

INTOXICACIONES MEDICAMENTOSAS HABITUALES

DR. FABRICIO J. CASTELLANO

ESPECIALISTA EN TOXICOLOGÍA

DIVISIÓN TOXICOLOGÍA, HOSPITAL J.A FERNÁNDEZ

FUNDARTOX



SÍNDROMES TÓXICOS (TOXÍNDROMES)

Son un conjunto de signos y síntomas que, conociendo o no el tóxico desencadenante, nos orientan hacia el origen tóxico del cuadro, o hacia el grupo toxicológico implicado

Toxíndromes básicos

1. Síndrome anticolinérgico.
2. Síndrome colinérgico
3. Síndrome sedativo, el cual puede ser subdividido en:
 - Síndrome hipnótico (por etanol/sedantes)
 - Síndrome narcótico (por opiáceos)
4. Síndrome simpaticomimético, dentro del cual podemos considerar una variante, el síndrome serotoninérgico

Variantes específicas

1. Síndrome extrapiramidal.
2. Síndrome alucinógeno/delirante.
3. Síndrome derivado de la exposición a solventes.
4. Síndrome irritativo de vías respiratorias.
5. Hipertermia maligna.
6. Síndrome de abstinencia al etanol/sedantes.
7. Síndrome de abstinencia a opiáceos.
8. Síndrome asfixiante



Clasificación de hipnóticos

- Benzodiacepinas
- Antidepresivos
- Barbitúricos
- Antihistamínicos
- Otros: Meprobamato, buspinona, doxilamina, zolpidem, zoplicona



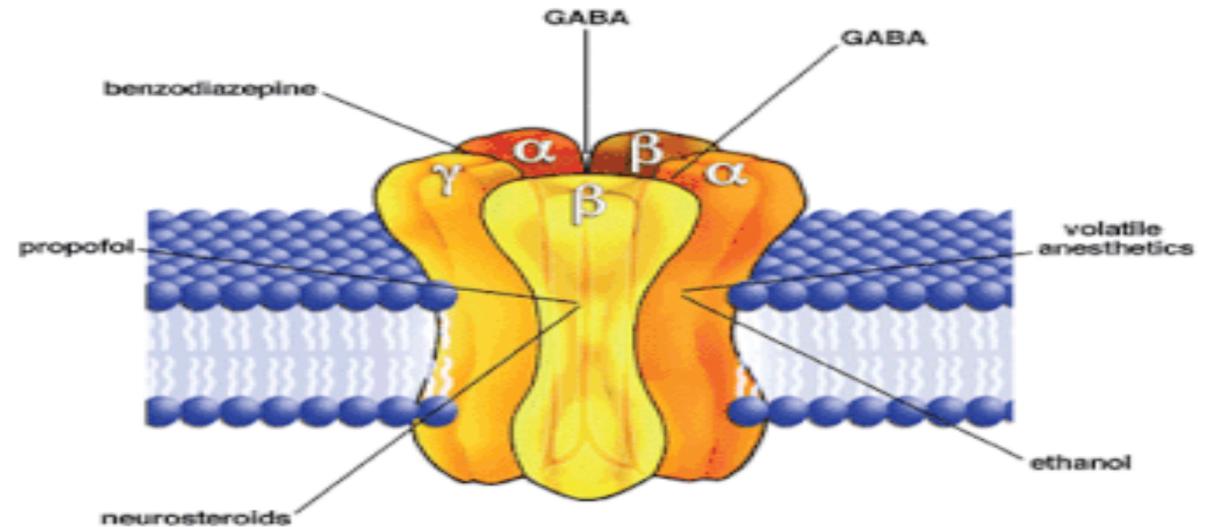
Benzodiacepinas



Los neurotransmisores inhibitorios, actúan sobre canales iónicos, abriendo canales de Cl, hiperpolarizando la membrana postsináptica, disminuyendo la actividad neuronal

Rc GABA Inotrópicos (GABA-A) y los Metabotrópicos (GABA-B) y (GABA-C).

EL Rc GABA-A es el que se relaciona con los RC benzodiacepinicos abriendo canales de Cl





Indicaciones

Relajante muscular

Trastorno por ansiedad

Hipnóticos

Anticonvulsivante

Farmacología

Absorción oral alta (pico a las 3 horas), absorción intramuscular irregular.

Fármacos de alta unión a proteínas de casi 99%

Algunas tiene componente de eliminación renal: midazolam y loracepam

Clasificación en función de su vida media

Vida ultracorta (menor 5 horas): midazolam

Vida corta (5-20 horas): alprazolam, bromacepam, loracepm

Vida intermedia (20-40 horas): cloracepam, cloracepato, ketazolam

Vida larga (mayor de 40 horas): diazepam, flunitracepam



Clínica

Efecto en sistema nervioso central

Somnolencia, que puede progresar hasta coma.

Disartria, diplopía, ataxia.

Hiporreflexia.

Efectos cardiológicos como Hipotensión y bradicardia

Depresión centro respiratorio, hipoventilación.

Riesgo de acidosis respiratoria y aspiración.

Efectos paradójicos

Sinergismo con otras sustancias, por ejemplo, alcohol



Diagnóstico

Antecedentes de tratamiento

Determinación de niveles en orina, cualitativa y cuantitativa

Aparición en forma rápida

Estudio de uso de otros tóxicos o fármacos, en especial alcohol y otros depresores del sistema del nervioso central



Tratamiento

Benzodiazepinas

Manejo básico ABCDE

Disminución de absorción

Lavado gástrico: se realizará de 1- 2 horas tras la ingesta, con control de nivel de conciencia y manejo asegurado de vía aérea.

Carbón activado (1g/kg peso).

Antídoto: FLUMACENILO

Antagonista selectivo en el receptor GABA

VIDA MEDIA CORTA: 20-45 min.

Dosis: 0.5 mg/min a pasar IV en bolo, repetir dosis hasta 2-3 mg en bolus de ser necesario

Se puede emplear en perfusión con dosis estándar de 0.25mg/hora



Barbitúricos

- Utilizados como antiepilépticos y en algunos casos en el ámbito de anestesia general
- Poseen efecto sedantes e hipnóticos con aparición de efectos dentro de los 15-30 minutos
- Se clasifican según su tiempo de acción en ultracortos, corto, media y prolongado



Aspectos farmacocineticos

- Buena absorción oral.
- Rápido inicio de acción: 30 min.
- Efecto máximo en 4 horas.
- Metabolismo hepático con eliminación final renal.
 - En función de vida media, tiene más o menos influencia la eliminación renal (alcalinización) o hepática.
- Baja unión a proteínas, liposoluble.



Clínica

En cuadros leves: Falta de coordinación, lentitud en el pensamiento, deterioro del juicio, marcha atáxica y somnolencia.

En cuadros moderados graves: Coma profundo, hipotensión, depresión miocárdica, edema agudo de pulmón no cardiogénico.

La morbimortalidad aumenta cuando existe asociación con otros depresores!!



Tratamiento

Estabilizar al paciente y medidas de descontaminación gastrointestinal

Carbón activado y diálisis gástrica

Diuresis forzada alcalina, en caso de vida media larga como fenobarbital (más hidrosolubles), aumenta varias veces la eliminación.

Hemodiálisis

Solicitar laboratorios y control cardiaco

La indicación de hemodiálisis se basan en criterios clínicos de gravedad:

Coma profundo sin respuesta a la terapia, insuficiencia renal, edad avanzada, shock



Antidepresivos

- **Tricíclicos**

- Imipramina, desimipramina, clorimipramina, amitriptilina, nortriptilina

- **Heterocíclicos**

- Amoxapina, fenzelina, bupropion, trazodona, doxepina

- **IMAO**

- Iproniazina, fenzelina, moclobemida, selegilina

- **Inhibidores de la recaptación de la serotonina**

- Fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram

- **Nuevos antidepresivos**

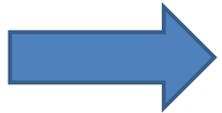
- Venlafaxina, mirtazapina, reboxetina



Tricíclicos

Mecanismo fisiopatológico

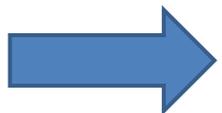
Bloqueo de la recaptación neuronal de norepinefrina, serotonina y en menor medida dopamina



Bloqueo de receptores colinérgicos muscarínicos



Bloqueo de los receptores de histamina



Bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa -1



Aspectos farmacocineticos

- Alta unión a proteína
- Se absorben con lentitud por efectos colinérgicos
- Gran liposolubilidad
- Recirculación enterohepática!!



Clínica

Efectos anticolinérgicos

Boca seca, midriasis, visión borrosa, hipertermia, taquicardia, retención urinaria e hipoperistaltismo

Efectos cardiológicos

Hipotensión arterial y arritmias ventriculares

Efectos neurológicos

Disminución del nivel de conciencia y convulsiones



Tratamiento

Manejo básico ABCDE

Disminución de absorción

Lavado gástrico: se realizará de 1- 2horas tras la ingesta, con control de nivel de conciencia y manejo asegurado de vía aérea.

Carbón activado (1g/kg peso)/ Diálisis gástrica hasta mejoría clínica



Antiinflamatorios no esteroideos

- Salicilatos
- Indoacéticos: Acemetacina, Indometacina, Sulindac, etc
- Arilo-acéticos: Diclofenaco, Ketorolaco, etc
- Ácidos enólicos: A)Oxicanes: Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam
B)Pirazolonas: Fenilbutazona, Oxifenbutazona
- Arilpropiónicos: Ibuprofeno, Dexketoprofeno, Flurbiprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno
- Otros: a)Para-aminofenol: Paracetamol
b) Coxibes (inhiben selectivamente el COX-2): Celecoxib, Etoricoxib
c) Varios: Nabumetona, Glucosamina, Nimesulida



Salicilatos

Potencial toxico subestimado, con tasa de morbimortalidad que puede aumentar de sobremanera si existe retraso diagnostico.

Metabolismo

Biodisponibilidad oral 80% a 100%

Su unión a proteínas y vida $\frac{1}{2}$ varia a concentraciones toxicas

Toxicidad

En adultos y pediátricos: ORAL: mayor de 150 mg / kg. *La toxicidad es mejor valorada mediante su examen físico, electrolitos y análisis de gases*



Intoxicación Aguda

***ALT. DEL EAB + HIPERTERMIA
+ ALT. DE CONCIENCIA***

- ***LEVE*** (45-65mg %).
Dolor abdominal, náuseas, vómitos, taquipnea, zumbidos, vértigo, somnolencia o irritabilidad.
- ***MODERADA*** (65-90mg %).
Letárgica o excitabilidad, marcada taquipnea, hipertermia, epigastralgia, equimosis, melena, alteraciones hidroelectrolíticas, acidosis metabólica.
- ***SEVERA*** (90-120mg %).
EAP no cardiogénico, IRA, acidosis mixta, coma, edema cerebral, convulsiones.



Table 5. Clinical symptoms typically presented in acute salicylate poisoning (adult)

Central nervous system	Acid-base disturbances
Tinnitus	Anion gap increase
Hearing loss, muffled sounds	Metabolic acidosis
Agitation	Metabolic alkalosis (early; vomiting)
Hallucinations	Respiratory alkalosis
Lethargy	Respiratory acidosis (late)
Gastrointestinal	Hyponatremia
Nausea	Pulmonary
Vomiting	Tachypnea
Gastritis	Hyperpnea
Metabolic	Pulmonary edema
Hyperthermia	Renal
Diaphoresis	Proteinuria
Hyper- or hypoglycemia	Water retention
Ketonuria	Dehydration
Cardiovascular	Coagulation
Tachycardia	Bleeding time alteration
Hypotension	Hypoprothrombinemia
Arrhythmias	
Asystole or cardiac arrest	



Diagnostico

- Sospecha clínica
 - ***Salicilemia***
 - EAB
 - Orina (PH, cetonas)
- Se solicitan al mismo tiempo
Repetir con frecuencia hasta
que el paciente mejore
clínicamente.
(2-4 hs)

La toxicidad de los salicilatos se correlaciona *pobrementemente* con las *concentraciones séricas* debido a que el pH cambia la distribución de ellos

Hemograma, Fx renal, Fx hepática, Quick, Kptt.



Tratamiento

Estabilizar al paciente y medidas de descontaminación gastrointestinal

Carbón activado Considerarse incluso pasadas mas de 6 horas

Alcalinización urinaria

Hemodiálisis

- Solicitar laboratorio:- Ionograma, glucemia y función renal
 - Salicilemia
 - Gasometría sangre arteria
 - Hemograma, función hepática y coagulación
 - Ph urinario



Alcalinización urinaria

- Debido a que el ácido salicílico es un ácido débil ($pK_a 3$) se ioniza en medios alcalinos y puede ser atrapado ahí.
- La alcalinización de la sangre con HCO_3 impide que los salicilatos entren en el cerebro y la alcalinización de la orina ($pH 7,5$) aumenta la excreción urinaria de ellos.



Paracetamol



Mecanismo de Acción

La acción antipirética y analgésica está mediada por la inhibición de la síntesis de la prostaglandina E2 (PGE2) en el SNC ya sea a través de la inhibición directa de la COX -2 o la inhibición de la PGE sintetasas asociada a la membrana

Metabolismo

Se metaboliza en el hígado. El 90 % se convierte en conjugados de glucurónidos 65% y sulfatos 30% sin efectos tóxicos.

Menos del 5% se convierte en N - acetil parabenzo-quinonimina (NAPQI)



- Formación de cantidades excesivas de NAPQI, aumento del consumo de glutatión.
- La regeneración del glutatión es un proceso enzimático saturable lento.
- Es un potente oxidante que se une a las valencias de las proteínas y producen muerte celular.
- Se trata de una necrosis centrolobular



Toxicidad

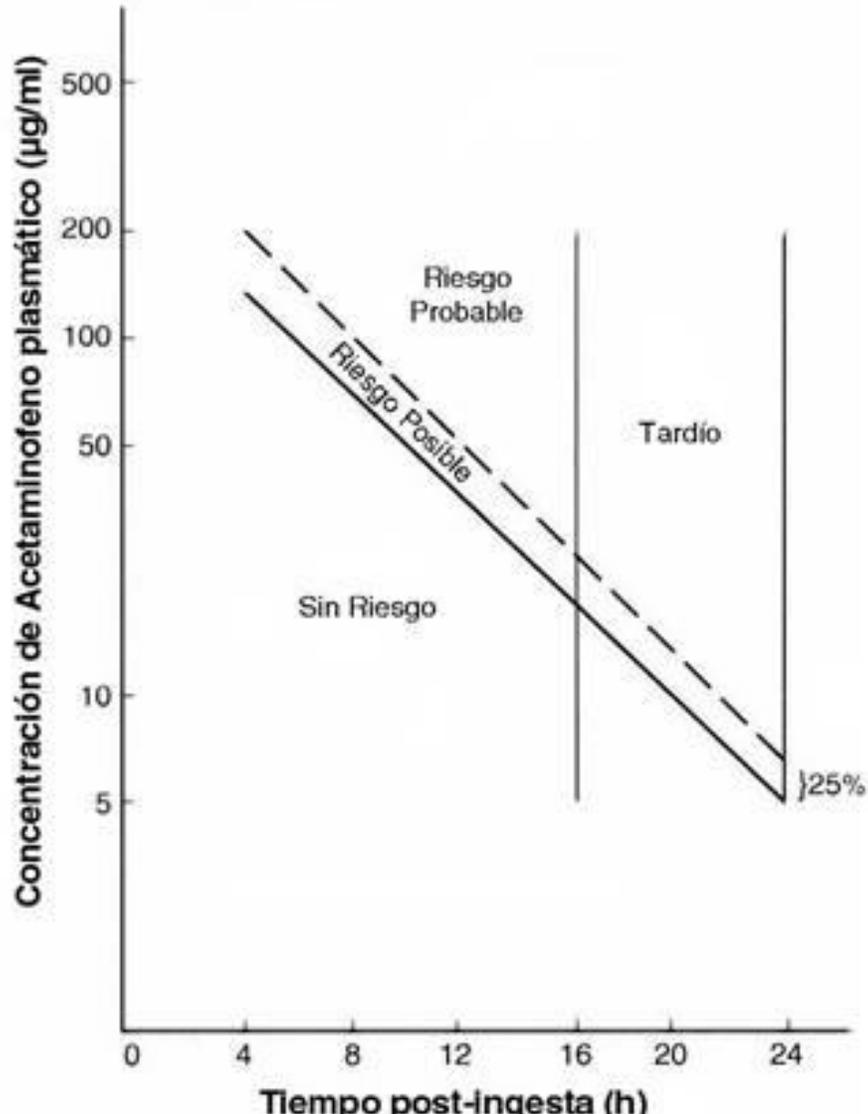
En adultos y pediatría: ORAL: mayor de 150 mg / kg o más de 7,5 g, lo que sea menor.

Clínica

1. Fase: primeras 24hs postingesta. Oligosintomático, ligeras nauseas, anorexia y vómitos
2. Fase: a las 36 hs postingesta. Disminución de los síntomas.
3. Fase: entre 72 y 96 hs. Pico anormalidades hepáticas. Síntomas relacionados al daño hepático.
4. Fase: a partir del 7- 10 día. Resolución Ante la mala evolución ocurre la muerte los 7 y 10 días posteriores a la ingesta. Si el paciente se restablece comienza la mejoría de los parámetros de hepáticos.



El Nomograma de Rumack-Mattheu



► Predice el riesgo de toxicidad hepática
Relaciona niveles de paracetamol con tiempo tras una dosis única

► tiempo conocido transcurrido desde la ingestión



Tratamiento

Medidas de descontaminación gastrointestinal

Carbón activado en la 1^o hora luego de la ingesta. □ En ingesta de múltiples sustancias se puede dar más allá de las 2hs de la administración del carbón activado.

- Realizar laboratorio a las 4 hs de la ingesta: Paracetamol.
- Antídoto: N-acetil-cisteína → Dador de glutatión, el cual al combinarse con el metabolito tóxico actúa como protector hepático. □ Efectivo dentro de las 8hs postingesta. □ La efectividad cae progresivamente luego de las 8hs.



N- Acetil-cisteína

- Dosis ingerida Mayor o igual de 7,5 gr de paracetamol.
- Dosis ingerida Mayor o igual de 150mg/Kg de paracetamol.
- Niveles plasmáticos a las 4 hs postingesta mayor o igual a 150mg/l.
- Niveles plasmáticos según nomograma de Rumack por encima de la curva de posible riesgo.
- Si desconoce momento de la ingesta o hay signos de hepatotoxicidad.

*Muchas Gracias
por su atención!!*

