventes orgánicos.
 - ✓ Insolubles en agua.
 - ✓ Con peso molecular entre 291 y 545.
 - ✓ Son compuestos escasamente degradados en el organismo.
 - ✓ Son lipófilos lo que favorece su depósito en el tejido adiposo.

- Dosis letal de los IOC (Morán, I. et al (2011):

Se ha estimado la dosis letal en humanos para algunos insecticidas:

- ✓ 2 a 7 g para el toxafén.
- ✓ 6 a 60 g para el clordano.
- ✓ 8 g para el lindano.
- ✓ 20 a 30 g para el hexaclorociclohexano.
- ✓ 450 g para el metoxiclor.

- Toxicocinética de los IOC (Morán, I. et al (2011):

- Absorción:

Estas sustancias en preparaciones acuosas se absorben mal, en cambio en disolventes orgánicos mejora mucho su absorción.

- Distribución:

En casi todo el organismo.

- Metabolismo:

Desde el intestino pasa a la vena porta y llega al hígado donde sufre metabolización que varía según la sustancia.

- Eliminación:

- ✓ El lindano origina varios metabolitos que se eliminan por vía renal.
- ✓ Se excretan por la leche y las heces.
- ✓ Por el riñón se excretan los metabolitos hidrosolubles.
- ✓ El DDT y sus metabolitos son los que se acumulan más en tejidos.

- Vidas Medias de Eliminación:

Son largas, de entre semanas a meses.

- Clínica de los IOC (Morán, I. et al (2011):
 - ✓ Tras la absorción del tóxico los síntomas aparecen en un intervalo de entre varios minutos a pocas horas, con duración del cuadro de varias horas o días.
 - ✓ El síntoma principal son las convulsiones.
 - ✓ En el caso del DDT existe un temblor como síntoma principal.

En otras sustancias aparece:

- ✓ Cefalea.
- ✓ Alteraciones visuales.
- ✓ Vértigo.
- ✓ Sudoración.
- ✓ Malestar, náuseas y vómitos.
- ✓ Posteriormente, hay convulsiones con pérdida de conciencia, alternando con depresión neurológica profunda.

En el caso del Lindano aparecen:

- ✓ Náuseas, vómitos.
- ✓ Alteración del nivel de conciencia.
- ✓ Ataxia.
- ✓ Temblor.
- ✓ Convulsiones generalizadas.
- ✓ Puede aparecer necrosis hepática.
- ✓ Fracaso renal.
- ✓ Sensibilización del miocardio. (Drogas inotropas)

La causa principal de muerte:

- ✓ Fallo respiratorio por edema pulmonar no cardiogénico (no es causado por el aumento de la presión en el corazón).

En cuanto a la intoxicación crónica origina:

- ✓ Dermatitis.
 - ✓ Alteraciones digestivas.
 - ✓ Alteraciones respiratorias.
 - ✓ Astenia (impedimento de realizar actividad).
 - ✓ Anemia aplásica ligada al lindano.
 - ✓ Discrasias sanguíneas (alteración permanente cualitativa o cuantitativamente anormal de la sangre).
 - ✓ Epilepsia.
-
- Diagnóstico de los IOC (Morán, I. et al (2011):
 - ✓ Es importante realizar, una analítica general con especial atención, a la función hepática, renal y alteraciones electrolíticas.
 - ✓ En la radiografía de tórax podemos encontrar neumonía aspirativa o edema agudo de pulmón. La neumonía por aspiración, ocurre cuando se inhala alimento, saliva, líquidos o vómito hacia los pulmones o las vías respiratorias que llevan a estos, en lugar de tragarse a través del esófago y el estómago.
-
- Tratamiento de la intoxicación por IOC (Morán, I. et al (2011):
 - ✓ El tratamiento es de soporte y sintomático, no existe antídoto.
 - ✓ Ante la sospecha de intoxicación por estos agentes, situaremos al paciente en un ambiente exento de ruidos.
 - ✓ Vigilaremos la aparición de convulsiones, que trataremos con diazepam a dosis de 5-10 mg (intravenoso) i.v. o fenobarbital a dosis de 100 mg i.v.

Las intoxicaciones graves precisan ingreso en UCI.

En caso de insuficiencia respiratoria:

- ✓ Intubación y ventilación mecánica.
- ✓ Deshidratación: con líquidos i.v.

Se recomienda:

- ✓ Evitar las aminas simpaticomiméticas como la dopamina, por el peligro de desencadenar arritmias cardíacas.
- ✓ Aunque en ocasiones será necesario utilizarlas, para remontar una hipotensión que no cede a pesar de administrar líquidos i.v.

Si la vía de entrada es cutánea se procederá a:

- ✓ Realizar un lavado prolongado durante al menos diez minutos, con precauciones por parte del individuo que lo lava, para evitar ser contaminado.
- ✓ Las medidas de depuración renal no son eficaces, al ser compuestos muy solubles en lípidos y con poca eliminación renal.

Si la vía es digestiva y dentro de las primeras 4 horas:

- ✓ Realizar lavado gástrico, administración de carbón activado y seguidamente de un catártico para acelerar la defecación.
- ✓ Se debe hacer esto, evitando provocar neumonitis química (inflamación del pulmón) por broncoaspiración.
- ✓ En algunas situaciones, se debe realizar este procedimiento con protección de la vía aérea y usando anticonvulsivantes.

Capítulo 13

Antídotos

Recordemos, que para Repetto, M. y Repetto, G. (2009) el efecto de un tóxico es dependiente de la dosis o de la concentración del producto, en el lugar de los receptores o zona de acción.

Esta concentración es, a su vez, función del tiempo, en un doble sentido:

- a) El de la velocidad de llegada del tóxico al lugar (a mayor velocidad, mayor concentración se alcanzará y mayor será el número de receptores afectados).
- b) En un sentido contrario, la velocidad de eliminación o inactivación del tóxico.

Si representamos sobre unos ejes, en ordenadas las concentraciones del tóxico en el lugar de los receptores, y en abscisas el tiempo en que ocurre el contacto tóxico-receptor, podremos marcar un área, sobre el umbral de toxicidad, que representa el tiempo en que se presenta el mayor efecto tóxico.

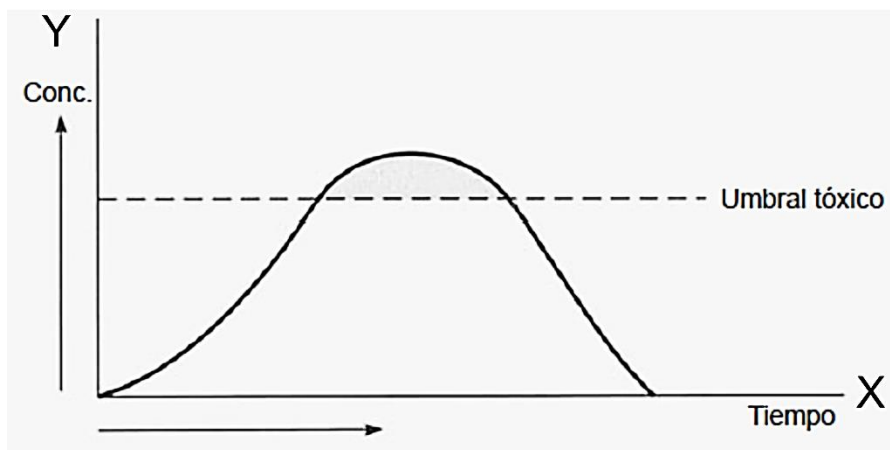


Figura 13.1. Umbral de toxicidad. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009)

Existirán tres posibilidades de reducir el área de la zona sombreada:

1. Disminuir la pendiente del tramo ascendente de la curva.

Esto significa, en la práctica:

- ✓ Impedir que se absorba tóxico aún no absorbido, mediante neutralizadores, precipitadores, etc. (antídotos).
- ✓ Acelerando la excreción mediante eméticos o catárticos (antagonistas).

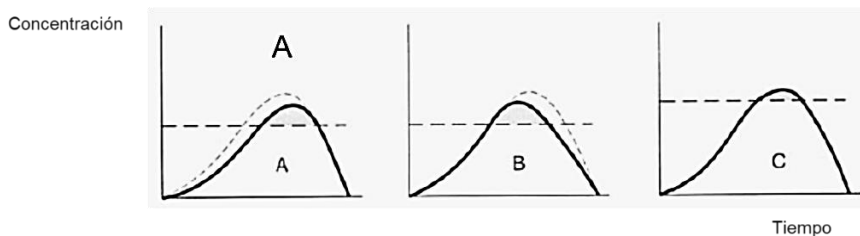


Figura 13.2. Disminución del tramo ascendente de la curva. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

2. Disminuir la pendiente de la porción descendente.

Lo cual significa:

- ✓ Actuar sobre el tóxico ya absorbido, mediante inactivación o bloqueo (antídotos) o bien,
- ✓ Acelerando su eliminación por vía renal o pulmonar (antagonistas).

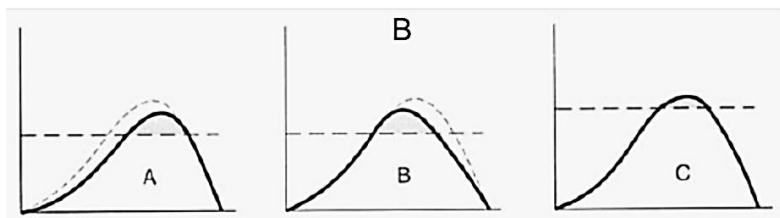


Figura 13.3. Disminución de la pendiente de la porción descendente de la curva. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

3. Elevar el umbral de toxicidad: de manera que una misma concentración de producto origine menos efecto.

Esto requiere el empleo de sustancias que antagonicen el efecto del tóxico.

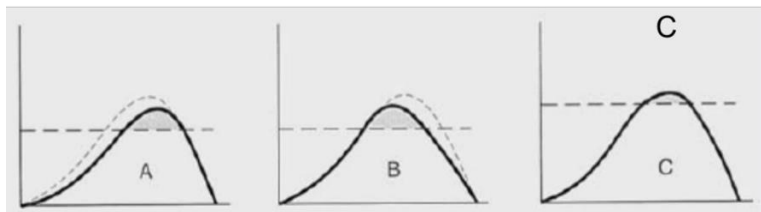


Figura 13.4. Elevación del umbral de toxicidad. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

1. Antídotos (Repetto, M. y Repetto, G. 2009):

El antídoto actúa sobre el tóxico y lo inactiva o impide su acción.

Podrá realizar esto por varias vías:

- a) Destrucción del tóxico: neutralización, oxidación, reducción e hidrólisis.
 - b) Bloqueo: impidiendo su paso a la sangre o su acción sobre los receptores: dilución, adsorción, absorción, insolubilización o precipitación, quelación (complejos solubles inactivos).
 - c) Transformación en producto menos tóxico.
- Principales antídotos más conocidos:
 - Carbón activo: el antídoto mejor conocido.

Se presenta en forma de polvo, capaz de retener por adsorción a la mayor diversidad de sustancias químicas, entre ellas:

- ✓ Compuestos orgánicos, gases, vapores, etc.,

Es poco efectivo con los ácidos y bases fuertes, sales metálicas, alcoholes, disolventes, cianuros y sustancias de absorción rápida.

- “Antídoto universal”: en muchos textos de toxicología y de divulgación, se habla del mal llamado antídoto, constituido por:

- ✓ Óxido de magnesio.
- ✓ Ácido tánico.
- ✓ Carbón activo.

En proporciones 1:1:2.

Sin embargo, desde hace años esta mezcla está totalmente desacreditada, porque se ha demostrado que la presencia de los otros dos componentes, interfieren la actuación del carbón activo, que es el ingrediente de mayor utilidad y, además, el ácido tánico puede producir lesiones hepáticas.

Otro supuesto “antídoto universal”, en ocasiones totalmente contraindicado, contiene:

- ✓ Leche.
- ✓ Té.
- ✓ Diversos ingredientes.

Sobre la verdadera utilidad de muchos antídotos, existe gran confusión, por lo que la Sección de Toxicología de la Comisión de Comunidades Europeas, Asociación Europea de Centros Antitóxicos y Organización Mundial de la Salud (OMS), han planteado una lista que clasifica las sustancias utilizadas como antídotos y agentes terapéuticos relacionados, contra las intoxicaciones. A continuación, se detalla una parte de la mencionada lista:

Tabla 10.3. GRUPO I

Clasificación y propuesta por la OMS, UE y Federación Mundial de Centros de Toxicología Clínica y centros contra las intoxicaciones para las sustancias utilizadas como antidotos y agentes terapéuticos relacionados

Antidoto	Indicación principal	Otras posibles aplicaciones	Urgencia tratamiento	Clasificación
Antidoto universal				4
Acetilcisteína	Paracetamol		B	1*
		Hidrocarburos clorados Amanitina	B	2
Anticuerpos específicos (FAB)	Digitoxina/digoxina/ digitálicos		B	1
Antitoxinas y sueros antivenenos	Reptiles, arácnidos, etc.		A-C	1*-3
Ascórbico ácido	Metahemoglobinemia			4
		Peróxidos orgánicos	A	3
Atropina	Síndrome colinérgico		A	1
Aurintricarboxílico ácido (ATA)	Berilio		C	3
Azul metileno	Metahemoglobinemia		A	1
Bencilpenicilina	Amanitina		B	2
Beta-aminopropionitrilo	Cáusticos		A	3
Calcio cloruro	HF, fluoruros, oxalatos		A	1
		Antagonistas del calcio	A	2
Calcio folinato/ácido fólico	Antagonistas ácido fólico		C	1
		Metanol	C	3
Ciclofosfamida	Oro, Paraquat		B	4
Cisteamina	Paracetamol			4
Dantroleno	Hipertermia maligna		A	1*
		Síndrome neuroléptico maligno	B	2
Desferroxamina	Hierro, aluminio		B	1
		Paraquat	B	2
Diazepam	Cloroquina		A	2
Dietil ditiocarbamato	Talio			4
Dimercaprol (BAL)	Arsénico, metales pesados		B	1
4-dimetilaminofenol (4-DMAP)	Cianuro		A	2
		Sulfuro de hidrógeno	A	3
Edetato dicobáltico	Cianuro		A	2*
Edetato sodio calcio	Plomo		B	1
		Cadmio, manganeso	B	2
Etanol	Metanol, etilenglicol, éteres glicol		B	1*
		Alcoxilanos	B	2
FAB (ver anticuerpos)				
Fentolamina	Intoxicación alfa-adrenérgica		A	2
Fisostigmina	Síndrome anticolinérgico central por atropina y derivados		A	1
		Síndrome anticolinérgico central por otros tóxicos	B	2

Figura 13.5. Antídotos. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

2. Antagonistas (Repetto, M. y Repetto, G. 2009):

De la misma manera que los antidotos, los antagonistas se oponen a la acción del tóxico por los siguientes mecanismos:

- a) Favoreciendo su eliminación.
- b) Compitiendo en su metabolismo, para que no se formen metabolitos más tóxicos.
- c) Compitiendo con el tóxico por los receptores específicos.
- d) Recuperando o superando el defecto funcional.

- Entre los agentes que favorecen la eliminación, tenemos:
 - Polietilenglicol (Repetto, M. y Repetto, G. 2009):

Reduce en más del 50% la absorción de diversos tóxicos, medicamentos, metales, cocaína en body packers, etc. ingeridos.

Administrado en gran cantidad (4-6 litros) por vía oral o nasogástrica, a lo largo de varias horas, obliga a la excreción por vía rectal.



Figura 13.6. Polietilenglicol. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

- Los antagonistas metabólicos o antimetabolitos son (Repetto, M. y Repetto, G. 2009):
 - Metotrexato: análogo del ácido fólico. Inhibe la enzima folicorreductasa, que es la encargada de transformarlo en ácido folínico.
 - Sulfamidas: son análogos del ácido paraminobenzoico, al que sustituyen en la síntesis del ácido fólico.
 - Mercaptopurina: análoga a la base púrica hipoxantina, compite con ésta en la cadena metabólica de síntesis de los ácidos nucleicos.
 - Fluoracilo: derivado fluorado de la correspondiente base pirimidínica, compite con ésta en la biosíntesis de los ácidos nucleicos, por inhibición de la enzima timidilato-sintetasa.
 - p-clorofenilalanina: bloquea la enzima triptofanohidroxilasa, interfiriendo la conversión de triptófano en 5-hidroxitriptófano, lo cual impide la formación de serotonina.
 - La alfa-metilparatiroxina (AMPT) y el ácido fusárico: afectan a la enzima tirosinohidroxilasa, interrumpiendo la biosíntesis de dopamina y noradrenalina.
 - Nalorfina (N-alilnormorfina): es un derivado y antagonista competitivo de la morfina, a la que disputa los receptores específicos, por eso al administrarla, suprime la mayor parte de la sintomatología de la morfina.
 - Oximas: regeneradoras de la acetilcolinesterasa, como la pralidoxima o PAM y el toxogonín u obidoxima.
 - Desplazan a los compuestos OF de su unión con la acetilcolinesterasa; esta unión inhibe la enzima en las sinapsis, por lo que la acetilcolina no es destruida, sino que aumenta excesivamente su presencia y produce graves trastornos en la conducción nerviosa.
 - Atropina: es usada en esta misma intoxicación, como antagonista funcional o inespecífico, con magnífico resultado.
 - Etanol: antagonista que evita la formación de metabolitos más tóxicos en la intoxicación por metanol y el etilenglicol.

- Nitrendipina: antagonista de la cocaína, que produce vasoconstricción generalizada, incluso con espasmo coronario.
- Glucagón: en la intoxicación por betabloqueantes.
- Flumazenil: en la intoxicación por benzodiazepínicos.



Figura 13.7. Antagonistas: Glucagón; Flumazenil. Fuente: Imágenes de Wikipedia.

- Clasificación de los antagonistas por su mecanismo de acción:

Tóxico	Antagonista
Mecanismo I. Favorecen la eliminación	
a) Eméticos	Ipecacuana, apomorfina.
b) Purgantes	Sulfato sódico o magnésico. Disolución de polietilenglicol. Xantinas, tiazidas, perfusiones de manitol, urea, etc.
c) Diuréticos	
d) Desplazadores	
Gases	Oxígeno.
Bromuro	Cloruro, 5 g/ al día.
Sr, Ra	Calcio.
Mecanismo II. Evitan o retrasan la formación de metabolitos más tóxicos por competencia metabólica	
Metanol	Etanol, 1 mg/kg, iv cada 4 h, durante 4 días. 4-metil-pirazol (Fomepizole)
Etilenglicol	Etanol, 1 mg/kg, iv cada 4 h., durante 4 días. 4-metil-pirazol (Fomepizole)
Selenocistationina	Cistina.
Fluoracetato	Acetato de glicerol 0,5 mg/kg.
Paracetamol	N-acetilcisteína

Mecanismo III. Competencia por receptores específicos

Anfetamina	Clorpromazina, 1 mg/kg.
CO	Oxígeno.
Ta, Li	Sales de K.
Morfina, Opiáceos	Naloxona, 0,4 mg/kg. Levalorfan, 0,02 mg/kg iv.
Curare	Naltrexona, Nalmefene, 0,5-1,5 mg iv.
Inhibidores de la colinesterasa	Neostigmina, edrofonio.
Fenotiazinas	Oximas (pralidoxima).
Benzodiazepinas	Difenhidraminas, 1,5 mg/kg, im.
	Flumazenilo.

Mecanismo IV. Recuperación o superación del efecto funcional.

Inhibidores de acetilcolinesterasa	Atropina, 1-4 mg iv cada media hora.
Drogas colinérgicas, (neostigmina, edrofonio, muscarina)	Atropina.
Cumarina	Vitamina K.
Metahemoglobina	Azul de metileno.
Digital	K, betabloqueantes, procainamida.
Glucagón o insulina/glucosa	Betabloqueantes y de los canales de Ca ⁺⁺ .

Figura 13.8. Clasificación de antagonistas. Fuente: Repetto, M. y Repetto, G. (2009).

Tabla 13.1. Diferencias entre antídotos - antagonistas.

Mecanismo de acción de los antídotos	Mecanismo de acción de los antagonistas
a) Destrucción del tóxico: neutralización, oxidación, reducción e hidrólisis.	a) Favoreciendo su eliminación por aceleración de la vía metabólica del tóxico.
b) Bloqueo: impidiendo su paso a la sangre o su acción sobre los receptores: dilución, adsorción, absorción, insolubilización o precipitación, quelación (complejos solubles inactivos).	b) Bloqueo competitivo de la vía metabólica del tóxico.
c) Transformación en producto menos tóxico.	c) Compitiendo con el tóxico por los receptores específicos.
d) Formación de complejos sin actividad.	d) Recuperando o superando el defecto funcional, restaurando la función bloqueada por el tóxico.

Fuente: Elaborado por El autor (2022).

Actualmente, la actividad de los profesionales de la salud, en especial del farmacéutico que labora en el hospital, que por tradición se ha dedicado a la gestión y a la dispensación de medicamentos, ha evolucionado hacia la atención al paciente. “Se han desarrollado diferentes estrategias dirigidas a disminuir los resultados negativos de la medicación y aumentar, por tanto, la seguridad: el seguimiento farmacoterapéutico, la optimización del tratamiento con antimicrobianos, anticoagulantes u otros fármacos de estrecho margen terapéutico en poblaciones especiales, entre otros; la monitorización de efectos adversos, y la formación del personal sanitario o la educación a pacientes. Todo ello, con criterios de medicina basada en la evidencia y con el soporte tecnológico de sistemas informatizados de prescripción y de dispensación” (García, A. y Torres, R. 2011).

A continuación, se detallan en orden alfabético una lista general de los principales antídotos usados con frecuencia a nivel mundial, cuyos nombres comerciales podrían variar dependiendo del país donde son comercializados, y de igual manera, las dosis estarán sujetas al criterio del equipo médico que atienda la emergencia.

- Antídotos de uso frecuente (García, M y Porta, A. 2009):

1. Ácido Folínico:

FOLINATO CÁLCICO® vial 50 mg o 300 mg.

- Principio activo: Ácido folínico en forma de folinato cálcico.
- Indicaciones:
 - ✓ Intoxicación y disminución de la toxicidad inducida por antagonistas del ácido fólico como metotrexato, trimetrexato, trimetoprim y pirimetamina.
 - ✓ Intoxicación por metanol.
 - ✓ Modulación del efecto de 5-fluorouracilo (5-FU).

- Mecanismo de acción:

Factor vitamínico. Vitamina del grupo B, el ácido folínico interviene como cofactor en la síntesis de nucleoproteínas y en la eritropoyesis. El folinato cálcico y los antagonistas de folatos comparten el mismo sistema de transporte de membrana y compiten por el transporte dentro de las células; además el ácido folínico protege a las células de los efectos de los antagonistas de folatos al servir como fuente prerreducida de tetrahidrofolato.

- Dosis y vía de administración:

1. Sobredosificación de metotrexato: 75 mg en perfusión IV de 12 horas, continuando con 12 mg IM/6 horas durante 24 horas.

2. Terapéutica de rescate de metotrexato:

- a) Pauta estándar: 120 mg (IM, IV, perfusión IV) durante las primeras 12-24 horas desde la administración del metotrexato, continuando con 12 mg vía IM/6 horas durante 48-72 horas. Determinar el nivel plasmático de metotrexato y creatinina sérica transcurridas 24 horas desde el inicio del tratamiento.

- b) Pauta de rescate ampliado (si tras 24 horas de tratamiento el nivel de metotrexato es superior a 5×10^{-6} M y/o el de la creatinina sérica es el doble del valor previo al tratamiento con metotrexato): 100 mg/m²/3 horas hasta que las concentraciones séricas de metotrexato sean inferiores a 5×10^{-8} M.

3. Toxicidad de trimetrexato:

- Prevención: cada día durante el tratamiento con trimetrexato y durante 72 horas después de la última dosis. El folinato cálcico puede ser administrado por:

- vía IV a dosis de 20 mg/m² durante 5 a 10 minutos cada 6 horas hasta una dosis diaria total de 80 mg/m²;

- o bien por vía oral con 4 dosis de 20 mg/m² administradas a intervalos iguales de tiempo.

Las dosis diarias de folinato cálcico deben ajustarse dependiendo de la toxicidad hematológica del trimetrexato.

- Sobredosis (posiblemente con dosis de trimetrexato superiores a 90 mg/m² sin administración concomitante de folinato cálcico): después de interrumpir el trimetrexato, 40 mg/m² IV / 6 horas durante 3 días.
4. Toxicidad de trimetoprim: Después de interrumpir el trimetoprim, administrar 3 - 10 mg/día de folinato cálcico hasta recuperar un recuento sanguíneo normal.
 5. Toxicidad por pirimetamina: En caso de administración de altas dosis de pirimetamina o de tratamiento prolongado con dosis bajas, deben administrarse simultáneamente de 5-50 mg/día de folinato cálcico, basándose en los resultados de los recuentos sanguíneos periféricos.
 6. En la intoxicación por metanol: administrar 50 mg vía IV diluidos en 100 ml de suero G5% cada 4 horas durante varios días.

2. Anticuerpos antidigoxina:

DIGIFAB® vial 40 mg.

- Principio activo: Anticuerpos antidigoxina.
- Indicación: Anticuerpos antidigoxina están indicados para el tratamiento de la intoxicación o sobredosis por digoxina con riesgo para la vida. Aunque se han diseñado específicamente para tratar la sobredosis de digoxina, se han utilizado con éxito para la sobredosis de digitoxina. Ya que la experiencia humana es limitada, las consecuencias de la exposición repetida se desconocen, por lo que no están indicados para los casos más leves de intoxicación digitálica.

Las condiciones clínicas que requieran la administración de anticuerpos antidigoxina incluyen:

- Conocido consumo suicida o accidental de dosis fatal de digoxina, incluyendo la ingestión de 10 mg o más de digoxina en adultos previamente sanos, 4 mg (o más de 0,1 mg/kg) en niños previamente sanos, o concentraciones séricas en estado estacionario mayores de 10 ng/ml.
- Ingestión crónica que cause un estado de equilibrio con concentraciones de digoxina en suero superiores a 6 ng/mL en adultos y 4 ng/ml en los niños.
- Síntomas de toxicidad debido a sobredosis de digoxina, incluidos las graves arritmias ventriculares (como la taquicardia o fibrilación ventricular), progresiva bradicardia y bloqueo cardíaco grado dos o tres que no responden a la atropina, niveles en suero de potasio superiores a 5,5 mEq/l en adultos o 6 mEq/l en los niños y desarrollo con rapidez de signos y síntomas progresivos de toxicidad por digoxina.
- Mecanismo de acción: Los anticuerpos antidigoxina poseen mayor afinidad por digoxina que su receptor situado en la bomba de sodio-potasio, la cuál es la responsable tanto de sus efectos terapéuticos como tóxicos. Cuando se administran a un paciente intoxicado, se unen a las moléculas de

digoxina disminuyendo los niveles de digoxina libre, y desplazando la unión de la digoxina a su receptor en la bomba sodio-potasio en favor de la formación de complejos digoxina-Ac. antidigoxina; disminuyendo así sus efectos cardiotóxicos.

Los complejos digoxina-Ac. antidigoxina son eliminados por vía renal y por el sistema retículo endotelial.

- Dosis y vía de administración:

Para DIGIFAB® 40 mg vial, las instrucciones a seguir serán las siguientes:

- Reconstituir el contenido del vial con 4 ml de agua para inyección. Agitar suavemente para evitar la formación de espuma.
- Sólo administración intravenosa.
- Posible administración intravenosa directa en pacientes con parada cardíaca inminente. Administrar a través de un filtro de membrana de 0,22 micras.
- Para la administración en perfusión IV intermitente: Diluir la solución reconstituida en un volumen conveniente de SSF (ej. 100 ml) y administrar en un período de 30 min.
- En pacientes pediátricos, que pueden requerir dosis inferiores a los adultos, se puede utilizar la solución reconstituida, utilizando una jeringa de tuberculina, o bien utilizar diluciones de 1 mg/ml de Digifab® (diluir el vial reconstituido de Digifab® con 36 ml de SSF).
- Se recomienda la infusión a través de un filtro de membrana de 0,22 micras.
- Perfusión IV continua: NO.

3. Atropina:

ATROPINA® ampolla 1 mg/1 ml

- Principio activo: Atropina sulfato.
- Indicación: Intoxicación por insecticidas anticolinesterásicos como organofosforados y carbamatos; y por sustancias colinérgicas como setas, fisostigmina, neostigmina, pilocarpina, etc.
- Mecanismo de acción: Antagonista competitivo de los receptores colinérgicos muscarínicos, desplazando así a la acetilcolina de su unión al receptor y revirtiendo los efectos del exceso de acetilcolina en la sinapsis.
- Dosis y vía de administración:
Posible administración IM, SC e IV.
 - Por vía IV: 0,02-0,04 mg/kg cada 10 minutos hasta signos de atropinización (taquicardia, midriasis, sequedad de boca). Mantener atropinización mediante perfusión diluida en SSF, iniciando con 10-20% de la dosis de carga/hora (Velocidad máxima: 0,6 mg/min).
 - En niños: 0,02-0,05 mg/kg cada 15 minutos hasta signos de atropinización.

Debe mantenerse la atropinización durante al menos 2-3 días.

4. Carbón activado:

CARBÓN ULTRADSORBENTE 50 g

- Principio activo Carbón activado (1,23 g granulado = 1 g de carbón activado).
- Indicación:
 - Intoxicaciones orales por medicamentos o tóxicos, excepto corrosivos (ácidos o bases fuertes), cianuro, hierro, ácidos minerales y solventes orgánicos.
 - Intoxicación por Paracuat, como alternativa a la Tierra de Fuller.
- Mecanismo de acción Adsorbe la sustancia tóxica a su paso por el tracto gastrointestinal, impidiendo de esta forma su absorción sistémica.
- Dosis y vía de administración:
 - ✓ Administrar por vía oral o SNG una dosis de 50 g, que puede repetirse cada 4-6 horas hasta normalizar los niveles de tóxico en sangre. La dosis en niños será de 1 g/kg.
 - ✓ Para su administración, emulsionar 50 g en 200 ml de agua templada (añadir agua hasta el nivel señalado por la raya azul en la etiqueta del envase y agitar).
 - ✓ Tras la agitación el volumen desciende, por lo que hay que añadir más agua hasta el nivel.
 - ✓ Agitar hasta obtener una suspensión homogénea. Si el paciente está inconsciente utilizar sonda buco-gástrica mediante el adaptador.
 - ✓ Administrar lo antes posible tras la ingestión del tóxico.
 - ✓ El tratamiento es más eficaz si se administra dentro de la primera hora después de la ingestión, aunque puede resultar útil en las primeras 4-6 horas.
 - ✓ Duración máxima de la suspensión preparada: 3 días.

5. D-penicilamina:

CUPRIPEN® 250 mg cápsulas

- Principio activo: D-penicilamina.
- Indicación:
Intoxicación por cobre, mercurio, plomo y arsénico.
- Mecanismo de acción:
Formación de complejos con los metales pesados que son de fácil excreción renal.
- Dosis y vía de administración:
 - Cobre: administrar 15-40 mg/kg/día hasta 1-2 g, dividido en cuatro dosis, por vía oral. Repetir la misma pauta durante 5 días.
 - Mercurio: 15-40 mg/kg cada 6 h oral (máximo 1-2 g/24 h) hasta niveles en orina > 50 mcg/L. Mantenimiento: 250 mg/6h oral durante 5 días hasta 20-40 días.
 - Plomo: 20 mg/kg/día 7 días y luego 10-15 mg/kg dos veces al día en 2-4 semanas hasta plumbemia 60 mcg/dL. Duración 6-20 semanas.
 - Arsénico: 25 mg/kg 4 veces al día hasta 1g o más en adultos, hasta que los niveles en orina sean mayores de 50 mcg/L.

Las dosis en niños serán de 20-25 mg/kg/día.

Las dosis se administrarán con el estómago vacío (3 horas tras ingesta o 2 antes de la comida).

6. Dimercaprol B.A.L.:

B.A.L.® DIMERCAPROL ampollas 200 mg/2 ml

- Principio activo: Dimercaprol.
- Indicación:

Intoxicación por metales pesados como arsénico (excepto arsina), mercurio, oro, plomo, bismuto y talio.

- Mecanismo de acción:

Formación de complejos de quelación entre sus grupos sulfhidrilo y los metales.

- Dosis y vía de administración:

Sólo administración por vía intramuscular (IM) profunda.

- Durante los dos primeros días 3 mg/kg/4h, el tercer día 3 mg/kg/6h y los diez días siguientes 3 mg/kg/12h.

- En caso de nefritis mercurial aguda, se utilizará la misma pauta de administración, pero a dosis de 5 mg/kg.

- En casos de intoxicación por plomo (saturnismo) se administrará una dosis inicial de 3mg/kg y, tras 4 horas 3-4 mg/kg/4h combinado con EDTA.

7. Ácido etilendiaminotetraacético EDTA:

CALCIUM EDETATE SODIUM (EDTA)[®] 5% ampollas 500 mg/10 ml

- Principio activo: Edeteato cálcico disódico.
- Indicación: Intoxicación por plomo inorgánico, calcio, cobalto y zinc.
- Mecanismo de acción:

El ácido etilendiaminotetraacético o EDTA, es una sustancia utilizada como agente quelante que puede crear complejos con un metal que tenga una estructura de coordinación octaédrica. Coordina a metales pesados de forma reversible por cuatro posiciones acetato y dos amino, lo que lo convierte en un ligando hexadentado, y el más importante de los ligandos quelatos.

El EDTA y sus sales sódicas precipitan así metales pesados tóxicos de manera que puedan ser excretados por la orina.

El EDTA quela óptimamente dentro de un estrecho margen de pH, dentro del cual están el pH de la sangre y de los líquidos tisulares.

- Dosis y vía de administración:
 - ✓ Administración vía intravenosa a dosis de 0,5-1g cada 12 horas a pasar lentamente en 6 horas y durante 5 días. Cada ampolla debe diluirse en 250 ml de SSF o G5%.
 - ✓ Es posible repetir el ciclo tras 7 días. El tratamiento debe iniciarse tras 4 horas de la administración de Dimercaprol a dosis de 3 mg/kg vía intramuscular y tras 4 horas: 3-4 mg/kg cada 4 horas + EDTA.
 - ✓ Las dosis en niños serán de 60-80 mg/kg/día o bien 1000 mg/m²/día, en 2 tomas.
 - ✓ La vía intramuscular es de elección en casos de encefalopatía por plomo.
 - ✓ Es una vía muy dolorosa, así que para mejorar la tolerancia local se puede diluir con lidocaína 1%: 1 ml por cada ml de EDTA.

8. Etanol:

ETANOL ABSOLUTO ampollas 4 ml (FM)

- Principio activo:
Etanol
- Indicación:
Intoxicación por metanol o etilenglicol.
- Mecanismo de acción:
Saturación de la enzima alcohol deshidrogenasa, impidiendo así la formación de los metabolitos tóxicos de metanol o etilenglicol.
- Dosis y vía de administración:
Se administrará etanol al 10%, para ello tomar 50 ml de etanol puro y diluirlos en 500 ml de suero G5%, dosis que son preparadas por el Servicio de Farmacia.

El objetivo será alcanzar una alcoholemia de 1-1,5 g/l, siempre y cuando sea posible la realización de niveles de alcoholemia en sangre.

1. Dosis de choque: por vía IV, administrar bolos de 10 ml/kg.

2. Dosis de mantenimiento:

a. En paciente no bebedor crónico: 0,8-1,4 ml/kg/h

b. En paciente bebedor crónico: 2 ml/kg/h

9. Flumazenilo:

FLUMAZENILO® ampolla 0,5 mg/5 ml

- Principio activo: Flumazenilo
- Indicaciones:
 - Diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por benzodiazepinas.
 - Neutralización del efecto sedante central de las benzodiazepinas en anestesia: término de anestesia general inducida y mantenida con benzodiazepinas, detención de la sedación por benzodiazepinas en pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos cortos, para contrarrestar las reacciones paradójicas de benzodiazepinas.
- Mecanismo de acción. Antagonista de los receptores benzodiazepínicos:

Las benzodiazepinas potencian la acción inhibitoria del neurotransmisor ácido gamma-amino butírico (GABA), favoreciendo el ingreso de iones de cloro a la célula, lo cual genera hiperpolarización celular y disminuye la excitabilidad neuronal. El flumazenilo posee mayor afinidad que las benzodiazepinas por sus receptores por lo que las desplaza de los mismos. Así, bloquea completamente los efectos de cualquier benzodiazepina sobre el Sistema Nervioso Central.
- Dosis y vía de administración:

En adultos:

 - Administrar bolos de 0,3 mg/min hasta alcanzar el nivel de consciencia deseado. En caso de reaparecer somnolencia puede administrarse uno o más bolus a igual dosis o puede ser útil la infusión intravenosa a dosis de 0,1-0,4 mg/h. La dosis máxima es 2 mg.
 - La ausencia de respuesta tras la administración de 2 mg descarta razonablemente la intoxicación por benzodiazepinas.

En niños mayores de 1 año:

- Administrar vía IV 0,01 mg/kg (hasta 0,2 mg) en 15 segundos hasta alcanzar el nivel adecuado de consciencia. Si el nivel deseado de consciencia no se obtiene después de pasados 45 segundos más, se pueden administrar si es necesario, nuevas inyecciones de 0,01 mg/kg (hasta 0,2 mg) a intervalos de 60 segundos hasta un máximo de 4 inyecciones.
- La dosis máxima en niños será 0,05 mg/kg o 1 mg (la dosis que sea menor).

10. Glugagón:

GLUCAGEN HYPOKIT® vial 1 mg

- Principio activo: Glucagón
- Indicación: Intoxicación por beta-bloqueantes.
 - Tratamiento de la hipoglucemia debida a insulina, sulfonilureas e hipoglucemia alcohólica aguda.
 - Pruebas de tolerancia al glucagón en enfermedades del almacenamiento del glucógeno o enfermedad hepática parenquimatosa.
- Mecanismo de acción: Hormona hiperglucemiante de tipo polipeptídico. Estimula la glucogenolisis y la gluconeogénesis hepática, resultando en un aumento de las concentraciones plasmáticas de glucosa. A nivel cardíaco, presenta efecto inotrópico y cronotrópico positivo, similar al estímulo beta-adrenérgico gracias a la activación de los receptores intracelulares no betaadrenérgicos que permiten la producción de AMPc: aumenta la contractilidad, frecuencia cardíaca y la conducción aurículo-ventricular.
- Dosis y vía de administración:
 - Apto para administración IM, SC, IV directa, y perfusión IV continua.
 - Para el tratamiento de la hipoglucemia grave:

Como alternativa a la glucosa parenteral si hay pérdidas de conciencia y si no es posible la administración de glucosa oral (generalmente en el medio extrahospitalario ante la imposibilidad de coger una vía).

- Administrar 1 mg IM, SC, IV directa para pacientes adultos y pediátricos de más de 25 kg.

- Para pacientes pediátricos de menos de 25 kg la dosis recomendada es de 0,5 mg.

Se puede administrar una dosis adicional si no hay respuesta a los 15 min, si bien debería administrarse glucosa IV.

- Intoxicación por beta-bloqueantes:
 - Administrar 0,05-0,1 mg/kg vía IV directa en 1 minuto.
 - Continuar con una perfusión IV de 10 mg en 100 ml de SG5% (su concentración será de 0,1 mg/mL) administrada a una velocidad de 0,07 mg/kg/h.
- Diagnóstico: 0.25-2 mg IM o IV.

11. Hidroxicobalamina:

CYANOKIT® 5 g frasco + 200 ml SSF.

- Principio activo: Hidroxicobalamina.
- Indicación: Intoxicación por cianuro y derivados; inhalación de humos.
- Mecanismo de acción: La hidroxicobalamina se une al cianuro formando cianocobalamina (vitamina B12) que se excreta por la orina. La quelación del cianuro impide su unión a la citocromo oxidasa y restablece la función mitocondrial.
- Dosis y vía de administración:
 - Reconstituir cada vial de 5 g con 200 ml de SSF utilizando el dispositivo de transferencia.
 - Administrar 5 gramos en perfusión continua durante 10 minutos (2,5 g si el peso es inferior a 35 kg).
 - En el caso de parada cardíaca, administrar 10 g en 10 minutos (5 g si el peso es inferior a 35 kg).
 - Al cabo de 1 hora si no ha habido respuesta, administrar una segunda perfusión de 5 g más a velocidad entre 15 min (para pacientes sumamente inestables) y 2 h, en función de la gravedad.
 - La dosis máxima en adultos son 10 gramos.
 - Si a pesar de las anteriores medidas la evolución es mala y se sospecha de intoxicación por cianuro, añadir 50 ml de tiosulfato sódico 25% (12'5 gramos), disuelto en 100 ml de SSF e infundirlo en 15 minutos.
 - Las dosis en niños serán de 70 mg/kg. En caso de precisar una segunda perfusión la dosis será también de 70 mg/kg y la dosis máxima será de 5 gramos.

12. Naloxona:

NALOXONA® EFG ampolla 0,4 mg/1 ml.

- Principio activo:
Naloxona
- Indicaciones:
 - Reversión total o parcial de la depresión inducida por opioides.
 - Diagnóstico diferencial de la sospecha de intoxicación por opioides.
 - Depresión respiratoria del recién nacido, causada por la administración de opioides a la madre durante el parto.
- Mecanismo de acción:
La naloxona es un antagonista puro de los opiáceos sin ninguna actividad agonista.

Inhibe competitivamente los narcóticos en los receptores mu, delta y kappa, y revierte y previene los efectos indeseables y/o colaterales de los morfínicos, incluyendo la depresión respiratoria, la sedación, la hipotensión arterial sistémica, la analgesia y el espasmo de vías biliares.

La naloxona puede revertir el efecto psicomimético y disfórico de algunos opiáceos agonistas/antagonistas como la pentazocina (10-15 mg de naloxona). La administración intravenosa de 1 mg de naloxona bloquea por completo los efectos de 25 mg de heroína.

La naloxona no produce depresión respiratoria, efectos psicomiméticos, o constricción pupilar. Las dosis subcutáneas de naloxona (hasta 12 mg) no tienen efectos perceptibles en el ser humano, y la de 24 mg produce somnolencia ligera.

- Dosis y vía de administración:

Posible administración SC, IM, IV y perfusión IV.

Intoxicación por opiáceos:

- Adultos: 0,4-2 mg IV. La dosis se puede repetir cada 2-3 minutos hasta obtener respuesta satisfactoria. Si tras administrar 10 mg no hay respuesta observable (excepto en las intoxicaciones por pentazocina y dextropropoxifeno que se pueden necesitar dosis mayores), el diagnóstico de intoxicación por opiáceos debe ser cuestionado.

- Niños: 0,01 mg/kg IV. Si no hay respuesta, administrar una dosis adicional de 0,1 mg/kg. En caso de no ser posible la vía IV, administrar por vía IM o SC en dosis divididas.

Depresión respiratoria neonatal:

0,01 mg/kg, a intervalos de 2-3 minutos hasta obtener respuesta. En función de la dosis y duración de acción del opiáceo administrado a la madre así como de la respuesta del neonato, se podrán administrar dosis adicionales cada 1-2 horas. Se debe establecer la adecuada permeabilidad de las vías aéreas en el niño apnéico antes de la administración.

Depresión respiratoria postoperatoria:

- Adultos: 0,1-0,2 mg (1,5-3 mcg/kg) IV que puede incrementarse en 0,1 mg tras 2 minutos en caso necesario. Repetir cada 2-3 minutos. Pueden requerirse dosis adicionales por vía IM tras 1-2 horas dependiendo del intervalo desde la última administración del narcótico, así como de la cantidad y tipo de éste.

- Niños: inicialmente 0,01-0,02 mg/kg IV a intervalos de 2-3 minutos, hasta obtener una respiración y conciencia satisfactorias. Pueden ser necesarias dosis adicionales a intervalos de 1-2 horas dependiendo de la respuesta, dosis y duración de acción del opiáceo.

13. Polietilenglicol:

EVACUANTE BOHM® sobres 17,5 g

- Principio activo:
Polietilenglicol
- Indicaciones:
 - Evacuación intestinal completa.
 - Estreñimiento crónico de causa no orgánica.
 - En intoxicaciones se utiliza en aquellos casos donde no es eficaz el carbón activado: litio, hierro, plomo, body-packer de cocaína o heroína, etc.
- Mecanismo de acción:
La solución induce a una rápida evacuación del intestino, normalmente en un intervalo de 4 horas. La actividad osmótica del polietilenglicol 4000 y la concentración de electrolitos se traduce en una absorción de líquidos o excreción de iones o de agua.
- Dosis y vía de administración:
Se administrará un sobre de 17,5 g disuelto en 250 ml de agua, por vía oral a razón de 250 ml (1 sobre) cada 10-15 minutos, o bien por sonda nasogástrica a una velocidad de 2 L/h, hasta la salida por orificio anal de líquido limpio.

Su acción suele manifestarse a los 30-60 minutos de iniciar la administración.

14. Pralidoxima:

CONTRATHION® vial 200 mg + 10 ml de disolvente (SSF).

- Principio activo:
Pralidoxima.
- Indicación:
Intoxicación por insecticidas organofosforados, sobredosis de inhibidores de acetilcolinesteras, como coadyuvante de la atropinización.
- Mecanismo de acción:
La principal acción de la pralidoxima es la de reactivar la colinesterasa en las uniones neuromusculares del músculo esquelético, que ha sido inactivada por la fosforilación de un pesticida organofosforado o algún componente relacionado.
- Dosis y vía de administración:
 - Posible administración intramuscular e intravenosa.
 - Reconstituir cada vial con 10 ml de SSF para la vía IV. Para la vía IM puede reconstituirse con 2-4 ml de SSF. Administrar inmediatamente después de reconstituir.
 - La dosis inicial recomendada es de 15-30 mg/kg IV en 250 ml de SSF en 15-30 minutos. Máximo 3 dosis o seguir con infusión continua de 500 mg/h sin sobrepasar 12 g/24h.

En adultos normalmente se utiliza una dosis de carga de 2 g seguidos de 500 mg/h.

 - La dosis en niños será de 25-50 mg/kg.
 - Se pueden administrar 1-3 g por vía oral cada 5 horas si no hay síntomas gastrointestinales.

15. Salbutamol:

VENTOLIN® 0,5 mg/ml ampolla 1 ml

- Principio activo: Salbutamol
- Indicación:

Alivio del broncospasmo severo como el inducido por la intoxicación por beta-bloqueantes y tratamiento del “status asmaticus”.

- Mecanismo de acción:

Antiasmático, broncodilatador, agonista beta-2 adrenérgico relativamente selectivo que origina una rápida broncodilatación, independientemente del calibre bronquial y del estímulo que cause la broncoconstricción. La unión al receptor adrenérgico beta-2 da lugar a la estimulación de la enzima adenilato-sintetasa, incrementando la producción del segundo mensajero AMPc, que inhibe la fosforilación de la miosina y disminuye los niveles intracelulares de calcio, con la consiguiente relajación muscular.

Además de sus efectos directos sobre el músculo liso bronquial, el salbutamol parece oponerse a la liberación de mediadores espasmogénicos e inflamatorios, tales como histamina, leucotrienos y PGD₄ desde los mastocitos, y acetilcolina desde las terminaciones nerviosas colinérgicas.

- Dosis y vía de administración:
 - Por vía IM o SC: 1 ampolla con 500 microgramos (a razón de 8 microgramos/kg).

Puede repetirse la dosis cada 4 horas, si es necesario.

- Por vía IV directa: 250 microgramos (a razón de 4 microgramos/kg) si no hay respuesta puede repetirse la dosis.

La dosis máxima es 3.000 microgramos/día si se administra por vía SC o IM y de 500 microgramos/día por vía intravenosa.

16. Suero Antiofídico:

VIPERFAV® vial 4 ml

- Principio activo:
Suero polivalente purificado y fraccionado, obtenido por inmunización de caballos contra el veneno de 3 especies de víboras: *Vipera aspis*, *Vipera berus* y *Vipera ammodytes*, que son las más abundantes en Europa.
- Indicación: Tratamiento del envenenamiento por mordedura de víbora europea, con manifestaciones locales rápidamente progresivas, manifestaciones sistémicas o zonas mordidas comprometidas como cara y cuello. Tiene su máxima indicación en el transcurso de las 4 primeras horas post mordedura, en los envenenamientos moderados y graves. Si han transcurrido más de 6 horas, su efecto se limita a prevenir los efectos sistémicos del veneno, por lo que se emplearán cuando se tema su aparición. Pasadas 24 horas solo está indicado en alteraciones graves de la hemostasia, ya que se ha visto que es capaz de normalizarlas.
- Mecanismo de acción:
Bloqueo de las toxinas viperinas por los anticuerpos específicos.
- Dosis y vía de administración:
La cantidad administrada está en relación con la de veneno inoculado, que no se conoce directamente, así pues, nos guiaremos por el grado de gravedad y la edad del paciente (dosis más altas en los niños).
 - Posología (niños y adultos): Se diluye un vial (4 ml) en 100 ml de suero salino fisiológico, y se administra por vía IV lenta, a una velocidad inicial de 50 ml/h, aumentándola posteriormente; la duración total será de 1-2 horas. Si aparecen síntomas de intolerancia hay que disminuir la velocidad de perfusión, debiendo suspenderla si aparecen signos de anafilaxia. Dependiendo de la evolución clínica se puede repetir la dosis a intervalos de 5 horas.

17. Sulfato magnésico:

- Principio activo: Sulfato magnésico.
- Indicación: coadyuvante del tratamiento con carbón activado cuando se prescriben dosis repetidas del mismo, para acelerar el tránsito intestinal y prevenir así la desadsorción y la constipación que provoca el carbón o la impactación intestinal y la consiguiente obstrucción (más que para conseguir la disminución del tiempo de exposición intestinal del tóxico). Intoxicación por sales de bario y flúor.
- Mecanismo de acción: como catártico, acelera el tránsito intestinal por un mecanismo osmótico que activa la motilidad y los reflejos, aumentando así la eliminación del contenido intestinal. En la intoxicación por bario, favorece la eliminación del mismo por formación de complejos insolubles de bario que precipitan y se eliminan con las heces.
 - Destacan también sus propiedades antiarrítmicas y anticonvulsivantes.
- Dosis y vía de administración:
 - Vía oral: como catártico y como agente precipitante.
 - En adultos: 30 g en solución al 10% a partir de los sobres (FM) de 15 g [para ello disolver 2 sobres (30 g) en 300 ml de agua]. Repetir si tras 4 horas el paciente no ha presentado evacuaciones. Máximo 3 dosis.
 - En niños: 15 g en 150 ml de agua. Repetir si tras 4 horas el paciente no ha presentado evacuaciones. Máximo 3 dosis.
 - Lavado gástrico: realizarlo con una solución al 5%.
 - Vía intravenosa: en la intoxicación por sales de bario y flúor, Torsades de Pointes.
 - IV: 1 g/15 minutos hasta que desaparezca la sintomatología. Puede repetirse la dosis en caso de intervalo QT largo, Torsades de Pointes, parada cardíaca o magnesemia $< 1,5 \text{ mEq/l}$ ó $< 0,8 \text{ mmol/l}$.

- IV directa: Administrar en forma de inyección IV lenta sin exceder 150 mg/minuto (1 ml/min).
- IV intermitente: diluir la dosis prescrita en 50-100 ml SSF o SG5% y administrar en 30 minutos.
- IV continua: diluir la dosis prescrita en 500-1000 ml SSF o SG5%.

18. Tierra de Fuller:

TIERRA DE FULLER® frasco 60 g.

- Principio activo:
Tierra de Fuller.
- Indicación:
Intoxicación oral por herbicidas derivados del piridilo Paraquat o Diquat preferentemente en las 12 horas previas.
- Mecanismo de acción:
Adsorción del tóxico por formación de un complejo inerte.
- Dosis y vía de administración:
Administrar por vía oral.

Para ello disolver 60 g en 200 ml de agua (solución al 30%) y administrar cada 2-4 horas durante 24-48 horas o hasta que el insecticida no se detecte en sangre o en orina.

Después de la administración de una dosis de Tierra de Fuller, administrar como purgante 200 ml de manitol al 20%, sulfato magnésico al 10% o sulfato sódico.

19. Vitamina B6 o Piridoxina:

BENADON® ampolla 300 mg/2 ml

- Principio activo: Vitamina B6 o piridoxina.
- Indicación:
 - Intoxicación etílica aguda.
 - Intoxicación por isoniazida y cicloserina.
 - Profilaxis y tratamiento de neuropatías periféricas inducidas por medicamentos.
 - También es de utilidad en la primera asistencia al intoxicado por etilenglicol.
- Mecanismo de acción:

Factor vitamínico, vitamina B. Es una vitamina hidrosoluble que se transforma en el organismo en sus formas activas piridoxal-fosfato y, en menor medida en fosfato de piridoxamina. Estas formas participan como cofactores enzimáticos en numerosas reacciones bioquímicas implicadas en el metabolismo de las proteínas y aminoácidos, y en menor medida, en el de los lípidos y glúcidos. También participa en la síntesis de los ácidos nucleicos, de la hemoglobina y del GABA.
- Dosis y vía de administración:
 - Neuropatía inducida por medicamentos:
 - Profilaxis: 100 - 300 mg/24 horas.
 - Tratamiento (oral, IM o IV): 50-200 mg/24h durante 3 semanas, continuando con 25-100 mg/24 horas.
 - Antídoto en intoxicaciones:
 - Por cicloserina (IM, IV): 300 mg /24 h.
 - Por isoniazida: 1-4 g vía IV, continuando con 1 g/ 30 minutos vía IM, hasta administrar una dosis igual que la cantidad ingerida de isoniazida.

20. Vitamina K o Fitomenadiona:

- Principio activo:
Vitamina K1 o fitomenadiona.
- Indicaciones:
 - Hemorragia o peligro de hemorragia debida a hipoprotrombinemia:
 - sobredosificación o intoxicación por anticoagulantes orales,
 - intoxicación por raticidas dicumarínicos,
 - tratamiento prolongado con antibióticos, sulfonamidas o salicilatos,
 - alteraciones gastrointestinales tales como: ictericia obstructiva, alteraciones intestinales o hepáticas.
 - Enfermedad hemorrágica del recién nacido: profilaxis y tratamiento.
- Mecanismo de acción:
La vitamina K actúa como cofactor natural en la síntesis de los factores de la coagulación II, V, VII, IX y X. Su papel consiste en facilitar el proceso de gammacarboxilación de la cadena de restos de ácido glutámico, indispensable para la activación de los mencionados factores de la coagulación.
- Dosis y vía de administración:
Konakion® puede ser administrado vía oral e IV.

Aunque la ficha técnica de Konakion® recoge la administración por vía IM, esta vía no debe ser utilizada en pacientes a tratamiento anticoagulante, ya que tiene características depot, por lo que la liberación retardada de vitamina K1 puede dificultar la restitución de la terapia anticoagulante.

Además, la vía IM está desaconsejada en pacientes anticoagulados por riesgo de provocar hematomas.

El protocolo a seguir en el caso de pacientes a tratamiento con anticoagulantes orales es el siguiente:

Opciones terapéuticas				
Actitud	Acción	Viales	Dosis	Observaciones
Vitamina K Konakion®	VO: 8 - 12 h	2 mg (niños)	Niños: 30µg/kg	- En hemorragias mayores o críticas con INR
	(máx. 24 h)	10 mg	Adultos: 5 - 10 mg	- > 7 Admón.
	IV: 4h (máx 8-12 h)			- 2ª dosis en 8 h.
Plasma fresco congelado (PFC)	Inmediata (tto. sustitutivo)	Bolsas aprox. 250 ml	15 - 20 ml/kg	- Admón. lenta (descongelación + infusión) - Riesgo transmisión enf. virales - Corrección parcial de fact. coagulación
Concentrados Complejo Protrombínico (CCP): Prothromplex®	Inmediata (tto. sustitutivo)	600UI F IX	INR < 1.6: No INR 1.6 - 1.9: 10 - 15UI/kg INR 2.0 - 5.9: 20 - 25UI/kg INR > 6: 30UI/Kg + Vit. K	- Corrección total de factores - No precisa INR tras infusión - Si persiste hem. grave repetir INR en 6h. Si INR ≥ 2: 2ª dosis CCP - Nunca con antifibrinolíticos

Tabla tomada de: Protocolo reversión tratamiento anticoagulante oral (TAO). Unidad de hemostasia y trombosis.

Servicio de Urgencias. CHUAC. <http://web/Comun/protocolos/Labhemat/PROTOCOLO%20REVERSIÓN%20URGENTE%20TAO.pdf>

Figura 13.9. Vitamina K. Fuente: García, M y Porta, A. (2009).

Resumen de tóxicos y sus respectivos antídotos (García, M y Porta, A. 2009):

Tóxico	Antídoto
Ácido fluorídrico	Glubionato cálcico
Alcohol metílico	Alcohol etílico Folinato cálcico
Anestésicos locales	Clínoleic 20% (solución lipídica)
Antagonistas del calcio	Glubionato cálcico
Anticoagulantes dicumarínicos	Vitamina K1 (Fitomenadiona) Complejo protrombina
Antidepresivos tricíclicos	Bicarbonato sódico
Antidiabéticos orales	Glucosa hipertónica
Antifólicos (metotrexato)	Folinato cálcico
Antimonio	Dimercaprol
Arsénico	Penicilamina
Atropina y anticolinérgicos	Fisostigmina
Barbitúricos	Carbón activo
Bario	Sulfato magnésico
Benzodiacepinas	Flumazenilo
B-bloqueantes	Salbutamol Glucagon
Body-packer de heroína o cocaína	Polietilenglicol
Botulismo	Suero antibotulínico
Cadmio	Edta cálcico disódico
Cianuros	Hidroxocobalamina Tiosulfato sodico
Clonidina	Nitroprusiato sódico
Cloro (inhalación)	Bicarbonato sódico
Cobalto	Edta cálcico disódico
Cobre	Edta cálcico disódico Penicilamina
Curarizantes	Edrofonio Neostigmina
Diquat	Tierra de fuller
Etilenglicol	Alcohol etílico Piridoxina
Fluoruros	Calcio glubionato Sulfato de magnesio
Heparina	Protamina sulfato
Herbicidas Bipirílicos: paraquat, diquat	Tierra de Fuller
Hexafluorosilicatos	Glubionato cálcico

Tóxico	Antídoto
Hierro	Deferoxamina Polietilenglicol
Hipoglucemiantes	Glucagon
Humo de incendios	Hidroxocobalamina Tiosulfato sódico
Inhibidores de la acetilcolinesterasa (Neostigmina, Piridostigmina)	Pralidoxima
Insecticidas Carbamatos	Atropina sulfato
Insecticidas Organosfosforados	Atropina sulfato Pralidoxima
Insulina	Glucosa hipertónica
Isoniacida	Piridoxina
Litio	Polietilenglicol
Mercurio	Dimercaprol Penicilamina
Metahemoglobinizantes	Azul de metileno
Mordedura de animal rabioso	Inmunoglobulina antirrábica y vacuna antirrábica
Mordeduras de ofidios	Suero antiofídico
Nitritos	Azul de metileno
Opiáceos	Naloxona
Oro	Dimercaprol
Oxalatos	Calcio glubionato
Paracetamol	N-acetilcisteína
Plomo	Dimercaprol Edta cálcico disódico Penicilamina
Rocuronio	Sugammadex
Rodenticidas	Vitamina K
Setas hepatotóxicas (Ej. <i>Amanita phalloides</i>)	Silibinina Penicilina G sódica
Talio	Azul de prusia
Tetracloruro de carbono	N-acetilcisteína
Zinc	Edta cálcico disódico

Referencias Bibliográficas

- Aldrex. Ficha Técnica. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas IRET. Manual de Plaguicidas de Centroamérica. <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu/23-aldrin>
- Arguello, V. (2021). Línea de tiempo sobre la evolución histórica de la Toxicología.
- Bolívar, G. (2020). Tioles. Lifeder. <https://www.lifeder.com/tioles/>
- Combariza, D. (2020). Gases lacrimógenos: ¿Qué son y cuáles son las consecuencias de estar expuesto a ellos? Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. <https://unperiodico.unal.edu.co/pages/detail/gases-lacrimogenos-que-son-y-cuales-son-las-consecuencias-de-estar-expuesto-a-ellos/>
- Copaja, M. (2018). Metanol: Toxicidad, regulación y análisis. AGQ Labs Chile Área Salud y Seguridad.
- Dinar 25. Ficha Técnica. Agroquímica Tridente, S.A. de C.V. https://www.tridente.com.mx/media/urbproducts/01_Ficha_Tecnica_DINAR_25.pdf
- Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica, del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Intoxicaciones alimentarias bacterianas durante 2019-2020.
- Ferrandis, V. (2015). Farmacia Hospitalaria. Colegio Profesional. Fisioterapeutas de Castilla y León. <https://es.slideshare.net/Lucianich/4-interacciones>
- Furadan. Ficha Técnica. Farmagro. http://www.farmagro.com.pe/media_farmagro/uploads/ficha_tecnica/furadan_5g_ficha_tecnica.pdf

García, A. (2015). Toxicología. Origen y evolución histórica.

García, A. y Torres R. (2011). Antídotos: guía de utilización y stock mínimo en el servicio de urgencias. Farmacia Hospitalaria. España. www.elsevier.es/farmhosp

García, M y Porta, A. (2009). Guía de Administración de Antídotos. Servicio de Farmacia. Xerencia de Xestión Integrada. A Coruña. España.

Giannuzzi, L. (2018). Toxicología General y Aplicada. 1era. Edición. Argentina.

Gil, F., Hernández, A., López, O., Pla, A. y Rodrigo, L. (2011). Toxicología Básica o Fundamental. Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Psiquiatría. Universidad de Granada. <https://www.ugr.es/~ajerez/proyecto/t3-7.htm>

Girona, L. (2013). Introducción a las Interacciones Farmacológicas. 1era. Edición. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: SEFH. Madrid. España. www.sefh.es

Hormix. Ficha Técnica. Minagro Industria Química LTDA. http://www.restrepogomez.com/pdf/Insecticidas/Ficha_tecnica_Hormix.pdf

Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, Dr. “Leopoldo Izquieta Pérez” del Ecuador. Estudios toxicológicos 2017-2019.

Lannate 40. Ficha Técnica. Corteva. Agriscience. <https://www.corteva.co/productos-y-soluciones/proteccion-de-cultivos/lannate-40-sp.html>

Línea de tiempo de la Toxicología. <https://www.timetoast.com/timelines/toxicologia-a-traves-del-tiempo>.

Marín, J. (2011). Norma de Atención de los Pacientes intoxicados por Metanol. Dirección General de Vigilancia a la Salud. Centro Información, Vigilancia Asesoramiento Toxicológico. Nicaragua. <https://www.paho.org/disasters/dmdocuments/norma%20manejo%20de%20intoxicacion%20por%20metanol.pdf>

Morán, I., Martínez, J., Marruecos, L. y Nogué, S. (2011). Toxicología Clínica.

- Muñoz, M., Gómez, L., Cárdenas, K. y Gamarra, J. (2020). Informe del Evento Intoxicaciones por Sustancias Químicas, hasta el Periodo Epidemiológico XIII Caldas. Referente evento Intoxicaciones por sustancias químicas Vigilancia en salud Pública Dirección Territorial de Salud de Caldas.
- Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito. UNODC. (2012). Métodos recomendados para la identificación y el análisis de cocaína en materiales incautados.
- Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito. UNODC. (2015). Información Básica sobre "Nuevas Sustancias Psicoactivas". Sistema de Alerta Temprana. www.unodc.org/NPS
- Organización Mundial de la Salud. The Public Health Impact of Chemicals: Knowns and Unknowns. Data addendum for 2019. Pág 1. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-HEP-ECH-EHD-21.01>.
- Palmero, M. (2011). Interacciones Farmacológicas. Departamento Óptica, Farmacología y Anatomía.
- Pardo, R., Álvarez, Y., Barral, D. y Farré, M. (2007). Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. Revista Adicciones, vol. 19, núm. 3, 2007, pp. 225-238. Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías. Palma de Mallorca, España.
- Peña, L. y Zuluaga, A. (2012). Protocolos de manejo del paciente intoxicado. 1era. Edición. Departamento de Farmacología y Toxicología, Centro de Extensión, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Colombia.
- Ponce, G., Cantú, P., Flores, A., Badii, M., Zapata, R., López, B. y Fernández, I. (2006). Revista de Salud Pública y Nutrición. Octubre-Diciembre Vol .7 No. 4 2006. Modo de acción de los insecticidas. Facultad de Ciencias Biológicas, Facultad de Salud Pública y Nutrición. Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, N.L., México.

Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de Drogas. (1995). Métodos Recomendados para la detección y el análisis de heroína, cannabinoides, cocaína, anfetamina, metanfetamina, y derivados anfetamínicos con anillo sustituido.

Red de Centros de Información y Asesoría Toxicológica de Centroamérica. Estadísticas de intoxicación 2012-2021.

Repetto, M. y Repetto, G. (2009). Toxicología Fundamental. 4ta Edición. Ediciones Díaz de Santos. España.

Rodríguez, A. (2004). Manual de Toxicología Clínica. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba.

Roldan, E. (2016). Introducción a la Toxicología. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Universidad Nacional Autónoma de México.

Roque, C. (2016). La Toxicología Forense. Revista de Ciencias Forenses. Honduras.

Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina. SEDRONAR. Gendarmería Nacional. <https://www.argentina.gob.ar/jefatura/sedronar>

Servicio Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses del Ecuador. Cifras de gestión pericial 2019 – 2021. Laboratorio de Toxicología Forense.

Temik. Ficha Técnica. Aventis CropScience Argentina S.A. <https://studylib.es/doc/596446/temik%C2%AE-15-g--1-hoja-de-datos-de-seguridad>

Utrilla, P. (2000). Aspectos farmacológicos de las anfetaminas. Departamento Farmacología. Facultad de Farmacia. Campus de Cartuja. Universidad de Granada. España. <https://ugr.es/~ars/abstract/41-67-00.pdf>

Vásquez, E. (2010). Toxicocinética. <https://es.slideshare.net/edivas24/cfakepathtoxicocinetica-y-toxicodinamia-sesion-04-edivas-4202844>



El Doctor Carlos Alejandro Goitia Cortez es Farmacéutico, con Mención Tecnología Industrial de Medicamentos, egresado de la Universidad Santa María, con 35 años de experiencia en el área de la profesión, Magíster Scientiarum y Especialista en Gerencia Empresarial. Es Oficial de Comando retirado por propia solicitud de las Fuerzas Armadas de Venezuela, Perito Químico - Toxicológico Forense y Auditor interno ISO 9001. Ha sido Regente en la Cadena de Farmacias Farmatodo C.A. posicionada en Venezuela y Colombia.

Tiene experiencia en la industria farmacéutica en control de calidad, producción, logística y microbiología en laboratorios multinacionales como Beckman-Coulter.

Desde hace más de 15 años, es Docente Universitario en instituciones de alto prestigio, entre ellas: Academia Militar de Venezuela, Escuela de Formación de Oficiales de la Guardia Nacional Bolivariana de Venezuela, Colegio Universitario de Administración y Mercadeo, y en Postgrado docente de Toxicología Forense en la Escuela Nacional de la Defensa Pública.

Desde el año 2021, es docente de Toxicología, Metodología de la Investigación y Matemática Básica, en la Carrera de Laboratorio Clínico – Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador. Asimismo, es docente de Química Forense en el Instituto Ecuatoriano de Ciencias Forenses y ha impartido la asignatura de Farmacología a los auxiliares de farmacia en diversos institutos del Ecuador.

Actualmente, participa en la creación de Programas de Postgrado, entre ellos la Maestría en Toxicología Clínica y Forense de la Universidad Central del Ecuador.

ISBN: 978-9942-42-995-7



9 789942 429957