UNIVERSIDAD CENTRAL "MARTA ABREU'' DE LAS VILLAS
Química – Farmacia

Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas

TRABAJO DE DIPLOMA

Título: *"Actualización del Programa de Tóxicovigilancia de la provincia de Cienfuegos en el período 1991 – 2004''.*

Autora: *Dumelqui Jiménez Alvarez*
Tutor: *Dr. Sc. Antonio Pérez Donato*

Asesores: *Dr. Sc. Remigio Cortés Rodríguez*
Lic.Gredsy Escandón López

"Año de la Alternativa Bolivariana para las Américas"

Santa Clara, Villa Clara

2005

RESUMEN

El trabajo se centró en un estudio de toxicovigilancia sobre las defunciones por intoxicación por sustancias químicas ocurridas en la provincia Cienfuegos en el período de 1991-2004.

Los datos fueron obtenidos de las fuentes existentes en el Departamento de Estadística de la Dirección Provincial de Salud de Cienfuegos.

A través de la revisión de dicha información fue posible determinar las causas más frecuentes de mortalidad, así como identificar las principales sustancias o grupos químicos que incidieron en la misma. Se calcularon, además, las tasas de mortalidad por 100000 habitantes por municipios y de la provincia, evaluándose su comportamiento. Se asociaron las defunciones de acuerdo a los grupos de edades, sexo, así como las zonas (rural o urbana) de mayor incidencia.

Como conclusiones del trabajo se obtuvo que la principal causa de muerte la constituyó el suicidio (67.6%). Las sustancias químicas de mayor incidencia causantes de defunción fueron los Pesticidas (42.2%) y los Medicamentos (16.7%).

Con respecto a la edad podemos decir que la categoría de adulto (15-59 años) fue la más representativa (67.6%).

En cuanto a la cantidad de defunciones determinadas por el sexo podemos plantear que existe un mayor porciento de incidencia en el sexo masculino (57.84%).

En las zonas urbanas se presentaron las mayores incidencias (71.9%).

INDICE

Introducción **1**

Capitulo I. Sustancias Químicas de interés farmacológico **3**

Pesticidas 3

Dipiridilos 7

Organofosforados 9

Carbamatos 16

Organoclorados 19

Medicamentos 27

Antipsicóticos 28

Barbitúricos 29

Antidepresivos 30

Benzodiazepinas 31

Cáusticos y corrosivos 32

Capitulo II. Terapia Antidótica **34**

Problemas especiales de los paises en el desarrollo 35

Clasificación de antídotos y otros agentes 36

Diferentes puntos de vista en la terapia antidótica enfocada
por la literatura especializada 37

CapítuloIII. Materiales Métodos **41**

CapítuloIV. ResultadosyDiscución **43**

Conclusiones **47**

Recomendaciones **48**

Bibliografía **49**

Anexos **52**

INTRODUCCION

La política del gobierno de Cuba le brinda hoy más que nunca una atención de prioridad al fortalecimiento del programa de toxicovigilancia. En este sentido se han tomado acciones, como es la creación de tres centros regionales ubicados en las provincias de La Habana, Santiago de Cuba y Villa Clara respectivamente, los cuales se encargaran de atender el Centro, Occidente y Orinte de Cuba. Estos tendrán entre sus tareas básicas, ante todo, preservar la salud de la población, la protección al medio ambiente, así como la elaboración de programas de toxicodivulgación.

No se conoce la incidencia de las intoxicaciones en el ámbito mundial. Sin embargo cabe calcular que cada año muere un millón de personas a consecuencia de diversos envenenamientos. En la actualidad se utilizan en el mundo decenas de miles de sustancias tóxicas artificiales y cada año aparecen en el mercado entre 1000 y 2000 productos químicos nuevos.

Todas las personas están expuestas a sustancias químicas tóxicas, por lo general en dosis mínimas y subtóxicas, como consecuencia de la contaminación del medio ambiente y de los alimentos. En algunos casos, la gente puede sufrir exposiciones masivas, o incluso mortales, cuando se produce una catástrofe de origen químico o en casos aislados de intoxicación accidental o intencional. En muchos casos las intoxicaciones agudas surgen inesperadamente y los trastornos orgánicos y funcionales que se presentan evolucionan rápidamente a formas graves que incluso pueden producir la muerte, por tal motivo se han establecido programas de farmacovigilancia que pueden servir de marco tanto para la prevención como para el tratamiento.

Desarrollar programas de toxicovigilancia y toxicodivulgación son los eslabones básicos para enfrentar las intoxicaciones químico-tóxicas que afectan a la población, las cuales ocurren en cuantías alarmantes en nuestros días, y que han sido puestas en evidencias en los reportes sistemáticos que brinda el CENATOX de Cuba (Centro Nacional de Toxicología). Lo referido anteriormente nos orientó a postular la hipótesis ¨el conocimiento de los indicadores mas importantes relacionados con la toxicovigilancia (causas de intoxicaciones, frecuencia, tasa, agente químico causal, frecuencias rural / urbana y grupos poblacionales afectados) en la provincia de Cienfuegos permitirán caracterizar el territorio¨.

Partiendo de los criterios antes expuesto y conociendo que la investigación en este campo de la Tóxicovigilancia se debe actualizar constantemente nos prepusimos cumplimentar los objetivos siguientes:

Generales

- Establecer la incidencia de intoxicaciones agudas causantes de defunciones en la provincia de Cienfuegos para realizar actualización del Programa de Toxicovigilancia de dicha provincia en el período 1991 – 2004.

Específicos

1. Identificación de principales causas que han provocado defunciones por intoxicaciones en los ocho municipios de la provincia de Cienfuegos en el período comprendido de 1991-2004.
2. Conocer las principales sustancias químicas que han provocado defunciones en los ocho municipios de la provincia de Cienfuegos en el período comprendido de 1991-2004.
3. Establecer criterios de la incidencia por municipios y su representatividad asociada a determinadas sustancias químicas.
4. Clasificar la frecuencia de defunciones en base a grupos de edades, sexo, y zona.

Capítulo I. Sustancias Químicas de interés toxicológico

- Pesticidas

El uso de los pesticidas trae consigo peligros para la salud, este criterio es conocido hace años. En este sentido los estudios de la ciencia toxicología han dedicado un espacio en su universo a la "toxicología de los pesticidas" de forma particular, teniendo como tareas básicas el conocimiento de la toxicicidad de insecticidas, herbicidas, funguicidas, bactericidas, rodenticidas, vermicidas, etc., asociada a su aplicación en los campos, residualidad en alimentos, y estableciendo el criterio de riesgo para el hombre, animales y plantas. [1,2, 3,4]

Los pesticidas pueden causar, en el peor de los casos, disfunción de órganos, manifestaciones clínicas, etc., estos elementos dependen de las circunstancias e intensidad de la exposición en los casos agudos, con las manifestaciones inmediatas. Estos tóxicos no sólo causan los efectos inmediatos anteriormente mencionados, sino que provocan efectos crónicos que pueden manifestarse sólo al paso de algunos meses o años después de la exposición y pueden ocurrir por exposición a bajos niveles de estos. [5, 6,7]

Se ha demostrado que los bajos niveles de exposición pueden causar serios problemas en el sistema inmune, desórdenes metabólicos, defectos neurológicos, anomalías reproductivas, cáncer y otras enfermedades crónicas. [8,9, 10,11]

Se plantea que no sólo las personas que trabajan con ellos son las únicas expuestas al contacto, sino que prácticamente todas las personas han contactado con pequeñas cantidades de estos venenos mediante la comida, agua o aire contaminados. Esto se puede ejemplificar por los estudios desarrollados por Pesticide Action Network (PAN) los cuales demuestran presencia de pesticoidas en vegetales, frutas, arroz, y otros tipos de alimentos.[7,11,12]

El personal profesional que tiene relación en su campo de trabajo con este tipo de sustancia química encuentra entre las limitaciones fundamentales la gran variedad de productos químicos que los representan, la gama amplia de nomenclaturas que identifican a los productos más comercializados, el empleo de mezclas de diferentes compuestos químicos para aumentar su efectividad, entre otras; lo que complejiza la identificación de las mismas para contribuir en la aplicación de la terapia antidótica. [3,13,14]

Los pesticidas se agrupan en diferentes grupos o familias químicas, atendiendo a características comunes existentes en sus estructuras químicas. Sobre esta base se destacan los organofosforados, organoclorados y dipiridilos, como los más peligrosos desde el punto de vista de su toxicidad aguda con desenlace fatal en las condiciones de Cuba. [15] (Ver Anexo 6). Los aspectos referidos

anteriormentedemuestran la complejidad de los pesticidas, razón por la cual en las dos últimas décadas , los textos de toxicología abordan de forma difernciada este tema [14, 16, 17, 18]

En el presente capítulo trataremos los principales grupos químicos causantes de defunciones por intoxicaciones agudas en la provincia de Cienfuegos, haciendo énfasis en las características distintivas del grupo de intéres toxicológico, que además brinden criterios de interés con vistas a establecer la terapia antidótica.

Problemas en la salud por uso de pesticidas

Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) en un reciente estudio realizado, el impacto desfavorable que han producido los pesticidas en la salud y el medio ambiente sigue en ascenso, además continúa siendo una materia muy controvertida. También se descubrió que muchos de estos productos son usados por razones de mejoramiento en la estética, o sea, por darle una buena apariencia al producto sin tener nada que ver la producción o cualidades nutritivas de los alimentos. [8]

Las intoxicaciones por pesticidas las podemos clasificar, desde el punto de vista toxicológico de su curso, en **agudas y crónicas** y hacer un señalamiento a la posible consecuencia de la exposición al dañar estructuras celulares como los ácidos nucleicos, entre otros, que se manifiestan tardíamente. [10,11,19,20]

Las **intoxicaciones agudas** ocurren cuando la exposición es generalmente a dosis altas y los síntomas aparecen en corto tiempo (desde pocos minutos hasta horas posteriores). [3]

Según el riesgo potencial de los pesticidas la Organización Mundial de la Salud (OMS) los clasifica en lo referente a la intoxicación aguda en extremadamente peligroso, altamente peligroso, moderadamente peligroso y débilmente peligroso y atendiendo a los efectos clasifica estos en locales y sistémicos. [14,21]

Las **intoxicaciones crónicas** por otra parte pueden estar determinadas por exposiciones bajas por un período largo de tiempo, lo que indica que las manifestaciones se presentan meses e incluso años posteriores de haber estado en contacto con la sustancia por primera vez. Los efectos pueden ser disímiles destacándose cáncer, lesiones cerebrales, daños en el hígado, riñones o enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC). [6,7,20]

Como se puede deducir los pesticidas pueden causar alteraciones endocrinas manifestadas por defectos en el sistema reproductor masculino, cáncer de testículo en el hombre, cáncer de mama y endometriosis. [19,20]

Las manifestaciones tardías o muy separadas de la exposición inicial es un elemento a considerar, pues resulta técnicamente difícil establecer la causa sobre la base de un diagnóstico efectivo. Muchos estudios de mutagénesis, realizados a pesticidas han demostrado los cambios que provocan estas sustancias en los genes que portan la información hereditaria, los estudios preclínicos han demostrado efectos sobre la reproducción (reducción cuantitativa de espermatozoides, disminución de la ovulación, disminución del aporte de testosterona por la próstata, incapacidad para concebir en ambos sexos, impotencia o frigidez, abortos frecuentes), además manifestaciones de teratogenicidad (malformaciones no especificadas), fetotoxicidad (muertes prenatales) y embriotoxicidad (resorción de embriones).[21,22]

A modo de resumen podemos plantear como dato representativo de experimentos preclínicos que el 30% de los pesticidas, el 50% de los herbicidas y el 89% de los funguicidas usados en la agricultura causan tumores. [8]

Población expuesta a los plaguicidas

La población general sufre una exposición a largo plazo provocada por la presencia de resuiduos de plaguicidas en los alimentos como consecuencia de los tratamientos fitosanitarios, así como por los contaminantes ambientales.Debe tenerse en cuenta que todos los plaguicidas tienen una cierta toxicidad y, por tanto sus residuos puede suponer un riesgo para la salud de los consumdores si superan varios límites. Cada plaguicida tiene un período de seguridad para la recolección (tiempo que ha de transcurrir entre el tratamiento fitosanitario y la recoleccion de los productos a consumir). La magnitud de los efectos acumulativos de dosis baja aplicadas de plaguicidas no es bien conocida a pesar de lo cual se emiten recomendaciones de las dosis máximas tolerables de plaguicidas en alimentos, aire y agua de consumo humano [21,23]

Tipos de efectos sobre la salud

Según la cronología debemos distinguir entre la patología aguda (cercana a la exposición), y los efectos de largo plazo de estos últimos se han estudiado la martalidad, aparición de cánceres, efecto citogenéticos, efectos sobre el sistema reproductor y morbilidad por causas distintas al cáncer (hígado, aparato respiratorio y sistema nervioso y piel).[6,23]

- **Efectos a largo plazo**

Los efectos a largo plazo de los plaguicidas sobre la salud humana se producen por el depósito de éstos en el organismo o por los efectos acumulativos irreversibles que persisten después de la exposición a las sustancias. No se pueden establecer con certeza niveles de dosis a partir de la cual aparecerán las consecuencias de la exposición crónica. A pesar de la mucha información que se posee en la actualidad de los efectos a largo plazo de los plaguicidas todavía son muchos los datos incompletos y controvertidos. La exposición simultánea a muchos agentes tóxicos es un factor a considerar.[18]

- **Cáncer**

Hay evidencias de que pueden relacionarse con los pesticidas agrícolas la aparición de los tumores siguientes: linfoma no Hodgking, sarcoma de téjidos blandos, leucemias y tumores del sistema nervioso. Otros tumores se vinculan con el uso específico de algunos pesticidas como es el cáncer de hígado y páncreas asociados a hidrocarburos clorados, los mielomas múltiples de etiología no clara. Estudios desarrollados en España se plantea que la incidencia de cáncer de próstata y testículo son más frecuentes que los de pulmón , vejiga, laringe, boca y faringe.[9]

La presencia de disolventes orgánicos en las fomulaciones que se aplican puede tener un papel relevante en el riesgo carcinógeno: el benceno se relaciona con la aparición de leucemias, otros como el cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2 dicloroetano, 1,4 dioxane, y el 2 nitripropano se les considera cancerigenos potenciales, existiendo otro grupo que no han sido estudiados en lo referente a su potencial mutagénico y cancerígeno.[9]

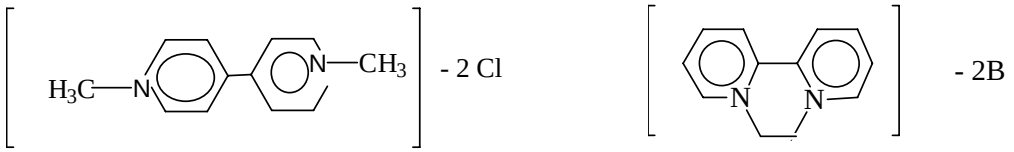
- **Dipiridilos**

Estos productos químicos son empleados en la destrucción de las malas hierbas. Su uso se ha extendido en los últimos años extraordinariamente y prácticamente es empleado en gran parte de nuestro planeta.

Sus efectos herbicidas se descubrieron a finales de los años 1950 y se comercializó por vez primera en 1962, son herbicidas de contacto y de acción rápida que se degradan rápidamente al entrar en contacto con el suelo. El mecanismo de acción en las plantas y animales se basa en la formación de radicales libres de tipo catiónicos y no los aniónicos formados de la sales, ya que estos últimos son ampliamente disociados en la solución de las preformulaciones que se realizan hasta su aplicación. Se plantea que debido a la reducción que sufren estos radicales toman un electrón y se produce una inhibición del transporte de electrones, esto afecta tanto la fotosíntesis como la reducción tetravalente del oxígeno en la fosforilación oxidativa de las células de mamíferos. La formación de especies radicálicas intermedias es la causante de sus efectos tan drásticos en los mamíferos. Conjuntamente con lo antes referido se

debe adjuntar que es un producto corrosivo, por tanto los efectos sobre los téjidos le confieren una doble peligrosidad. [24]

Indudablemente resulta oportuno esclarecer que existen dos herbicidas: el paraquat (1,1´ - dimetil – 4 – 4´ – bispiridilo – dicloro), el cual tiene una Dl_{50} de 150 mg/Kg de peso y que es comercializado con el nombre común de Gramoxone, y el diquat (1,1 – etilen – 2,2´– bipiridilo – dibromo) el cual tiene una Dl_{50} de 400 $^{mg}/_{Kg}$ y es conocido por el nombre común de Reglone, las fórmulas de ambos compuestos se expresan seguidamente.



Gramoxone Reglone

Figura 5: Estructura química de herbicidas del grupo dipiridilo. [17]

Los síntomas y lesiones en caso de ingestión que caracterizan la intoxicación es ardor en la boca, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas con sangre, en algunos casos, propio de su acción corrosiva, posteriormente se aprecian quemaduras químicas que dan lugar a inflamación y ulceración en la boca, garganta y aparato gastrointestinal. Los efectos sistémicos por la acción de radicales libres y el estrés oxidativo asociado se hacen manifiestos según la dosis algunas horas y hasta 2 días posteriores a la exposición, pueden instaurarse lesiones hepáticas y renales las que pueden tener un carácter reversible. [17]

El aspecto más agresivo de la intoxicación por los herbicidas de este grupo y en particular el Gramoxone y Reglone es aproximadamente en el $10^{\underline{mo}}$ día post – intoxicación, se presenta una bronquitis obliterante bilateral, con una proliferación de tejido fibroso en las terminaciones bronquiales y los alveolos que causa una fuerte disnea y finalmente la muerte en prácticamente 95 – 100% de las intoxicaciones. [25]

Aspectos terapéuticos

No existe un antídoto específico para el tratamiento de la intoxicación por Paraquat y Diquat. Lo más importante es tratar de eliminar la sustancia química y limitar la absorción. La mayor parte se elimina por las heces sin alteraciones cuando se administran sustancias adsorbentes, fundamentalmente la Bentonita ha mostrado una alta efectividad. La sustancia química que se ha absorbido puede eliminarse por diuresis forzada por vía renal, si no está muy afectada, durante algunos día. La hemoperfusión empleando filtro de carbón vegetal puede eliminar una parte del tóxico de la sangre. Por otra parte la hemodiálisis le confiere pocas probabilidades, cuando existen daños importantes a nivel renal. [17,26,27]

Este mismo autor referido anteriormente plantea que el empleo de grandes dosis de glucocorticoides e inmunosupresores pudieran tener efecto en el atenuar la proliferación fibrosa en los pulmones.

Los primeros auxilios están encaminados a provocar el vómito si este no está produciéndose, e inmediatamente aplicar un absorbente bajo conjuntamente con un catártico que puede ser Manitol (200 mL de una solución acuosa al 20%) o Sulfato de magnesio o sódico.

- **Organofosforados**

Este grupo es indiscutiblemente uno de los de mayor interés toxicológico, puesto que cuenta con más de 50000 sustancias sintetizadas, de las cuales más de 50 son empleadas en la esfera agropecuaria como pesticidas. [13]

Los organofosforados (COF) insecticidas son derivados del Acido fosfórico, en la medicina se han utilizado clasicamente para el tratamiento de la miastenia gravis, el glaucoma, el ileo paralítico y la atonia vesical, y mas recientemente para tratar algunos tumores, la enfermedad de Alzheimer, y la retinitis por citomegalovirus, algunos paises utilizan los COF como armas de guerra química, en la industria se utilizan como aditivos del petroleo, disolventes, en las industrias de colorantes, barnices, cuero artificial, aislantes eléctricos, impermiabilizantes, ignífugos, ablandadores de plásticos, plastificantes del caucho, etc.

En el ámbito doméstico forman parte de de la formulación de muchos insecticidas para cucarachas y hormigas, sin embargo el uso mas relevante es en la agricultura fundamentalmente como insecticidas, y en menor grado como helminticidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, y herbicidas, en la actualidad los insecticidas organofosforados son los empleados con mayor frecuencia en todo el mundo, y por ello son frecuentes las intoxicaciones por estas sustancias.[13,24,25]

Se plantea que son sustancias muy liposolubles, su volatilidad es variable, aunque se suelen utilizar como IOF los compuestos menos volátiles.Una vez que entran en un organismo vivo, poseen una corta

vida media en el plasma y un elevado volumen de distribución en los téjidos. Los COF son atacados por una serie de enzimas (esterasas, enzimas microsomiales, transferasas , fundamentalmente en el hígado, sufriendo una serie de transformaciones químicas, las cuales tienden a aumentar la hidrosolubilidad del plaguicida, y por consiguiente facilitan su excreción , aunque en ocasiones el metabolismo aumenta su toxicidad. Debido a su alta liposolubilidad los COF se acumulan en téjidos ricos en grasas, como en el paniculo adiposo, o el téjido nervioso, desde donde pueden ser liberados nuevamente al torrente sanguineo. Los COF se eliminan por vía urinaria y heces, en su forma activa o previa metabolización hepática. [19,26,27]

Desde el punto de vista químico se tratan de fosfatos, tiofosfatos, ditiofosfatos, etc; halogenados o no que responden a la fórmula general representada en la figuar 1, donde R1 y R2 son radicales alquil, ariloxi, amida o mercaptan y donde X es un halógeno, cianuro, tiocianato, tiofenil, fosfato, o caboxilatos.

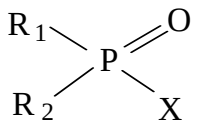


Figura 1. Representación de la fórmula química general de organofosforados. [24]

Fréjaville y Bourdon en su texto “Toxicología Clínica y Analítica” subdividen el grupo en tres grandes familias químicas, familia de los alquilpirofosfatos, alquiltiofosfatos o alquilfosfatos (los más numerosos) y familia de las fosforamidas, además identifica que los organofosforados pertenecientes a las dos últimas familias sólo se convierten en activos después de sufrir una activación metabólica en el hígado.[13,24]

El texto publicado recientemente ¨Ambiente y Enfermedades¨ expresa las combinaciones que es obtienen transformando el ácido fosfórico por técnicas de síntesis diversas, que permitenconseguir estos productos cuya nomenclatura química es variada, y resume la subdivisión de este grupo en base a su nomenclatura química según se refleja en la figura 2 con la infinidad de combinaciones que pueden deducirse.[24]

$(RO)_2 – (PO) – (OR)$: $\Rightarrow$ Fosfatos

$(RO)_2 – (PS) – (OR)$: $\Rightarrow$ Fosforotioanatos

$(RO)_2 – (PS) – (SR)$: $\Rightarrow$ Fosforotioalatos

$(RO)_2 – (PS) – (SR)$: $\Rightarrow$ Fosforotioanato – tioalatos (ditiofosfatos)

$(RO)_2 – (PO) – (R)$: $\Rightarrow$ Fosfonatos

$(RO)_2 – (PO) – (Hal)$: $\Rightarrow$ Halogenfosfoidatos

$(RO)_2 – (PO) – (NR)_2$: $\Rightarrow$ Fosforodiamidatos

Figura 2. Nomenclatura aproximada del grupo de los organofosforados (Según Álvarez. 1999)

De forma general, se plantea que las sustancias químicas organofosforadas con grupos metil son menos tóxicas que los que presentan grupos etil, siendo los primeros 7 – 8 veces menos tóxicos; se plantea, además, que los derivados fosfatos se hidrolizan rápidamente y poseen mayor toxicidad que los fosforotioatos y los fosforoditioatos, pero suelen ser menos persistentes. [14,28] Los textos dedicados a la especialidad de la guerra química aportan sin lugar a dudas amplia información en lo referente a organofosforados y aspectos químicos distintivos de su toxicidad asociada a características químicas en su uso como neurotóxicos, como son el Sarin y Soman, organofosforados que tiene en su estructura flúor, se hidrolizan con facilidad y se convierten en hidrosolubles y son considerados los tóxicos más potentes de este grupo. Otros agentes fosforados orgánicos con acción insecticida y de interés como arma química es el VX (Fosfoliltiocolina)., DFP (Dipropoxy –(2) – fosforilfluorid Diisopropilfluorofosfato), Tabum (Dimetilaminoetoxifosforilcianuro), etc. [29]

Al referirnos a las características químicas más generales de los organofosforados podemos decir que tienden a descomponerse en medio alcalino y a la hidrólisis. A causa de sus fuertes propiedades liposolubles, estos compuestos pueden translocarse a diferentes tejidos, posteriormente por acción metabólica en el caso de los compuestos azufrados sufren una sustitución de este por el oxígeno aumentando su hidrosolubilidad y este homólogo oxigenado muestra una toxicidad más potente que el azufrado, pero su estabilidad química es poca y se convierte rápidamente en dos fragmentos no tóxicos. [14,29] Tanto la composición química como la agrupación de los átomos en la estructura de la molécula puede hacer variar la toxicidad de los diferentes representantes de este numeroso grupo. [5,14,18]

De forma general podemos enumerar algunas reglas generales que intervienen en la toxicidad.

1. Los compuestos “tiano” (átomo de azufre unido al de fósforo) son, por lo general, menos tóxicos que los “oxo” (átomos de oxígeno unido al de fósforo).
2. Los derivados “metil” son menos tóxicos que los “etil”.
3. Los derivados “fosfatos” poseen una mejor acción insecticida de choque que los “tiano” y “ditiofosfato”. En cambio, los primeros son menos persistentes.
4. La introducción de uno o más átomos de halógenos en la estructura molecular y aún su propia ubicación dentro de la misma, puede hacer variar la toxicidad de los distintos productos.

De forma general se plantea que existe un mecanismo de acción tóxico general para el grupo químico organofosforado. Este mecanismo se basa en la capacidad de estos compuestos de formar enlaces covalentes, muy estables, con la colinesterasa quitando de esta un ion hidroxilo de la serina en el punto activo de la enzima, produciendo una inhibición irreversible de la misma por la fosforilación de sus sitios y acumulándose de forma secundaria la acetilcolina a nivel de todos los receptores colinérgicos. [3,4,5,16,29,30]

Los síntomas que se presentan en la intoxicación por este grupo comprenden anorexia, náuseas, vómitos, cólicos, diarreas, incontinencia fecal y urinaria, broncoespasmo, disnea, tos, miosis marcada, dolor ocular, congestión conjuntival, dificultad para la visión lejana, salivación, lagrimeo, sudoración, bradicardia e hipotensión. En lo referente al aspecto neuromuscular aparecen sacudidas y calambres, fasciculaciones, debilidad, ataxia y parálisis muscular. Se pueden presentar, además, palidez, taquicardia, cefalea, debilidad generalizada, temblor, vértigo, ataxia, confusión, pérdida de reflejos, respiración de cheyne – stokes, convulsiones, coma y paro respiratorio. [13,16,17,18,30] Debido a la diversidad de estructuras químicas entre los diferentes compuestos organofosforados, se presentan importantes variaciones en las manifestaciones clínicas, las que pudieran no corresponder con el mecanismo de acción general planteado para este grupo e incluso su tratamiento debe ser analizado. [25]

Tratamiento

Los tratamientos actuales de pacientes intoxicados con COF se basan en la administración de atropina (para proteger los receptores muscarínicos), oximas (para acelerar la reactivación de la acetilcolinesterasa inhibida) y benzodiacepinas (para evitar convulsiones), por su parte la administración de fosfotriesterasas (FTE) (enzimas implicadas en la destoxicación de COF por hidrólisis) ha demostrado ser un tratamiento muy eficaz frente a intoxicaciones por insecticidas OF).

El tratamiento específico está condicionado por un parasimpaticolítico (sulfato de atropina) con el objetivo de atenuar los efectos causados por la acción de la acetilcolina a diferentes niveles del organismo. El bloqueo competitivo de la atropina es un elemento fundamental en la terapia antidótica en envenenamiento por estos pesticidas organofosforados. [4,8,16,17,31]

<u>Sulfato de Atropina:</u> Los criterios posológicos abogan por la atropinización por vías *iv, o im* , de forma lenta:

Adultos: 1 – 2 mg

Niños: 0.05mg / kg

Se plantea que la atropina debe ser aplicada cada 5 – 15 min hasta que aparezcan signos de atropinización (mucosas secas, rubicundez, fr4ecuencia cardiaca 140 – 160 por minutos, midriasis), no debe aplicarse en pacientes cianóticos porque pueden producir fibrilación ventricular, primero hay que oxigenar los téjidos, pueden reuqerirse hasta 400 mg o mas de atropina las primeras 24 hrs.

Todos los autores le confieren a las oximas un lugar importante en la terapéutica específica ante organofosforados, puesto que son reactivadores de la colinesterasa aplicada por vía *iv o im*, la figura 3 expresa el mecanismo de acción de este antídoto.

Entre los miembros más conocidos del grupo de oximas se encuentra PAM – Cl (metilcloruro de pralidoxima), Toxogonina, Obidoxima, 2 – PS, etc. [24] Por otra parte el 2 – PS (yoduro de 2 – hidroxima – metil – n – metilpiridinium) se plantea que es inefectivo en la intoxicación por Escradan y Mipafox. Garner y Popworht en su texto plantean el empleo de estas oximas en concentraciones al 2% aplicadas por vía subcutánea a razón de 20 mg/kg de peso u oralmente, en cápsulas a razón de 75 mg/kg, aconsejando su aplicación repetidamente. [32]

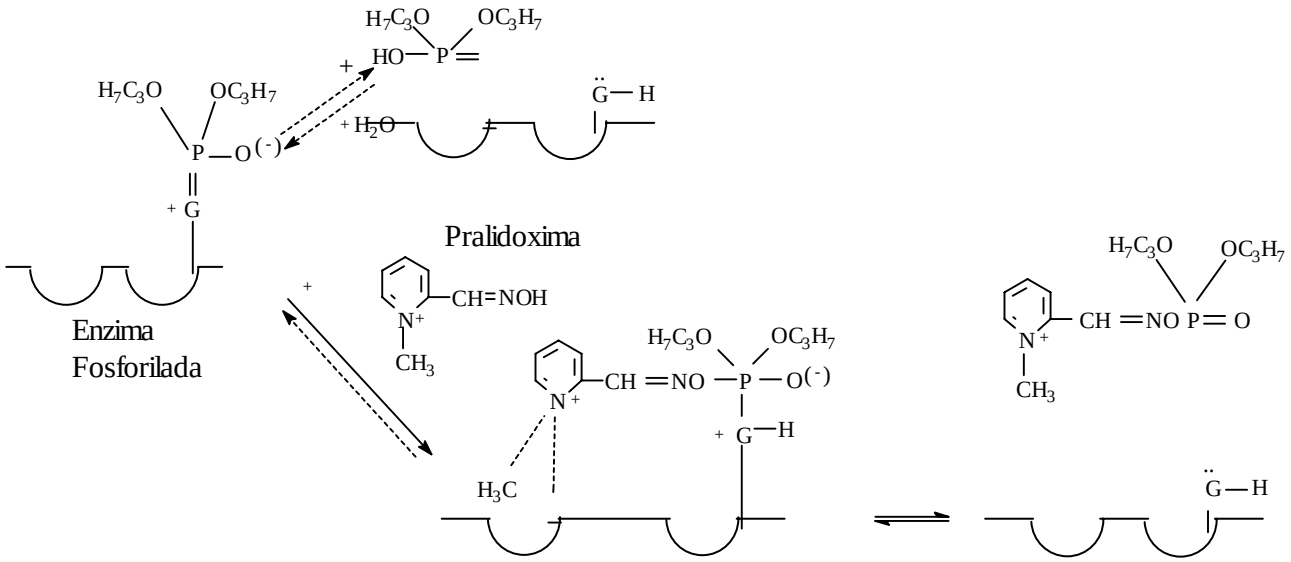


Figura 3. Modo de reactivación de la acetilcolinesterasa (inactivada por el diisopropilfluorofosfato) por la pralidoxima (abajo) y por hidrólisis espontánea (arriba).
La velocidad de esta última reacción es muy lenta. [13]

Al efectuar un análisis de la terapéutica antidótica referida en textos especializados en los campos de la farmacología y toxicología, esta se basa en el empleo de parasimpaticolíticos y reactivadores de la colinesterasa como elementos básicos, la indicación de anticonvulsivantes es referida por un grupo de autores, la aplicación de esteroides es orientada con el objetivo de prevenir el edema pulmonar, el empleo de analépticos es recomendada en algunos casos. El resto del tratamiento debe tener presente según gravedad y vía de exposición, aplicación de oxigenoterapia, en la eliminación tópica del tóxico se recomienda agua y jabón (detergente), en caso de ingestión oral el empleo de bicarbonato de sodio al 5% mediante lavado gástrico con el fin de ionizar el medio e interferir la absorción y el carbón activado en suspensión acuosa como adsorbente es útil durante el lavado. La parafina líquida es recomendable para la neutralización de solventes de algunos insecticidas, por ser estos liposolubles, la diálisis o hemoperfusión son elementos que se pueden indicar. [4,8,16,17,31]
Están contraindicados en la intoxicación por organofosforados los opiáceos y teofilina; otros autores son más categóricos al plantear contraindicar la morfina, aminofilin furosemida, reserpina y fenotiazinas, [33] por otra parte Álvarez en su texto “Ambiente y Enfermedades” hace referencia a la contraindicación de narcóticos , barbitúricos, adrenalina, aminofilina, éter y fenotiacinas por contribuir en la reducción de la colinesterasa y algunos pueden contribuir en la depresión respiratoria que se asocia a los estados graves, [24] finalmente nos referiremos a la contraindicación del empleo de leche y aceite de ricino; de emplear un catártico se recomiendan los salinos.

Oximas:

Adultos: En intoxicación ligera a moderada 250 mg (iv) aplicar diluida y lentamente
En intoxicación grave aplicar 1 gr diluido en 250 ml de solución fisiológica.
Niños menores de 12 años: En intoxicación ligera a moderada 6-8 mg/kg por dosis.
En intoxicación grave 20-40 mg/kg diluida en 100 ml. de solución fisiológica. Administrar la solución preparada en 30-60 min. si persiste la sintomatología aplicar una segunda o tercera dosis 3 y 12 horas después respectivamente.

- **Carbamatos**

La pista que condujo a los científicos a la obtención de derivados carbámicos con cualidades insecticidas, se debió a los conocimientos de la fisostigmina, un alcaloide contenido en la planta conocida como Haba de Kalabar (*Physostigma venenosum L.*) que, siendo un derivado carbámico, presentaba relevantes cualidades inhibidoras de la colinesterasa, aunque ninguna cualidad insecticida. Gysin, investigador suizo, fue el primero en obtener derivados del ácido carbámico con efectividad insecticida. [14]

Los carbamatos son sustancias orgánicas, de síntesis conformados por un átomo de nitrógeno unido a un grupo lábil, el ácido carbámico. Este tiene un efecto neurotóxico que, en la dosis correspondiente, conlleva a la muerte. Sus características principales con su alta toxicidad , su baja estabilidad química y su nula acumulación en los téjidos, característica ésta que lo posiciona en ventaja con respecto a los organoclorados de baja degradabilidad y gran acumulación. Existen muchos casos de resistencia de insectos a carbamatos, producto principalmente de un uso excesivo de estos insecticidas, por lo tanto hay que ser muy cuidadoso en el empleo de los insecticidas y no sobrecargar el cultivo con en solo tipo de insecticida.[14]

Los derivados carbámicos son empleados como insecticidas, funguicidas y herbicidas de uso agrícola. Inicialmente se empleaban los derivados carbámicos dimetilados, pero su radio de acción insecticida resultó limitado. Posteriormente los derivados monometilados fueron los más deseados, por su espectro

de acción insecticida más amplio. Actualmente los insecticidas carbámicos más empleados pertenecen a este subgrupo de los monometilados (n – metil – carbamatos). En la actualidad existen más de 21 carbamatos pertenecientes a este subgrupo que se comercializan como pesticidas a nivel mundial. En Cuba los más empleados son Carbaryl, Pirimicarb, Baygón y Carbofuran. [14] (Ver Anexo 6)

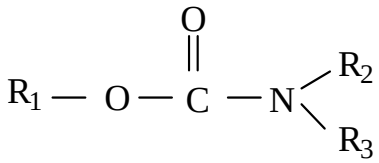


Figura 4: Fórmula básica del principio activo de los plaguicidas.

Varios ésteres del ácido carbámico (HO – OC – NH_2) tienen actividad biológica por lo que se emplean como medicamentos (sedantes, hipnóticos, antipiréticos, etc.). El representante más conocido dentro de los carbámicos es el alcaloide fisostigmina (presente en algunas leguminosas) que posee intensa acción anticolinesterásica y es empleado como medicamento por su actividad sobre el Sistema Nervioso Autónomo. [27] Por otra parte los carbamatos (pesticidas) denominados ditiocarbamatos (sustitución de átomos de hidrógeno por azufre) se emplean como funguicidas. [4, 34]

El mecanismo de acción de los carbamatos es semejante al de los plaguicidas organofosforados en lo referente a la inhibición del enzima colinesterasa, al actuar sobre los grupos éster y aniónico, pero este efecto es de corta duración, lo que se traduce en reversibilidad de la inactivación. [4] Es necesario destacar como elemento distintivo de la acción de los carbamatos que ellos pueden afectar los mecanismos enzimáticos responsables de la síntesis y destrucción de otros mediadores químicos, especialmente la monoaminooxidasa (MAO). En el organismo se degradan rápidamente a Naftol y no se acumulan en tejido graso ni se excretan por la leche materna. [2,14] Algunos derivados no parecen influir sobre la colinesterasa del plasma y sí sobre la de los eritrocitos. [4,16]

Los síntomas clínicos que caracterizan una intoxicación por insecticidas carbámicos se asemejan mucho, en general, a los causados por organofosforados, siendo la severidad variable y determinada por el tipo de compuestos y por la vía en que ha ingresado al organismo: ingestión, inhalación o por la piel. De forma general pueden encontrarse irritación y sensibilización de la piel (alergia), irritación de las mucosas conjuntivales, náuseas, vómitos, cólicos intestinales, sudoración, apatía, vértigos, trastornos visuales, taquicardia, arritmias y alteraciones en el electrocardiograma (ECG), parálisis de los abductores, inapetencia y pérdida de peso, trastornos a nivel de SNC, con disminución de la

temperatura corporal y la tensión arterial, estado de excitación y síntomas de parálisis ascendente. Se presentan dermatitis, faringitis, rinitis y bronquitis. [24]

Tratamiento

El tratamiento específico consiste en la administración de atropina. [4,8,16,17,31] Como es conocido la literatura hace referencia a varias metodologías para la atropinización orientadas en el sentido de no causar una intoxicación por atropina, muy peligrosa en estos pacientes. (Ver Organofosforados) Las oximas (toxogonina y otras) no están indicadas, puesto que estas no reactivan la colinesterasa bloqueada por lo carbamatos, sino que, al contrario, pueden aumentar su acción tóxica. [4, 16,17] Existen otros textos especializados que plantean que el tratamiento de la intoxicación por carbamatos se realiza de forma idéntica a las intoxicaciones por organofosforados. [3, 13]

Desde el punto de vista toxicológico se plantea que es menos peligrosa que la causada por organofosforados, en este sentido toman importancia la reversibilidad de la unión al enzima, la relativa alta toxicidad demostrada en estudios preclínicos y la capacidad del organismo para metabolizar y eliminar dosis próximas a los niveles de toxicidad. [4,8,16,17]

- **Organoclorados**

Desde la primera utilización del DDT (Diclorodifenilltricloroetano) en 1941, se han expresado diversos productos oorganoclorados de síntesis con fines plaguicidas, tanto en la lucha contra enfermedades transmitidas por insectos vectores como en la protección de las cosechas agrícolas. Para ello, se han empleado técnicas de fumigación masiva desde el aire, alfombrado del terreno, empleo masivo de aerosoles, etcétera, consiguiendo una amplia distribución planetaria de los insecticidas organoclorados. Al tratarse de productos de gran estabilidad química y alta liposolubilidad han acabado por convertirse en una amenaza para la salud humana y de los animales domésticos. En efecto, son moléculas practicamente indestructibles por agentes físicos, y por su ubicuidad, pueden incorporarse a la cadena alimentaria humana produciendo efectos patógenos agudos o crónico – acumulativos según sea la dosis ingerida. [4, 30]

Varios autores son del criterio de subdividir los organoclorados para una mejor comprensión. La metodología empleada en el texto "Principios de protección de plantas" divide este grupo en subgrupos y series, lo que permite una ubicación práctica en el estudio de este grupo.

Grupo de los organoclorados según [24]

Subgrupo	*Serie*	*Producto*
DDT	_	DDT, DDD, Metoxiclor, Perthane, Prolan, Bulan Dilan.
HCH	–	BHC, Lindano
Ciclodienos	Dimetanonaftaleno	Aldrin, Dieldrin, Isodrin, Endrin
	Indano	Clordano, Heptacloro
	Bicicloheptenos	Telodrin, Endosulfan, Ciclodan, Bromodan
Terpenos Clorados	_	Toxafeno, Strobone
Cetonas Policloradas	_	Kepone, Mirex

Nota: Los que se encuentran marcados son los de intéres tóxico en Cuba.

El subgrupo **DDT**(Diclorodifenilltricloroetano) y sus similares son poco empleados actualmente por tener todos los representanres de este grupo una tendencia a la acumulación en el téjido del hombre y animales por fijación en el téjido adiposo, se plantea que el Meroxiclor es exepción en lo referente a esta cualidad, el grupo en general se considera que es poco o insoluble en agua, altamente residual en el medio y pueden afectar aspectos biorregulares en el ecosistema. Casi no se ha encontrado envenenamientos fatales con DDT, pero cuando se acumula en dosis altas dentro del cuerpo puede producir parálisis de la lengua, parálisis de los labios y cadera, apresión, irritabilidad , mareo, temblores y convulsiones. el DDT se acumula en la grasa del organismo humano y en cantidades elevadas y peligrosas en la leche materna. Produce lesiones en el cerebro y el sistema nervioso. [3,16,17]

El subgrupo del **HCH** (Hexaclorociclohexano) fue sintetizado y descubierto por Faraday (1825). Las propiedades insectidas del HCH fueron descubiertas por un químico francés “Raucourt” y otro inglés “Slade”, quienes lo hicieron casi simultáneamente.

El HCH (nombrado también BHC), compuesto 666 por tener seis átomos de cada uno de sus componentes ($C_6H_6Cl_6$), al igual que el grupo anterior tiene una tendencia a la acumulación en el téjido graso, lo que ha hecho que su empleo en la agricultura y ganadería quede muy limitado. [4,8,16,17,31]

Existen cinco isómeros (α, β, γ, δ, ε), de estos el isómero γ del HCH, con una pureza del 99%, es el que más se emplea por no trasmitir el olor y sabor a moho que trasmite esta familia cuando se aplica, y se acumula poco en téjido graso, sobre esta base se emplea como insecticida doméstico y se aplica en la agricultura; es un producto que se degrada con relativa facilidad al compararlo con el resto de este subgrupo. [30]

El Lindano esta siendo revisado por causar defectos en los recién nacidos y producir cáncer en el hombre. En envenenamiento agudo afecta los nervios, produce convulsiones y alteraciones y en envenenamiento más severo puede presentar espasmos musculares, convulsiones y dificultades respiratorias, por otra parte el envenenamiento crónico afecta al hígado y los riñones. [30]

El subgrupo de los **ciclodienos** y similares fue introducido por Julius Hyman y colaboradores quienes descubrieron la acción insecticida de estas sustancias químicas. Este subgrupo se conoce universalmente como clordano, por ser el primero que se sintetizó, posteriormente aparecieron el heptacloro, aldrin, dieldrin, thiodan, toxafeno, etc. La mayor parte de estos compuestos se derivan por síntesis de compuestos más o menos similares y se pueden obtener mediante la llamada síntesis de “Diels-Aider” o síntesis ciclodiénica, de este último el nombre que caracteriza a este grupo. Su forma de acción insecticida es muy semejante al DDT, produciendo parálisis de los insectos. Las series que conforman este subgrupo son la del dimetano-naftaleno, del indano y de los bicicloheptenos. Los

productos pertenecientes a este subgrupo se emplearon ampliamente en Cuba en la década del 50, han dejado de emplearse por su alta residualidad y peligro para la salud humana y el ecosistema, podemos decir que actualmente el único que se emplea es el Endosulfan (Thiodan) en las plagas del tabaco. [30]

El aldrin, y dieldrín duran mucho en el ambiente, se encontraron en aguas de lluvia, subterráneas y de la superficie, son altamente movibles y una vez que se encuentran en el ambiente su expansión es incontrolable, en caso de envenenamiento agudo los síntomas leves o moderados pueden incluir mareos, nauseas, dolor de estómago, vómito, debilidad, irritabilidad excesiva, y para un envenenamiento crónico se asocian con los malestares propios del nacimiento de un bebe, se han asociado algunos daños al cerebro y al sistema nervioso en los seres vivos con la explosión del Adrin.[30]

El clordano y heptacloro son tóxicos para los insectos beneficos, para los peces, aves, y la fauna en general, persiste en el ambiente y se acumula en la cadena alimenticia..

En caso de envenenamiento agudo, puede producir mareo, debilidad, nauseas, dolor de estómago, irritabilidad excesiva si es envenenamiento severo puede producir espamos musculares, convulsiones y dificultades respiratorias. Si estamos en presencia de un envenenamiento crónico, se considera en el uso de estos plaguicidas síntomas asociados con el cáncer, y leucemia. [30]

El subgrupo **terpenos clorados**, tiene una estructura química muy compleja no bien determinada. Dentro de este subgrupo el toxafeno es muy utilizado mundialmente y muy empleado en Cuba desde hace varias décadas y tienen características semejantes al resto de los ciclodienos en lo referente a ser altamente persistente, muy tóxico, etc. [30]

Las **cetonas policloradas** o derivados del pentaleno agrupan a compuestos de estructura química muy compleja, como el subgrupo anterior tiene acción acaricida, aspecto que lo diferencia del resto de los representantes del grupo de los clorados. El Mirex es el representante más empleado en Cuba para combatir el *Atta Insularin* (Bibijagua). [30] Al referirnos al mecanismo de acción de los compuestos organoclorados, el mismo no se expone con claridad en la literatura especializada y es abordado de forma muy general, planteándose que actúa sobre el SNC causando convulsiones, trastornos de conducta y no estando bien definido. La teoría más aceptada en lo referente al mecanismo de acción tóxica de los organoclorados es la referida por Henschler en la que plantea la hipótesis de que estas sustancias son venenos del SNC, donde actúan sobre las membranas celulares a concentraciones muy pequeñas, en particular la parte lipídica, inhibiendo la bomba de Na^+, existiendo dificultades con la repolarización de la membrana, asociados además con una apertura de los canales de Na^+. Existen estudios de relación estructura – actividad que corroboran la teoría antes referida, este autor resume que

la afectación ocurre inicialmente en fibras motoras situadas en el SNC (cerebro y médula espinal), posteriormente se afectan las fibras sensitivas. [24,35]

Aspectos clínicos agudo y crónicos generales

La toxicidad de los organoclorados es variable, según sea su configuración química, que le confiere mayor o menor liposolubilidad y estabilidad. Una vez asimilados por el organismo, se concentran en sistema nervioso central, ganglios nerviosos, glándulas suprarrenales y téjido adiposo en general. En el órgano diana ejercen una potente acción inhibidora de la actividad de las ATP-asas relacionadas con la fosforilación oxidativa, bloqueando la respiración celular y originando un primer grupo de trastornos, con una expresión clínica en la que predominan los síntomas de daño al órgano de entrada del tóxico junto con los neurológicos. La eliminación del tóxico es lenta y diferente según el producto en cuestión. En líneas generales, es transformado en el hígado a metabolitos hidrosolubles y posteriormente excretado por vía biliar o urinaria. Como algunos metabolitos son igualmente tóxicos, sobreviene un segundo grupo de síntomas en relación con daño hepático y renal. Por otra parte, pueden ser eliminados por secrecion láctea y atraviezan con facilidad la placenta.

Los síntomas clínicos de las intoxicaciones por los plaguicidas organoclorados presentan diferencias individuales en cuanto a cada producto en particular, pero tienen características generales comunes. La intoxicación aguda se manifiesta según la forma y cantidad del tóxico absorbido. Si la intoxicación ha sido por elevadas concentraciones de los productos se pueden observar grandes convulsiones epileptiformes de tipo tónico, clónico, trismo, delirio y opistótonos, que se desencadenan por estímulos externos, y pueden alternar con períodos comatosos. En caso de dosis menos elevadas pueden presentarse síntomas generales asociados al sistema nervioso tales como intranquilidad característica que va en aumento, parestesias en la región bucal, entumecimiento de la lengua, hiperestesia facial y de las extremidades; síntomas de excitabilidad e hipersensibilidad a los estímulos externos (fotofobia), vértigos, náuseas y dolor de cabeza.

Generalmente la exposición ocular y de vías respiratorias ocurren al unísono. La mucosa conjuntival y la de las vías respiratorias suelen irritarse por el espolvoreo y las nebulizaciones, además, pueden presentarse temblores en los párpados, la cabeza y las extremidades, de comienzo proximal y progresión distal. Asimismo, pueden observarse trastornos del equilibrio y el habla, marcha atáxica, delirio y midriasis, pero se conserva el reflejo fotomotor. [4,8,16,17,31...]

Como esos síntomas y signos indican irritación del SNC, pueden obtenerse en el electroencefalograma descargas corticales cuyos trazos van desde la simple hiperexcitabilidad hasta las características

imágenes comiciales, las que van disminuyendo lentamente en la medida que va cediendo la intoxicación. No obstante, es posible observar trastornos en los trazados aún cuando vayan desapareciendo los síntomas clínicos.

Síntomas que pueden comprometer la vida de los pacientes e incluso causar la muerte:

- Trastornos respiratorios de origen central y de instauración brusca.
- Bradicardia, taquicardia y trastornos miocárdicos.
- Edema pulmonar.
- Muerte; ésta puede producirse aún de una a dos semanas después de la intoxicación, por parálisis respiratoria, por fibrilación ventricular o por trastorno del aparato circulatorio.

Por la relevancia de este grupo de los hidrocarburos clorados en la intoxicación crónica es importante los contactos profesionales puesto que estos productos provocan generalmente lesiones en la piel que pueden ir desde leves eritemas hasta graves dermatosis. Otros síntomas, como consecuencia de exposiciones prolongadas o repetidas, son: anorexia, pérdida de peso, debilidad general, palidez, anemia, temblores, polineuritis, trastornos psíquicos, alteraciones digestivas y hepáticas y molestias precordiales (crisis anginosas). [4,8,16,17,31]

Características clínicas particulares de algunos subgrupos y compuestos:

Con los productos de baja toxicidad, los síntomas y signos se presentan lentamente y son menos pronunciados, pero pueden perdurar más tiempo si se degradan con lentitud. En las intoxicaciones por Metoxicloro no son tan frecuentes los síntomas de excitación y convulsiones como en la que ocurre por DDT.

Los productos del grupo hexaclorociclohexano son de acción más rápida que el DDT, pero apenas se almacenan en el téjido graso y se eliminan con mayor rapidez. No obstante, poseen mayor poder tanto de irritación sobre la piel y las mucosas como de sensibilización, con relación al DDT y sus compuestos análogos. Producen con mucha frecuencia exantemas y lesiones del parénquima hepático. Los dienos, indenos clorados y terpenos clorados producen síntomas análogos a la intoxicación por DDT. En las intoxicaciones graves (por la vía oral o por absorción a través de la piel de soluciones en disolventes orgánicos), provocan hemorragias y lesiones hepáticas y renales, pulmonares, miocárdicas, intestinales y en las glándulas suprarrenales. El paradiclorobenceno produce trastornos nerviosos,

cefalea, astenia, vértigos, sudores, anorexia, pérdida de peso, astenia circulatoria, rinitis, edema facial, ictericia pasajera, opresión torácica, síntomas polineuríticos, anemia y leucopenia. En los pacientes con intoxicación aguda, se observan graves lesiones hepáticas (atrofia) y al cabo de algunos meses, formación de cataratas. [13, 14, 32]

Tratamiento

Contra las intoxicaciones por plaguicidas organoclorados no hay terapéutica específica, por cuanto no existe aún un antídoto para ellas, tal como hay para otros compuestos (cianuro, metales pesados, etc.). Es por eso que las medidas que se toman son fundamentalmente sintomáticas, de acción rápida o implantación urgente, en los casos de intoxicación grave o aguda. [31]

En la intoxicación crónica, además de las medidas generales y sintomáticas, es importante la separación del trabajador del ambiente contaminado, evitar el contacto con el producto y orientar el uso de medidas y medios de protección personal, realmente eficientes. La educación sanitaria, el conocimiento de las normas de manipulación del producto, su toxicidad y la conducta que debe seguirse ante las intoxicaciones, deben ser conocidas por los trabajadores que fabrican, manipulan y emplean los plaguicidas organoclorados. [30]

Los síntomas nerviosos (intranquilidad, temblor o convulsiones) se tratan con preparados barbitúricos de acción corta. Se evitarán las grasas, los aceites, los emolientes, la adrenalina y los compuestos afines, ya que están contraindicados. [4,13,30...]

Se practicarán:

l. Medidas de eliminación del tóxico:

a) Lavado gástrico con agua bicarbonatada.

b) Gastroclisis con carbón activo

c) Purgante salino: sulfato sódico 30 g. en 200 cc de agua.

d) Lavado cutáneo meticuloso si se sospecha intoxicación por contacto.

2. Apoyo vital:

a) Control vía aérea, oxigenoterapia, ventilación.

b) Corrección trastornos pH, iones, glucemia, etc.

3. Tratamiento de las convulsiones: diazepam, a las dosis habituales.

Consideraciones particulares en el tratamiento que se refiere en la literatura

La mayoría de las obras especializadas no definen un tratamiento específico y hacen énfasis en un tratamiento sintomático sobre la experiencia existente. Partiendo del criterio referido anteriormente, relacionado con la relativa baja toxicidad (aguda) de los hidrocarburos clorados para el hombre por vía inhalatoria a dosis insecticidas, debemos resaltar que su peligrosidad se asocia a la vía oral donde afecta el sistema nervioso, hay que añadir los efectos correspondientes al disolvente que emplean los preparados líquidos. Entre los disolventes que se emplean están los derivados del petróleo (kerosene, gasolina, etc.), los cuales presentan sus cualidades tóxicas independientes al pesticida hidroclorado. La ingestión se trata por lavado gástrico con aceite de parafina (en caso de que el solvente sea un derivado del petróleo), posteriormente se orienta un catártico salino y se contraindica la ingestión de grasas vegetales o animales, alcohol, leche y sustancias que favorecieran la absorción. La administración de calcio endovenosa es apropiada para contrarrestar la hipocalcemia que acompaña a los casos más graves de intoxicación. Los barbitúricos para contrarrestar la excitación y convulsiones son aconsejables, este autor además hace referencia al empleo de antiparkinsonianos del tipo del Diparcol y recomienda tratar la depresión con analépticos del tipo de la Coramina, contraindicando la adrenalina, ya que puede causar fibrilación ventricular, la administración de esteroides y una dieta de protección hepática con vitaminas del complejo B. Es frecuente que se presenten de forma tardía complicaciones hepáticas. [31,33]

Fréjaville y Bourdon declaran la peligrosidad de los derivados del Indano ya que se convierten en derivados epóxicos, más tóxicos, antes de ser transformados por hidroxilación en productos menos tóxicos, este proceso se desarrolla con lentitud. Por otra parte aparece el grupo de los derivados de hexaciclohexano, haciendo énfasis en la vía percutánea y oral, centrando su dinámica de tratamiento en eliminar o interrumpir la absorción por eliminación de ropas, lavado con agua abundante e incluso empleo de jabón. Este autor plantea el tratamiento de las convulsiones con barbitúricos y benzodiazepinas particularmente diazepan por vía endovenosa. [13]

Los derivados del clorobenceno presentan experimentalmente hepatotoxicidad y nefrotoxicidad marcada, por otra parte los derivados del indano centran su acción en el tipo nefrotóxico y los derivados ciclohexano son causas a veces de edema pulmonar. El empleo del gluconato de calcio intravenoso ha tenido buenos resultados preclínicos puesto que el calcio puede actuar neutralizando los efectos de la elevación del potasio en el suero, que aparece antes de iniciarse las convulsiones. Muchos autores al enfocar la intoxicación por hidrocarburos clorados se limitan a plantear que el tratamiento se puede catalogar como inespecífico siguiendo los lineamientos básicos de la terapia antidótica. [31]

- Medicamentos

Introducción

Las intoxicaciones por fármacos constituyen una urgencia médica cada vez más frecuente. Debe tenerse mucho cuidado en los casos que se presenten con alteraciones del nivel de la conciencia, convulsiones, insuficiencia hepática o renal y síntomas psiquiátricos agudos. La primera prioridad está en el mantenimiento de las constantes cardiorrespiratorias y lograr mantener la concentración del tóxico lo más bajo posible. Es de mucha importancia identificar el agente tóxico y determinar la extensión de la intoxicación, lo cual se hace por medio de un interrogatorio detallado y una exploración física adecuada. Cuando el diagnóstico es dudoso se deben realizar o recoger muestras de orina, sangre y contenido gástrico.

La causa más frecuente de intoxicaciones (más del 30 %) la constituyen los medicamentos, las intoxicaciones medicamentosas más graves, que pueden ser mortales, son producidas por antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos (indicados en procesos alérgicos), aspirina, benzodiazepinas (en estados de ansiedad, depresión alteraciones nerviosas, etc), y otros como simpaticomiméticos (indicados para muchas patologías distintas). En caso de intoxicación, se debe trasladar urgentemente al intoxicado a un centro médico, ya que a veces las medidas en el hogar pueden centuar los efectos más graves.

- **Antipsicóticos**

Aquí encontramos al grupo de las fenotiacinas, quienes actúan por bloqueo competitivo de los receptores dopaminérgicos postsinápticos (D2) en los sistemas límbico y mesocortical, impidiendo la activación de una adenilciclasa selectiva, sensible a la dopamina. La clorpromacina, como uno de los representantes de este grupo, reduce el umbral convulsivo pudiendo inducir convulsiones en pacientes epilépticos. En el hipotálamo aumenta la secreción de prolactina por inhibición de la secreción de la hormona inhibidora de la liberación de la misma. Deprimen los reflejos vasomotores por depresión del centro vasomotor bulbar en el tallo cerebral y en el sistema cardiovascular, produce hipotensión ortostática por acción central y bloqueo de los receptores α – adrenérgicos vasculares. En el SNC tienen acción α – bloqueadora y acción anticolinérgica. Recientemente, se han comenzado a utilizar como fármacos antiarrítmicos.[34]

Además presenta acción tóxica en el aparato cardiovascular y la función respiratoria, puede provocar coma, hipotermia, insuficiencia circulatoria, descenso de la presión arterial e incremento de las concentraciones plasmáticas de colesterol, extrapiramidalismo, acaticia, disquinesia tardía y manifestaciones de un síndrome parkinsoniano en el SNC. En el hígado puede producir un íctero colostático. Se puede observar además, hipotensión postural, efectos anticolinérgicos e inhibición de la eyaculación. En cuestiones hematológicas puede provocar discrasias sanguíneas (leucocitosis, leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia). En el sistema cardiovascular se observa estado sincopal, palpitaciones, prolongación de la repolarización ventricular, trastornos de la conducción y muerte. Pueden aparecer reacciones cutáneas alérgicas, fotosensibilidad y pigmentación gris – azulosa de la piel.[36, 37]

<u>Tratamiento</u>

Deben seguirse una serie de medidas ante una intoxicación aguda a fin de preservar la vida del paciente, entre ellas encontramos la intubación, ventilación y aspiración regular; en caso de hipotensión y con vista a restaurar la función circulatoria pueden emplearse adrenérgicos a dosis moderada si fuese necesario; lavado gástrico; depuración renal provocando puliuria alcalina; depuración extrarrenal por medio de una diálisis peritoneal. El antídoto de elección en este caso es la Fisostigmina. [34, 38, 26]

- **Barbitúricos**

Entre sus principales representantes se encuentran el fenobarbital, pentobarbital, apobarbital, secobarbital, etc. Estos medicamentos pueden actuar como hipnóticos y sedantes o como anticonvulsivantes. Son considerados tóxicos de acción central, a grandes dosis deprimen el

metabolismo oxidativo a nivel de las mitocondrias, este es el primer efecto que se produce debido a la sensibilidad disminuida del centro respiratorio al dióxido de carbono, seguidamente se produce una depresión del centro vasomotor y posiblemente del miocardio que conduce a la insuficiencia circulatoria. La insuficiencia renal, si se presenta, puede ser debida a la disminución de la presión sistémica y a la estimulación de la liberación de la hormona antidiurética que provocan los barituricos. La intoxicación aguda se manifiesta por coma con depresión respiratori, seguida de insuficiencia respiratoria y muerte. [36, 39]

Estos medicamentos están asociados a intoxicaciones crónicas como causantes o con alto riesgo de provocar cáncer. Los experimentos realizados en la Universidad de Osaka, Escuela de Medicina comprobaron las propiedades citotóxicas de algunos barbitúricos. [28]

Tratamiento

Se recomienda lavado gástrico y respiración artificial (si fuese necesario). Debe alcalinizarse la orina para suprimir la reabsorción tubular y ejecutarse una depuración extracorpórea (si es un barbitúrico de acción prolongada). Es útil, además, la hemoperfusión con carbón activado. El antídoto recomendado para el tratamiento de la intoxicación es el Flumazenil. [11,39]

- **Antidepresivos**

Los antidepresivos constituyen, tras las benzodiacepinas, la segunda causa más frecuente de intoxicación medicamentosa en nuestro medio, y siguen siendo los medicamentos más prescritos para el tratamiento de la depresión. Se plantea que estos fármacos disminuyen los niveles de adrenalina y 5 – hidroxitriptamina, los efectos tóxicos más importantes son hipotensión, arritmias, convulsiones, coma, dilatación pupilar, taquicardia sinusal, retención urinaria, e hipertermia, la cual se debe al aumento de la actividad muscular y del tono anticolinérgico. El efecto más importante es la inhibición de los canales rápidos de sodio, a nivel neuronal estas sustancias producen una inhibición de la

recaptación y un aumento de los niveles de determinados neurotransmisores (norepinefrina, dopamina, serotonina). [36]

El comienzo de los síntomas ocurre de forma precoz, pasando el paciente de estar despierto y alerta, a tener hipotensión, arritmias y convulsiones en menos de una hora. Otros factores pueden ser la hipoxia, hipotermia, delirio, sequedad de la piel, midriasis, acidosis , las pupilas no reactivas a la luz han sido descritas en raras ocasiones, las complicaciones pulmonares incluyen la neumonitis por aspiración y el síndrome de distress respiratorio del adulto. [36]

Tratamiento

Lavado gástrico, estando contraindicado el jarabe de ipecacuana debido a la rapidez con que estos pacientes pueden presentar convulsiones y coma. Se administraran de 50 a 100 gr de carbón activado, a la vez que administramos un catártico. Si hay disminución del nivel de conciencia, administraremos de 25-50 gr de glucosa, 2 mg de naloxona y 100 mg de tiamina *(iv).* Debe brindarse una asistencia respiratoria, las convulsiones pueden prevenirse mediante barbitúricos de acción rápida, las arritmias ventriculares se atienden con fenitoína o lidocaína, los bloqueos con fenitoína y la hipotensión con dopamina. Está contraindicada la prescripción de digitálicos y otros antiarrítmicos. Como antídoto se recomienda a la Fisostigmina por antagonizar los efectos anticolinérgicos al provocar acúmulo de acetilcolina a nivel periférico y central con la correspondiente estimulación de los receptores muscarínicos y nicotínicos. El Propanolol se utiliza para el tratamiento de las taquicardias supraventriculares.[38]

- **Benzodiacepinas**

Actualmente, las benzodiacepinas tienen un grado variable de efectos sedantes, hipnótico, amnesico, ansiolítico, anticonvulsivante y relajante muscular. A dosis terapéuticas, las benzodiacepinas producen un grado variable de sedación, somnolencia, letargia y laxitud, sobre todo al inicio del tratamiento. Tambíen puede observarse disartria, ataxia, incoordinación motora, alteraciones de la conciencia y amnesia, siendo menos frecuente la aparición de fatiga, cefalea, visión borrosa, vértigo, nauseas y vómitos, diarrea, artralgias, dolor torácico e incontinencia urinaria. La frecuencia y gravedad con que aparecen estos efectos parece incrementarse con la edad.

Las benzodiacepinas administradas a dosis altas, producen depresión respiratoria y cardiovascular de forma indirecta, al deprimir el SNC. Sin embargo, cuando las benzodiacepinas se administran solas, suelen ser bastante seguras y aún en los casos de intoxicación suficientemente grave como para producir un coma profundo, el grado de depresión respiratoria y cardiovascular suele ser mínimo.

En cambio, la toxicidad de las benzodiacepinas aumenta considerablemente cuando se toman en combinación con otras sustancias. Así, Greenblatt y colaboradores, demostraron que la administración de benzodiacepinas junto con otros fármacos incluyendo etanol, analgésicos, otros fármacos hipnótico-sedantes, antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas o barbituricos incrementaba enormemente la gravedad de la intoxicación. La combinación de benzodiacepinas y barbitúricos es particularmente grave, precisando los pacientes ventilación mecanica en más del 50% de los casos. [36, 38]

Tratamiento

Si hay disminución del nivel de conciencia, inicialmente se administrará glucosa, tiamina y naloxona. Para disminuir la absorción del fármaco se recurrirá al vaciamiento gástrico mediante lavados o administración de jarabe de ipecacuana, siempre que no hayan transcurrido más de dos o tres horas desde la ingestión.

Se dispone de un antídoto específico como es el flumazenil (Anexate^{R}), que es una imidazodiacepina que actúa de forma competitiva inhibiendo los receptores de las benzodiacepinas, revirtiendo los efectos sedantes y ansioliticos sin producir depresión respiratoria.[36, 38]

- Cáusticos y corrosivos

Se define como intoxicación por cáusticos a aquella producida por elementos quemantes o corrosivos destructores del téjido vivo; tales elementos pueden ser álcalis o ácidos.

Los ácidos producen necrosis de coagulación, principalmente en el estómago. Los hallazgos patológicos son corrosión e irritación. Después de la ingestión, frecuentemente se encuentra perforación del esófago y estómago. El área de contacto se tiñe de color pardo o negro, excepto en el caso de los ácido nítrico y pétrico que producen una mancha amarilla. A menudo existe sangre precipitada en el estómago, mientras que el epitelio del esófago se descama áreas en partes o totalmente.[5,13,32]

Por su parte, los álcalis se combinan con las proteínas para formar proteinatos y con las grasas para formar jabones; en esta forma, el contacto con los tejidos produce áreas de necrosis de licuefacción con reblandecimiento y penetración profunda (*Tabla No. 1*).

Acidos y Alcalis más comunes

Acidos	Alcalis
Acido acético (glacial)	Hidróxido de sodio
Acido clorhídrico	Hidróxido de potasio

Acido fórmico Acido fosfórico	Fosfato sódico Carbonato de sodio

Intoxicación por ácidos. El dolor es intenso, con sensación de quemadura en la boca, laringe y abdomen. Suele haber vómito y diarrea que contiene sangre precipitada, de color oscuro. En ocasiones se presenta asfixia por edema de glotis. La aparición de fiebre obliga a evaluar la posibilidad de mediastinitis o peritonitis por perforación del esófago o el estómago. Si el paciente se recupera, es factible que se desarrolle estenosis pilórica o esofágica por la cicatrización.[5,13]

Intoxicación por álcalis. Los síntomas son: dolor, vómito y diarrea. El vómito contiene sangre y mucosa descamada. El paciente suele mejorar por 2 a 4 días y luego presentar ataque súbito de dolor abdominal intenso, con defensa y caída de la presión arterial debido a una posible perforación esofágica. Aún cuando el paciente se recupere de la lesión inmediata, la estenosis esofágica puede ocurrir semanas, meses o hasta años más tarde. El carcinoma es un riesgo posterior, a largo plazo.[5,13]

Tratamiento

Cuando la exposición es por vía oral es muy importante tener presente que puede estar afectada la mucosa gastrointestinal y puede ser perforada, la aplicación de eméticos y lavados gástricos está contraindicada. Alvarez en su texto “Ambiente y enfermedades” al referirse a los corrosivos y cáusticos enérgicos plantea que los lavados deben hacerse en la primera hora después de la ingestión y pasado este período tiene el grave peligro de provocar perforaciones gástricas con sus secuelas de peritonitis y shock. [22] Fréjaville y Bourdon en el texto “Toxicología Clínica y Analítica”, basado en la experiencia terapéutica del hospital Fernand Widal de París plantea que el tratamiento por sustancias cáusticas y corrosivas tanto local (piel y ojos), así como oral debe ser inicialmente con agua para diluir el tóxico, no empleando vomitivos o lavado gástrico, recomienda administrar un protector gástrico y antibiótico para controlar la sobreinfección, plantea además el posible empleo de neutralizantes directos cuando se domina por el terapeuta el empleo y conoce con seguridad el agente causal. [13]

Capítulo II. Terapia antidótica

Introducción

Los antídotos pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento de las intoxicaciones. En muchos casos es posible devolver la salud a un sujeto intoxicado y estabilizar sus funciones orgánicas mediante un buen tratamiento, técnicas de eliminación del tóxico, y el uso apropiado de antídotos y de otros agentes que permiten activar considerablemente la eliminación y contrarrestar los efectos de dicho tóxico. En ciertas circunstancias, los antídotos permiten reducir en gran medida los recursos médicos necesarios para el tratamiento, acortar la duración de este y, a veces, salvar la vida de la persona afectada. [3,27]

La dificultad de obtener ciertos antídotos en caso de emergencia es una grave preocupación para los médicos. El IPCS (Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas) y la CE (Comisión Europea), en consulta con la Federación Mundial, están organizando un Proyecto destinado a evaluar la efectividad de los antídotos como sustancias terapéuticas utilizadas para contrarrestar los efectos tóxicos de un agente xenobiótico determinado. Sobre esta base se ha establecido una lista preliminar de antídotos y otros agentes utilizados para prevenir la absorción de sustancias tóxicas o venenos, intensificar la eliminación y contrarrestar sus efectos en las funciones orgánicas, clasificándolos a título provisional atendiendo a la urgencia del tratamiento y a su eficacia en la práctica. Los agentes que corresponden al concepto de medicamentos esenciales definidos por la OMS (Organización Mundial de la Salud) se designan como tales, y algunos de ellos han sido ya incorporados a la lista de la OMS de medicamentos esenciales. También figuran en esta lista antídotos y agentes de uso veterinario. Asimismo se han redactado métodos y principios aplicables a la evaluación de antídotos y demás agentes utilizados en el tratamiento de las intoxicaciones. [3]

Según una encuesta efectuada en un grupo de Centros de Información Toxicológica con vistas a determinar las dificultades con que se tropieza para obtener antídotos, los centros de los países industrializados suelen encontrar menos problemas, si bien el acceso a algunos de ellos se ve dificultado por trabas administrativas y por falta de preparación adecuada de importadores o fabricantes. En cambio en los países en desarrollo los centros señalaron que encontraban muchos problemas, incluso para procurarse antídotos corrientes que son fáciles de obtener en otros sitios. En general los problemas se agrupan en tres epígrafes que se relacionan entre sí:

1. Consideraciones científicas, técnicas y económicas.
2. Requisitos reglamentarios y administrativos.
3. Consideraciones de tiempo y localización geográfica. [3]

Problemas especiales de los países en desarrollo

Además de los problemas generales de disponibilidad, los antídotos pueden plantear ciertos problemas especiales en los países en desarrollo. Muchos no cuentan con centros de información toxicológica ni con instalaciones para el tratamiento de sostén de los pacientes como las existentes en los países desarrollados, por lo que pueden tener mayor necesidad de antídotos. Se hace necesario que existan centros capacitados para facilitar información, dar orientaciones sobre el empleo de antídotos, cuando proceda, y coordinar la distribución de estos. [3]

Las autoridades sanitarias no pueden a veces facilitar la importación de antídotos o se resisten a hacerlo por tratarse de un proceso que puede ser engorroso y lento. La situación puede complicarse más por razones económicas, entre ellas la escasez de divisa convertible. En cualquier país, las características de las intoxicaciones pueden dar una idea de las necesidades de adquirir o facilitar los procedimientos de registro de determinados antídotos. [3]

La aplicación correcta de primeros auxilios y el uso apropiado de antídotos no sólo contribuyen a salvar vidas sino también permiten economizar recursos. Aunque los antídotos son a veces caros, su empleo permite evitar muertes, hospitalizaciones prolongadas o secuelas permanentes, así pues, los beneficios compensan los gastos. Los organismos internacionales pueden ser vías para adquirir antídotos por parte de muchos países en desarrollo, mediante la elaboración de proyectos de toxicovigilancia, bien fundamentados. [3]

El establecimiento de un depósito de emergencia y, por otra parte, el clima y las condiciones locales pueden dificultar la conservación regular de antídotos en ciertas zonas de un país. Sin embargo se hace necesario tener presente la fecha de caducidad y las condiciones requeridas de temperatura, luz y humedad. También es esencial mantener las condiciones de almacenamiento adecuadas durante el transporte de antídotos en el proceso de importación, almacenamiento y distribución. [3]

- Clasificación de antídotos y otros agentes

La clasificación más aceptada en este sentido es la desarrollada por la publicación de la OMS en colaboración con el Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente y la Organización Mundial del Trabajo. [1] (Ver anexos 1,2,3,4,5)

La clasificación atendiendo a la **urgencia y disponibilidad** se hace en tres grupos:

Se necesita inmediatamente (en un plazo de 30 minutos)

Se necesita en un plazo de 2 horas

Se necesita en un plazo de 6 horas

Según la **eficacia** comprobada se divide en tres grupos

1. Eficacia confirmada documentalmente en estudios preclínicos con animales de laboratorio, donde se demuestra que reduce su letalidad en experimentos con animales o la letalidad y las complicaciones graves en las intoxicaciones en humanos.
2. Se utilizan de forma generalizada pero no se conoce aún universalmente su eficacia, por falta de datos científicos que la avalen, de modo que es preciso llevar a cabo más investigaciones sobre su eficacia o sus indicaciones.
3. Utilidad cuestionable, deberá reunirse el mayor número de datos posible sobre su eficacia.

La literatura más actualizada en lo referente a terapia antidótica ha iniciado en los últimos años una revisión de los diferentes esquemas terapéuticos para enfrentar las intoxicaciones basadas en los criterios antes expuestos. Además de la clasificación antes referida confeccionó 4 grupos:

Grupo 1: Listado de antídotos.

Grupo 2: Agentes utilizados para evitar la absorción de sustancias tóxicas, activar la eliminación o tratar sintomáticamente sus efectos en las funciones orgánicas.

Grupo 3: Otros agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de las intoxicaciones.

Grupo 4: Listado de antídotos y agentes afines considerados anticuados.

Diferentes puntos de vistas en la terapia antidótica enfocada por la literatura especializada

El efecto nocivo de una sustancia química puede ser desde un débil hasta un grave deterioro funcional, que no llega a la muerte de células, de téjidos, o del organismo íntegro. En estas condiciones son útiles para prevenir otras lesiones procedimientos específicamente destinados a limitar la intensidad del efecto o a invertirlo. [5]

Los procedimientos encargados de realizar la acción u/o efecto antes mencionado se designan como “Procedimientos antidóticos” o “Terapéutica antidótica”. El mismo autor declara que cuando una sustancia se emplea con los fines antes referidos se designa como “Antídoto”. [3]

Indudablemente el desarrollo de la terapia antidótica está encaminado a la protección de los seres humanos en primer plano, además de animales, frente a los efectos tóxicos de las sustancias químicas.

Al definir los principios básicos en el tratamiento de las intoxicaciones los diferentes autores tienen puntos congruentes con algunas variaciones que no se derivan sustancialmente en lo que a aspecto teórico se refiere.

Touza y colaboradores [26] hace referencia a que el tratamiento de toda intoxicación aguda se basa en los 4 principios siguientes:

1. Eliminación rápida de la sustancia tóxica en la vía de entrada y medidas que impidan nuevas absorciones de ésta.
2. Eliminación de la sustancia tóxica absorbida.
3. Neutralización con la administración de antídotos de los efectos producidos por las sustancias tóxicas.
4. Tratamiento de las alteraciones y daños surgidos en el paciente intoxicado.

Alvarez (1999) [30] declara que en el tratamiento de las intoxicaciones y contaminaciones deben seguirse los siguientes principios fundamentales:

1. Eliminación del tóxico o contaminante y separación inmediata del enfermo de la fuente contaminante.
2. Neutralización, destrucción o retardo en la acción del tóxico o contaminante mediante antídotos y otras medidas.
3. Tratamiento sintomático y específico de las acciones tóxicas y sus secuelas.

Garner y Popworth [32]expresan que de forma general el tratamiento de las intoxicaciones mediante “antídotos” puede dividirse en tres grupos:

1. Medidas generales inespecíficas tales como el empleo de eméticos, purgantes, lavado gástrico, etc.
2. Antagonistas fisiológicos y farmacológicos.

   Agentes químicos neutralizantes directos o detoxicantes.

En el manual Normon [33] establece que la conducta terapéutica ante intoxicaciones deberá cumplir las normas siguientes:

1. Evitar la absorción.
2. Neutralizar con antídotos la fracción que ya se haya absorbido.
3. Tratamiento sintomático.

Intercon – 94 [40] al referirse a la intoxicación aguda por fármacos y su tratamiento, plantea que estas constituyen una urgencia médica cada vez más frecuente que requiere una actuación rápida y eficaz. Posteriormente el texto antes referido plantea que puesto que son pocos los fármacos que poseen un antídoto específico, la mayoría de las veces tendremos que limitarnos a realizar un tratamiento sintomático, dando prioridad al mantenimiento de las constantes cardio – respiratorias, además plantea las siguientes medidas:

1. Prevención de la absorción del tóxico (vaciado gástrico, carbón activado como absorbente y aceleración del tránsito intestinal).
2. Acelerar la eliminación del tóxico (diuresis forzada con modificaciones del pH de la orina, la hemodiálisis y la hemoperfusión).
3. Alteraciones del metabolismo del tóxico (el etanol bloquea la transformación del metanol en ácido fórmico).
4. Administración de antídotos (refiriéndose a un antídoto específico).

Como se aprecia en lo expuesto anteriormente se enfoca el tratamiento de las intoxicaciones de forma semejante, pero existen aspectos conceptuales que pudieran crear alguna confusión. El enfoque del texto “Fundamentos de Toxicología” de Loomis [5] establece en sus principios generales que todos los procedimientos antidóticos se basan en dos conceptos :

1. Que la intensidad de todas las reacciones químico – biológicas está relacionada con la dosis o, más exactamente, con la concentración de la sustancia en los centros efectores de los tejidos.
2. Que tras la administración de una sustancia química o un espécimen biológico, la concentración de dicha sustancia en los tejidos depende de la capacidad de las barreras biológicas para evitar su translocación y de las propiedades químicas del compuesto, que permiten o evitan dicha transformación en el téjido.

Conclusiones

En el presente capítulo nos dimos a la tarea de brindar una idea general de lo complejo que resulta establecer los criterios de terapia antidótica con eficacia, puesto que no se ha organizado territorialmente un Centro de Información Toxicológica que permita efectuar el control adecuado de las sustancias químicas que circulan en el territorio (provincia de Villa Clara), además, las necesidades antidóticas sobre la base de estudios de toxicovigilancia se están iniciando actualmente lo que necesitará de un período de dos o tres años para su instauración, según el interés territorial que se le brinde. Entre los principales aspectos a destacar se encuentran:

1. Existe una gran cantidad de literatura especializada que al referirse a los aspectos de terapia antidótica lo enfoca de forma anticuada, sobre la base de lo reportado en las literaturas consultadas para confeccionar los textos.
2. Se continúa reportando el empleo de antídotos que no han demostrado efectividad práctica.
3. Se debe definir y estructurar la disposición de la terapia antidótica sobre la base de los estudios de toxicovigilancia con un enfoque moderno de Centro de Toxicología, basado en la información de primeros auxilios y una batería de antídotos acorde con las predicciones.
4. Crear cursos de actualización e información en los campos de la toxicovigilancia y la terapéutica antidótica.

Capítulo III. Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de toxicovigilancia tomando como muestra 185 casos de defunción ocurridos en la provincia de Cienfuegos en el período 1991 – 2004 debido a intoxicaciones por sustancias químicas.

Para la recopilación de información se utilizó una base de datos codificada existente en el Departamento de Estadística de la Dirección Provincial de Salud de Cienfuegos. La misma brindó los siguientes datos:

- Nombre y Apellidos
- Edad (Subdividida en los siguientes grupos: niños 0-14 años, adulto 15-59 años, adulto mayor superior a 60 años.)
- Sexo
- Municipio
- Zona (Urbana o Rural)
- Causa de defunción (suicidio, envenenemiento accidental, caso en que se ignora la causa)
- Sustancia química que provocó la defunción

Con esta revisión se determinaron las causas más frecuentes de mortalidad, así como las principales sustancias o grupos químicos que causaron la misma, analizándose su comportamiento a través de los años en cada uno de los municipios.

El procesamiento estadístico de los datos se efectuó empleando análisis porcentual, además fue calculada la tasa de mortalidad por municipio y de la provincia en los diferentes años para analizar su comportamiento y efectuar las comparaciones. Para esto se utilizó la fórmula:

$$Tasa = \frac{No\ casos}{Población} * 100000 \quad habitantes$$

Determinación del promedio de las tasas en el período:

$$\overline{X} = \frac{\sum Xi}{n}$$

Xi = Tasa

n = Cantidad de tasas

Los datos demográficos de número de habitantes en la provincia y por municipios promediados en el período estudiado se muestran a continuación y fueron obtenidos a través de los registros existentes en el Departamento de Estadística de la Dirección Provincial de Salud de Cienfuegos.

Habitantes promedio por municipios y provincia de Cienfuegos en el período 1991 – 2004.

Municipio	No. .Habitantes
Rodas	32897
Abreu	28991
Aguada de Pasajeros	31154
Cumanayagua	50719
Cruces	33207
Lajas	23654
Palmira	33143
Cienfuegos	155057
Total	388822

Las defunciones fueron asociadas, a los grupos de edades, sexo, así como las zonas de mayor incidencia.

La información de existencia física de antídotos y otras sustancias útiles empleadas en el tratamiento de las intoxicaciones fue obtenida del Listado Básico de Medicamentos que circulan en la provincia de Cienfuegos, suministrados por la Empresa Provincial de Medicamentos (EMSUMEFA).

Capítulo IV. Resultados y Discusión

Introducción

En el presente capítulo se exponen mediante tablas, gráficos y anexos los resultados más sobresalientes de interés farmacéutico en el campo de la toxicovigilancia. Nos proponemos como objetivos fundamentales exponer y discutir la incidencia de intoxicaciones agudas, causantes de muertes, mediadas por sustancias químicas. Por otra parte se hace referencia a los aspectos farmacéuticos asociados con la terapia antidótica y medidas generales para que estos servicios sean más eficientes. El enfoque de la discusión estará orientado a demostrar la casuística toxicológica en la provincia de Cienfuegos, y a cómo enfrentar esta problemática. Por esta razón la infraestructura asistencial, en especial los servicios que se prestan en la atención primaria o en centros de urgencia, deben recibir una información condensada de actualidad en toxicovigilancia.

No se pretende abordar todos los aspectos relacionados con el tratamiento de las intoxicaciones agudas, sino aportar de forma sencilla los conocimientos básicos al personal que labora en la red asistencial, que va desde la gestión administrativa y distribución de sustancias que se emplean con fines antidóticos, en el sentido más amplio, hasta el nivel asistencial en los centros de urgencia, atención primaria y salas especializadas de cuidados especiales.

Resultados y discusión de la situación existente en la provincia de Cienfuegos en lo referente a defunciones causadas por sustancias químicas, en intoxicaciones agudas en el período 1991 – 2004.

Los resultados del trabajo se presentan en once tablas, enumeradas por su orden en el acápite de Anexos.

La tabla 1 (Ver Anexos) contiene la incidencia de fallecimientos atendiendo a su causa en el período 1991 – 2004 en la provincia de Cienfuegos . La causa suicidio con un 67.6% del total de fallecidos es sin dudas la de mayor incidencia, mientras que los envenenamientos accidentales con un 26.5% ocupan un segundo lugar , y en último lugar la causa en que se ignora si fue accidental o suicidio es de un 5.9%.

En este aspecto merita un análisis donde se enfoquen diferentes puntos de vistas, como aspectos socioculturales, psicológicos, etcétera que permitan hacer un análisis más profundo.

La tabla 2 (Ver Anexos) resume las principales defunciones causadas por sustancias químicas en el período comprendido entre 1991 – 2004 en la provincia de Cienfuegos.

Como se aprecia en esta tabla, los pesticidas son la principal causa de muerte , reportando un 42.2% del total de las defunciones.

Como se muestra en la tabla antes referida , la provincia de Cienfuegos muestra como segunda causa de fallecimientos las intoxicaciones causadas por medicamentos con un 16.7% que pudiera estar influido por diferentes factores como son aspectos socioculturales, toxicodivulgativo, organizativo, etcétera.

Luego de sustancias químicas no específicas encontramos a sustancias tan peligrosas como cáusticos y corrosivos con un 13% dado a que estas no se controlan adecuadamente, unido a la falta de divulgación de lo perjudicial que resultan las secuelas causadas por estas sustancias cuando el paciente sobrevive a una intoxicación aguda.

La tabla 3 contiene la frecuencia de fallecidos por pesticidas sobre la base del grupo químico al que pertenece, expresado en porciento como criterio de frecuencia.

Como se puede apreciar el tóxico que mayor porciento de fallecidos causo en el período evaluado fue el Gramoxone , como representante del grupo químico de los dipiridilos con un 72.39% y es un tóxico de extrema peligrosidad por su alto índice de mortalidad y por no existir un tratamiento antidótico efectivo, por lo que debe tener un control estricto. Le siguen en un orden de incidencia los organofosforados y carbamatos con un 11.72%, los hidrocarburos clorados representados básicamente por el Thiodan con un 8.30%, y finalmente el grupo representado por plaguicidas no especificados con un 7.59%.

La tabla 4 contiene incidencia y tasa por 100 000 habitantes de muertes causadas por pesticidas según el criterio diagnóstico en el período estudiado. El Gramoxone resulto ser el más peligroso en nuestro estudio, siendo los municipios de mayores tasas para esta sustancia química: Rodas (2.84), Abreu (3.47), y Palmira (1.74).

Las tablas 5 y 6 muestran lo relacionado con la frecuencia, incidencia y tasa de defunciones por medicamentos según el criterio diagnóstico.

La tabla 5 contiene la frecuencia de los fallecidos según el grupo farmacológico al que pertenecen los medicamentos expresados en porcientos, los grupos farmacológicos de mayor incidencia son psicofármacos (45%), salicilatos (20%), y un (35%) correspondiente a diversos grupos farmacológicos.

La tabla 6 contiene las incidencias por municipios de las muertes causadas por medicamentos según criterio diagnóstico en el período 1991 – 2004 en la provincia de Cienfuegos con los siguientes valores de las tasas para los municipios de mayor incidencia:

Rodas (1.07), Palmira (0.84), Cienfuegos (0.62), Lajas (0.6) de los cuales solo dos de ellos coinciden con los municipios que están por encima de la tasa media de la provincia (Ver Gráfico 1, Anexos).

Al analizar el grupo de los psicofármacos causantes de defunciones (Amitriptilina, Barbitúricos, Benzodiazepinas, Fenotiacinas, y Psicofármacos, no específicados) los municipios de mayores tasas de incidencia son Rodas (0.64), Aguada (0.44), Lajas (0.30), Palmira (0.21), Cienfuegos (0.32), la frecuencia para psicofármacos en orden decreciente es (Psicofármacos no específicados, Amitriptilina, Benzodiazepinas, Barbitúricos, y Fenotiacinas), siguiendo en orden los Salicilatos y por último un grupo heterógeno (Cardiotóxico no especificado, Antiasmáticos, Insulina, y Agentes de acción principal sobre la piel y la mucosa, usados en oftalmología, otorrinolaringología y odontología), los cuales en muchos casos se consumen combinados.

La tabla 7 contiene la cantidad de fallecidos y las tasas por 10^5 habitantes por sustancias químicas diversas en la provincia de Cienfuegos en el período 1991 – 2004. Dentro de las sustancias químicas diversas en la provincia se reporta un total de nueve, siendo la de mayor tasa los cáusticos y corrosivos, los municipios de mayor tasa son Abreu (0.99), Cruces (0.87), Palmira (0.66), y Cumanayagua (0.71), de estos tres municipios coinciden con los municipios que están por encima de la tasa media de la provincia, lo que pudiera interpretarse en el sentido de que los cáusticos y corrosivos constituyen un punto de atención para el programa de toxicovigilancia.

Dentro de esta clasificación diagnóstica se encuentra en segundo orden los fallecidos por sustancias químicas no identificadas, los municipios de mayor tasa de incidencia son Rodas (0.67), Aguada (0.6), Cienfuegos (0.55), Palmira (0.44), Cumanayagua (0.42), el resto no presentan tasas significativas, lo que no deja de constituir una problemática.

La tabla 8 muestra la incidencia y tasa de fallecidos por 100 000 habitantes en el período 1991 – 2004 en la provincia de Cienfuegos, siendo la tasa de esta provincia 3.85 x 100 000 habitantes. Los municipios que se encuentran por encima de esta son Rodas (6.29), Abreu (4.96), Cruces (4.29), Palmira (4.31), en estos municipios se debe centrar la atención del MINSAP de Cienfuegos y el centro de toxicovigilancia en el sentido de trazar estrategias para disminuir las defunciones por intoxicaciones y con ello la tasa provincial.

Los cuatro municipios que presentan tasas promedio por debajo de la tasa promedio provincial son Aguada (3.48), Cumanayagua (2.81), Lajas (2.4), Cienfuegos (2.38). Es importante destacar que Cienfuegos (municipio) presenta la menor tasa, en este sentido pueden influir diversos factores como son: culturales, divulgativas, organizativos, así como una mayor inmediatez al tratamiento, etc.

La tabla 9 contiene los resultados de las defunciones atendiendo a la distribución rural o urbana, donde se aprecia que la incidencia de casos de intoxicaciones en las zonas clasificadas como urbanas muestra una frecuencia de fallecidos de 71.9% en comparación a las zonas rurales 28.1% , las incidencias más altas las presentaron Cienfuegos, y Rodas.

La tabla 10 y 11 reflejan la incidencia de defunciones por intoxicaciones atendiendo a grupos de edades, y sexo en el período analizado, donde se muestra como resultado a destacar que el número de incidencias en niños es de 11 (6.00%), los adultos por su parte presentan 125 (67.6%), y por último los adultos mayores 49 (26.4%).

Por otra parte vemos como el sexo masculino es el más afectado por intoxicaciones con un 57.84%, y el femenino con un 42.16%.

CONCLUSIONES

1. La principal causa de muerte la constituyó el suicidio (67.6%), envenenamiento accidental (26.5%), y casos en que se ignora si fue accidente o no (5.9%).
2. Los pesticidas constituyen el químico – tóxico que mayor cantidad de defunciones causa con un 42.2% del total de los fallecidos, seguido en orden decreciente por medicamentos, con un 16.7%, y cáusticos y corrosivos con un 13% en el período 1991 – 2004.
3. Dentro del grupo de los pesticidas los dipiridilos representado exclusivamente por Gramoxone es el responsable del 72.39% de las defunciones, seguidas en orden de incidencia por organofosforados y carbamatos con un 11.72% e hidrocarburos clorados con un 8.30%.
4. Los medicamentos que más han incidido en el fallecimiento para este período en orden de importancia son según el grupo farmacológico : psicofármacos 45% y salicilatos 20%.
5. Las sustancias cáusticas y corrosivas constituyen las sustancias químicas de mayor incidencia en las defunciones para el período estudiado.
6. La tasa promedio de fallecidos para la provincia de Cienfuegos es 3.85 x 100000 habitantes para el período comprendido entre 1991 – 2004.
7. Los municipios de mayor tasa de fallecidos y que se encuentran por encima de la media de la provincia son Rodas (6.29), Abreu(4.96), Cruces (4.29) y Palmira (4.31).
8. Las defunciones atendiendo a la zona es superior en zonas urbanas (71.9%) que en las rurales (28.1%).
9. Las defunciones del sexo masculino (57.84%) son superiores al femenino (42.16%).
10. Las defunciones atendiendo a grupos de edades presenta la siguiente casuística adulto (67.6), adulto mayor (26.4%) y niños (6.00%).

RECOMENDACIONES

1. Los resultados del siguiente trabajo sean analizados por las instancias gubernamentales, particularmente por el centro regional de toxicovigilancia y toxicodivulgación, así como la dirección del MINSAP – Cienfuegos con el objetivo de orientar las estrategias de trabajo, relacionados con las intoxicaciones.

2. Capacitar a todo el personal asistencial que tiene que ver con el diagnóstico del paciente intoxicado.

3. Realizar estudios de morbilidad y letalidad por áreas de salud en los municipios que su tasa se encuentre por encima de la media provincial.

4. Que se trabaje en base al programa de toxicovigilancia acorde con la problemática real de la población, tomando como base las directrices de lucha contra las intoxicaciones de la OPS.

5. Trabajar con los municipios de mayor tasa de defunción (Rodas, Abreu, Cruces, Palmira) con el objetivo de fortalecer la terapia antidótica y los aspectos asistenciales.

6. Que el presente trabajo se presente en el FORUM, y que se continue su estudio en las diferentes áreas de salud de dicha provincia y que los resultados sean analizados por médicos, psicológos, y trabajadores sociales.

7. Que se garantize la terapia antidótica en los municipios que presentan una situación crítica.

BIBLIOGRAFIA

1) Area, 1. Trabajo de Diploma ¨ Contribución a la creación del Centro Regional de Toxicovigilancia de la porción central, provincia Santic Spíritus¨. UCLV, Villa Clara. 2001.

2) Fernández, M.Trabajo de Diploma ¨ Contribución al programa de toxicovigilancia de sustancias químicas causantes de defunción en el período 1990 – 1999. (Fase II)¨.UCLV, Villa Clara. 2000.

3) Directrices para la lucha contra intoxicaciones. Programa internacional de seguridad de las sustancias químicas. OMS. Publicado por OMS – PNUMA – OIT. 1998.

4) Kuschinsky, G Lüllman, H; Mohor, K. Pharmakologie und Toxikologie. Editorial Stuttgart Geor Thieme, Ed. 13. 1993 : 589 – 590.

5) Loomis, TA. Fundamentos de toxicología . Editorial Acribia. Zaragoza (España). 1982.

6) Albert, LA. Art: Los plaguicidas, el ambiente y la salud. Centro de Ecodesarrollo México. 1990: 138.

7) Guither, H; Baumes, Hand Meires, W. Farm prices, stability and distribution.
In food, agriculture and rural policy into 21 st century: issues and Trade – off, eds. Wilton Hallberg **and Robert Spitze 1994 : 223 – 36.**

8) Four PAN International Meeting. Feeding the world without poisons : supporting healthy agriculture. Pesticide Action Network. 1997.

9) Fiedman, GD; Ury, hk. Initial screening for carcinogenicity of commonly used drug. JNCI. 1998; 65 : 723 – 733.

10) Arkadopoulos, N; Chen, SC. Transplantion of hepatocytes for prevention of intracranial hypertension in pigs with ischemic liver failure. Departament of Surgery allen and burns reseach. Institute Cedais - Sinai Medical Center, UCLA School of Medicine Los Angeles. USA. 1998; 7 (4) : 357- 63.

11) Canpanioni, N; Rodríguez, AA; Carrión, M. La agricultura urbana en Cuba: su participación en la seguridad alimentaria. Encuentro Nacional de Agricultura orgánica 14 – 16 de mayo de 1997, UCLV. Cuba. Conferencias Habana : ACAO. 1997 : 9 – 13.

12) Dinham, B. Growing food security : challenging the link between pesticides and access to food. The pesticides trust on behalf of PAN, London. 1996 : 101.

13) Fréjaville, JP, Bourdon, R. Toxicología Clínica y Analítica. Primera edición. Editorial JIMS. Barcelona. 1978: 4, 5, 414 – 441.

14) Faz, A. Principios de protección de plantas. Editorial científico técnica. La Habana. 1983. Cap. 18; 19.

15) Lastre, M. Trabajo de Diploma ¨ Contribución al programa de toxicovigilancia de sustancias químicas causantes de muertes en la provincia de Villa Clara en el período 1994 – 1998 ¨. UCLV. Villa Clara. 1999.

16) Mutschler, E. Arzneimitte / wirkungen lehrburch der pharmakologie und toxikologie. Editorial mbH Struttgart, Edición sexta. 1991 : 567 – 571, 685 – 692.

17) Forth, W; Henschler, D; Rummek, W. Allgemeine und spezielle pharmakologie und toxikologie. Editorial B-I, Edición quinta, 1990 : 739 – 748, 776 – 786.

18) Repetto, R; Baliga, S. Pesticides and the immune system: the public health risks. wold Resources Institute. 1996 : 113.

19) Hellou, J; Warren, WG; Payne, JF. Organoclorides including polychlorinated biphenyls in muscle, liver and ovaries of cod, Gradus Morhua. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1993; 25: 497 – 505.

20) Bimouth, C. Et Al. Toxicology Clinique, 4 ta ed. París, Flummarion. 1987.

21) Labrada, R. Manual de herbicidas. Editorial científico técnica. Ciudad Habana. 1981: 63 – 65.

22) Link, A; Buffin, D. ¨ Endocrine disrupters¨ in : Pesticides new. The Pesticide new. The Pesticide Trust, London. 1994; march 23 : 6.

23) Public health responce to acute poisoning: poison control programs; report on joint working group, Munich, 16 – 20, December, 1985. Copenhague, Oficina Regional de la OMS para Europa, (Environmental health series, No. 11). 1986.

24) Lista oficial de plaguicidas autorizados. República de Cuba. Registro Central de Plaguicidas. 1995 / 1996.

25) Prevention of acute chemical poisoning : high risk circumstances; report on a joint OMS / IPCS / CEC meeting. Copenhague, OFICINA Regional de la OMS para Europa. 1987 (Environmental health series, No 11).

26) Touza, H; Rojas, D; Pérez, R. Manual Práctico de Toxicología. Editorial Ciencias Médicas. Cuba. 1998: 521 – 533, 717 – 764 Alvarez, J. Ambiente y enfermedades. Editorial científico – técnica. 1999 : 130 – 151.

27) Organización Mundial de la Salud. Farmacopea internacional, tercera edición. Vol.2. Especifícaciones de calidad. Ginebra, OMS.1993.

28) Valverde, JL. La nueva legislación comunitaria sobre residuos de plaguicidas. 1995.

29) Stöhr, R. Chemeshen Kampffstofe und Schulz vor chemishen Kampffstoffe. Editorial Militar. 1985 : 100 – 134.

30) Alvarez, J.Ambiente y enfermedades. Editorial científico – técnica. 1999 : 130 – 151.

31) Pérez, R; Martínez, J; Peláez, R; Moya, R; Areas, A. Consideraciones sobre el tratamiento de intoxicaciones agudas. Propuesta de revisión del folleto editado por el MINSAP en 1986. CENATOX. 1999.

32) Garner, RJ; Papworh, DS. Toxicología Veterinaria. Editorial Pueblo y Educación, edición tercera. 1980 : 232 – 267.

33) Manual Normon. Diagnóstico de las intoxicaciones. Relación general de tóxicos (síntomas y tratamientos). Madrid, 1970 : 167 – 95.

34) Goodman, L; Gilman, A. Las bases farmacológicas de la terapéutica Octava edición. 1994; I, II, III.

35) Falandysz, J; Kannam, K; Tanabe, S; Tatsukawa, R. Organochlorine Pesticides and Polychlorinated biphenyls in cold – liver oils : North Atlantic, Norwegian Sea, North Sea and Baltic Sea. Rev. Journal of the Human Environment. 1994; 23 : 4, 5, 228 – 293, 294 – 295.

36) Hotckis, JM. Pesticide residue controls to ensure food safety. Food Sc. Nutrition. 1992; 31 : 191 – 203.

37) Maroni, M; Fail, A. Health effects in men from long – term exposure to pesticides. Toxicology. 1993; 78 : 1 – 180.

38) Bason, CW; Corborn, T. Applications and distribution of pesticides and industrial chemical captable of distrupting endocrine and immune systems. En : Chemically – induced alteration in sexual and functional development : The wildlife / human connection. Princeton Scientific Publishing, Princeton, NJ. 1992. 335 – 346.

39) Glosser, JW; Murphy, FA; Osbeern, BI. Ensurig food safety requires national effort. California Agric. 1994; 48: 2.

40) García, AJ; Horga de la Parte, JF. INTERCON 94. Indice de las especialidades farmacéuticas. Prescripción racional de fármacos. Editores médicos, S.A. EDIMSA. Barcelona. 1994 : 213.

Anexo 1 . Antídotos clasificados según su eficacia y urgencia (Grupo 1)

Como A1

Antídoto	*Indicaciones*
Atropina	Organofosforados y carbamatos
Anticuerpos digoxin-específicos	Digoxina/Digitoxina, otros glucósidos digitálicos
β – Bloqueadores (β1 y β2 de acción breve preferentemente)	Agonistas β – adrenérgicos
Gluconato de calcio	Fluoruros, oxalatos y HF
Dicobalto edetato	Cianuro
4 – Dimetilaminofenol (4 – DMAP)	Cianuro
Etanol	Metanol y etilenglicol
Fentolamina	Intoxicación α – adrenérgica
Fisostigmina	Síndrome anticolinergico central causado por la atropina y sus derivados
Glucagón	β – Bloqueadores
Glucosa (hipertónica)	Insulina
Hidroxocobalamina	Cianuro
Isoprenalina	β – Bloqueadores
4 – metilpirazol	Etilenglicol
Cloruro de metitioninio (Azul de metileno)	Metahemoglobinemia
Naloxona	Opiáceos
Oxígeno	Cianuro, monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno

Prenalterol	β – Bloqueadores
Propanolol	β – Bloqueadores
Sulfato de Protamina	Heparina
Nitrito de Sodio	Cianuro
Nitroprusiato de Sodio	Ergotismo
Tiosulfato de Sodio	Cianuro

Como A2

Antídoto	***Indicaciones***
Nitrito de Amilo	Cianuro
Dantroleno	Hipertermia medicamentosa. Síndrome neuroléptico maligno
Diazepam	Organofosfatos, cloroquina
Piridoxina	Isoniacida, hidracinas

Como A3 (No se reporta ningún antídoto)

Como B1

Antídoto	***Indicaciones***
Acetilcisteína	Paracetamol
β – Bloqueadores β_1 y β_2	Teofilina
Deferoxamina	Hierro
Flumacenil	Benzodiacepinas

Acido Folínico	Antagonistas del ácido fonílico

Como B2

Antídoto	*Indicaciones*
4 – metilpirazol	Metanol, coprin, disulfiram
Neostigmina	Bloqueo neuromuscular (tipo curárico), efectos anticolinérgicos periféricos
Obidoxima	Insecticidas organofosforados
Piridoxina	Girometrina
Hexaciano ferrato férrico de Potasio (azul prusia) C 177520	Talio
Silibinina	Amanitina
Succimero (DMSA)	Antimonio, arsénico, bismuto, cadmio, cobalto, cobre, oro, plomo, mercurio (orgánico e inorgánico)
Unitol (DMPS)	Cadmio, mercurio (orgánico)

Anexo 2. Agentes utilizados para evitar la absorción de sustancias tóxicas, activar la eliminación o tratar sintomáticamente sus efectos en las funciones orgánicas (Grupo 2)

A continuación se da una lista de agentes terapéuticos que no son antídotos según la definición aceptada pero que, por su valor comprobado y su acción a veces específica en el tratamiento de las intoxicaciones, bordean el concepto de antídotos. En su mayor parte son considerados medicamentos esenciales y, por consiguiente deben estar disponibles para su uso inmediato.

Agentes	*Indicaciones*
Benzotropina	Distonía
Cloropromacina	Estados psicóticos con agitación intensa
Corticosteroides	Reacciones alérgicas agudas, edema faríngeo (broncoconstricción), edema de las mucosas por inhalación
Diazepan	Convulsiones, excitación, ansiedad, hipertonía muscular
Difenilhidramina	Distonía
Dobutamina	Depresión miocárdica
Dopamina	Depresión miocárdica, relajación vascular
Epinefrina (adrenalina)	Choque anafiláctico, paro cardíaco
Furosemida	Retención de líquidos, insuficiencia ventricular izquierda
Glucosa	Hipoglucemia
Haloperidol	Estados alucinatorios y psicóticos
Heparina	Estados de hipercuagulabilidad
Sulfato de magnesio	Arritmias cardíacas

Anexo 3 . Otros agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de las intoxicaciones. (Grupo 3)

1. Eméticos
   - Apomorfina (NC)
   - Ipecacuana (NC)

2. Catárticos y soluciones para el lavado intestinal completo
   - Citrato / Sulfato / Hidróxido de magnesio (B3)
   - Manitol (B3)
   - Sorbitol (B3)
   - Lactulosa (B3)
   - Sulfato / Fosfato / Bicarbonato de Sodio (B3)
   - Solución de lavado electrolítico con polietilenglicol (B2)
3. Agentes para alcalinizar la orina a la sangre
   - Bicarbonato sódico (A1)
4. Agentes para prevenir absorción de sustancias en el tracto gastrointestinal
   - Carbón activado (A1) ⇒ Para sustancias tóxicas absorbidas
   - Almidón (A3) ⇒ Para el yodo
5. Agentes para prevenir absorción cutánea y/o las lesiones de la piel
   - Gel de Gluconato cálcico (A1) ⇒ Para el ácido fluorhídrico
   - Polietilenglicol (Macrogol 400) ⇒ Para el fenol
6. Agentes anti – espuma
   - Dimeticona ⇒ Para jabones, champús
   - Manitol ⇒ Edema cerebral, retención de líquidos
   - Oxígeno ⇒ Hipoxia
   - Pancuronio ⇒ Rigidez muscular, convulsiones
   - Prometacina ⇒ Reacciones alérgicas
   - Salbutamol ⇒ Broncoconstricción (Sistémica / Inhalación)
   - Bicarbonato de Sodio ⇒ Acidosis, ciertos trastornos cardíacos

Anexo 4. Listado de antídotos y agentes afines considerados anticuados. (Grupo 4)

Antídoto	*Indicaciones*
Acetozolamida	Modificación del pH urinario
β – aminopropionitrilo	Cáusticos
Antídoto universal	Venenos ingeridos
Acido ascórbico	Metahemoglobinemia
Acido aurintricarboxilo (ATA)	Berilio
Ciclofosfamida	Oro, Paraguat
Cisteamina	Paracetamol
Sulfato de cobre	Como hemético
Dietilditiocarbamato	Talio
Estricnina	Depresores del sistema nervioso central
Frutuosa	Etanol
Guanidina (Precursores)	Botulismo
Levalorfan	Opiáceos
Nalorfina	Opiáceos
Permanganato de potasio	Fluoruros
Aceite de ricino	Como purgante drástico
Cloruro de sodio	Como emético
Sodio, salicilato	Berilio
Taninos	Alcaloides
Acido tióctico	Amanitina
Tocoferol (Vitamina E)	Paraquat

Tabla No 1. Incidencia de fallecidos atendiendo a su causa en el período 1991–2004 en la provincia de Cienfuegos.

Causa	***Período 1991-2004***	
	No. Casos	***%***
Suicidios	125	67.6
Envenenamiento accidental	49	26.5
Casos en que se ignora si fue accidente o no	11	5.9
TOTAL	**185**	**100**

Anexo 5. Proyecto sobre sustancias antidóticas a completar en el stock de antídotos de la provincia.

Introducción

Como resultado del notable aumento de la industria química en los últimos años, la posibilidad de que ocurra una intoxicación aguda, ya sea accidental o voluntaria, crece de forma vertiginosa en nuestros días. En muchos casos las intoxicaciones agudas surgen inesperadamente y los trastornos orgánicos y funcionales que se presentan evolucionan rápidamente a formas graves que incluso pueden producir la muerte. Por esta razón el médico, en especial el que presta servicio en la atención primaria o en centros de urgencia, debe estar preparado para aplicar de forma correcta e inmediata los primeros auxilios y el tratamiento médico adecuado.

La conducta que se debe seguir en el tratamiento de las intoxicaciones agudas consiste en la aplicación de un grupo de medidas que permitan preservar la vida del paciente y eliminar lo más rápido posible la interacción de la sustancia tóxica con el organismo.

El tratamiento de toda intoxicación aguda se basa en los siguientes principios:

1. Medidas para el mantenimiento de las funciones vitales.
2. Eliminar la sustancia tóxica en la vía de entrada e impedir nuevas absorciones de la misma.
3. Eliminar la sustancia tóxica absorbida.
4. Neutralizar y combatir con la administración de antídotos los efectos producidos por la sustancia tóxica.

Medidas para el mantenimiento de las funciones vitales

El tratamiento de las alteraciones vitales del organismo tiene gran importancia en la conservación de la vida, por lo que se debe prestar especial atención en identificar y tratar las manifestaciones clínicas lo más rápido posible, incluso antes de tomar otras conductas terapéuticas.

1. Mantener las vías aéreas permeables, de ser necesario realizar la intubación endotraqueal y ventilar al paciente artificialmente.
2. Trata la hipotensión arterial y el estado de choque
   - Corregir la hipovolemia con Solución Salina 0.9% o expansores plasmáticos.
   - Empleo de aminas presoras.
3. Corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos.
4. Controlar las convulsiones.
5. Tratamiento de edema cerebral.
6. Tratamiento sintomático del resto de las manifestaciones clínicas.

Eliminar la sustancia tóxica en la vía de entrada e impedir nuevas absorciones de la misma

a) Si el tóxico fue inhalado:
   - Retirar al individuo del sitio de la exposición y trasladarlo a un lugar ventilado.
   - Aplicar respiración artificial si está indicado. No aplicar cuando se trata de agentes irritantes o nocivos (ácido cianhídrico, fosfina, sustancias organofosforadas).
   - Administrar oxígeno.
b) Si existiera contacto cutáneo
   - Eliminar las ropas contaminadas
   - Realizar lavado amplio de la piel con agua y jabón.
   - Tratar el área de la piel afectada de forma similar a las quemaduras térmicas.
c) Si existe contacto ocular
   - Realizar lavados oculares con abundante agua durante 15 minutos.
   - No utilizar "antídotos químicos" ya que se puede extender la lesión y hacerla más grave aún.
   - Valoración por oftalmología.
d) Si el tóxico fue ingerido
   - Provocar la emesis o realizar lavado gástrico. Provocar la emesis es el primer procedimiento que se puede realizar para eliminar la sustancia tóxica ingerida, pudiéndose efectuar en el propio lugar donde se produjo la ingestión. Se debe utilizar preferentemente el Jarabe de Ipecacuana.

Dosis	Adultos:	30 ml
	Niños:	15 ml
	Lactantes:	5 – 10 ml

Otros absorbentes empleados son la Tierra de Fuller (Dosis 200 ml de una solución al 30% c/ 2 – 4 horas por 3 días) y la Bentonita (Dosis 200 ml de una solución al 7% c/ 2 – 4 horas por 3 días), que son arcillas adsorbentes especiales para intoxicación por Paraquat y Diquat.

Eliminar la sustancia tóxica absorbida

Las sustancias tóxicas pueden ser eliminadas mediante:

a) Gastroenterodiálisis.
b) Métodos de depuración renal.
c) Métodos de depuración extrarrenal.

Gastroenterodiálisis

Consiste en la administración repetida de carbón activado el cual es capaz de disminuir los niveles plasmáticos de ciertos fármacos al provocar el paso de estos de la sangre a la luz intestinal, mediante difusión pasiva dependiente de un gradiente de concentración. Está indicada en la intoxicación por Fenobarbital, Carbamazepina, Difenilhidantoína, Glutetimida, Salicilatos, Teofilina, Dapsona, Nadolol.

Dosis inicial: 1 g/kg de peso

Dosis repetida: 0.2 – 0.3 g/kg de peso.

Métodos de depuración renal

En realidad la depuración renal pretende forzar la extracción del tóxico con aumento del filtrado glomerular del mismo (5 – 10 ml/min), lo que se consigue con el aumento de la volemia y la disminución de la reabsorción tubular al manipular el pH a dicho nivel, acidificándolo o alcalinizándolo según la constante de disociación del tóxico (pK), con el fin de aumentar la ionización y disminuir su reabsorción.

Para que el tóxico pueda ser eliminado por vía renal, ha de ser filtrable a través del glomérulo, lo cual requiere que el producto sea de bajo peso molecular, circule poco unido a proteínas plasmáticas (menos de un 50%), sea hidrosoluble y tenga un volumen de distribución pequeño (1 L/Kg).

Pocas son las sustancias tóxicas en las que se puede aumentar su excreción por este mecanismo.

Métodos de depuración extrarrenal

Existen dos tipos de criterios, generalmente aceptados para la indicación de una técnica de depuración extracorpórea. El primero es clínico y hace referencia al estado del paciente intoxicado, y el segundo se refiere a algunas características intrínsecas del tóxico.

Con relación a los criterios clínicos, cualquiera de las siguientes situaciones, puede sugerir la indicación de estas técnicas:

a) Intoxicación severa con persistencia o empeoramiento de la situación clínica, aún a pesar de las medidas de soporte general ya indicadas.
b) Antecedentes que aumentan el riesgo de complicaciones (edad avanzada, enfermedad cardiorrespiratoria grave).

c) Presencia actual o como antecedente de insuficiencia del órgano de excreción del tóxico (insuficiencia hepática, insuficiencia renal).

Con relación al tóxico deben coexistir las siguientes circunstancias:

a) El tóxico y/o sus metabolitos activos deben tener pequeño tamaño molecular, baja unión a las proteínas plasmáticas (menos de 1 L/Kg de peso), y bajo volumen de distribución que permita se excreción. Con la hemoperfusión pueden extraerse tóxicos que no reúnan todas estas características.
b) Dosis absorbida o niveles sanguíneos potencialmente letales.
c) El efecto del tóxico debe ser relativamente tardío y reversible.
d) No existe un antídoto seguro y eficaz.

Tomando como base estos criterios, se exponen los tóxicos potencialmente tributarios de las técnicas de depuración extrarrenal.

Sustancias tóxicas en las que están indicadas los métodos de depuración extrarrenal

Tóxico	**Concentración Plasmática**	**Hemodiálisis**	**Hemoperfusión**	**Plasmaféresis**
Fenobarbital	*100 mg%*	+++	++++	-
Metanol	*50 mg%*	++++	-	-
Etilenglicol	*50 mg%*	++++	-	-
Salicilatos	*80 mg%*	++++	+++	++
Teofilina	*80 mg%*	+++	++++	?
Talio	*0.5 mg/L*	+++	++	++
Paraquat	*Indicación absoluta*	+	++	?

Litio	*4 mEq/L*	+++	
Meprobamato		+++	++++

Leyenda:

++++: Muy efectivo

+++: Efectivo

++: Efecto de escasa utilidad clínica

+: Poco efectivo

-: Efectividad nula

?: Efectividad cuestionable.

Neutralizar y combatir con la administración de antídotos los efectos producidos por la sustancia tóxica

Se denomina antídoto a cualquier sustancia terapéutica que en diferentes formas contribuye a eliminar la acción y los efectos producidos por las sustancias tóxicas que han penetrado o se han formado en el organismo.

Existen muy pocos antídotos específicos de probada eficacia clínica. Apenas unas 52 sustancias terapéuticas se consideran en la actualidad como antídotos. Otros 150 agentes terapéuticos se utilizan en el tratamiento de las intoxicaciones.

La función antagónica de los antídotos puede ser de tipo químico, farmacológico y fisiológico; y ejercen su acción mediante 5 mecanismos fundamentales, que son:

1. Contrarrestan la formación de metabolitos tóxicos
2. Ejercen una acción competitiva sobre receptores o sitios específicos de determinadas células del organismo.
3. Actúan corrigiendo el defecto funcional o el daño celular producido por el tóxico.
4. Formación de complejos entre la sustancia tóxica y el antídoto que resulte menos tóxico y de fácil excreción renal (quelación).
5. Antídotos que actúan por mecanismo inmunofarmacológicos.

A continuación se presenta el nombre genérico, las indicaciones, dosis recomendadas y los efectos adversos fundamentales de los principales antídotos.

Contrarrestan la formación de metabolitos tóxicos

Acetilcisteína

Nombre genérico:	Acetilcisteína (Mucomyst 20 y 10%)
Dosis vía oral:	Dosis inicial 140 mg/kg. Dosis de mantenimiento: 70 mg/kg c/ 4 horas. Administrar 17 dosis
Dosis vía endovenosa:	Dosis inicial 150 mg/kg en 200 ml de Dextrosa 5% durante 15 minutos. Dosis de mantenimiento: 50 mg/kg en 500 ml de Dextrosa 5% durante 4 horas y 100 mg/kg en 1000 ml de Dextrosa 5% durante 16 horas
Indicaciones:	Intoxicación por Paracetamol en ingestiones superiores a los 100 mg/kg de peso
Efectos adversos:	Vía oral: Náuseas y vómitos. Vía endovenosa: Reacciones anafilácticas (exantema, trombocitopenia, broncoespasmo, hipotensión)

Etanol

Nombre genérico:	Alcohol Etílico
Dosis vía oral:	0.5 – 1 ml/kg de una solución al 50% c/ 4 horas (casos leves) 15 – 25 ml/kg/día de una solución al 10% y de 2 – 5 ml/kg/hora durante la

	hemodiálisis (casos graves)
Indicaciones:	Intoxicaciones por Metanol y Etilenglicol
Efectos adversos:	Náuseas, vómitos, gastritis aguda, embriaguez, hipoglucemia, flebitis cuando se administran soluciones con concentración mayor a un 10%

Antizol

Nombre genérico:	Fomepizol 1 g/mL (4 Metilpirazol)
Dosis vía endovenosa:	15 mg/kg inicialmente, seguido por 5 mg/kg para 12 horas y 10 mg/kg c/ 12 horas hasta que el Metanol o el Etilenglicol sean negativos.
Indicaciones:	Intoxicaciones por Metanol y Etilenglicol
Efectos adversos:	No se han encontrado a dosis de hasta 20 mg/kg, en dosis superiores se reportan náuseas, mareos y aumento de las aminotransferasas

Metionina

Nombre genérico:	Metionina
Dosis vía oral:	2.5 g c/4 horas hasta 10 g tabletas 200 mg.
Indicaciones:	Intoxicación por Paracetamol
Efectos adversos:	Vómitos, incremento de la encefalopatía hepática cuando se administra después de pasadas 10 horas de la ingestión del Paracetamol

Ejercen una acción competitiva sobre receptores o sitios específicos de determinadas células del organismo

Atropina

Nombre genérico:	Atropina Sulfato
Dosis vía endovenosa:	0.015 a 0.05 mg/kg c/ 10 a 30 minutos en dependencia de la severidad de la intoxicación, hasta alcanzar la atropinización (sequedad de la mucosas). Continuar con dosis de mantenimiento durante 48 – 72 horas
Indicaciones:	Intoxicación por sustancias inhibidoras de la colinesterasa
Efectos adversos:	Alucinaciones visuales, retención urinaria, ileo adinámico, taquiarritmias

Anexate

Nombre genérico:	Flumazenil

Dosis vía endovenosa:	Dosis inicial: Adultos 0.3 mg. C/ 1 minutos, hasta lograr la recuperación de la conciencia, no debe pasarse de 2 mg.. No está establecida la dosis en el niño, puede comenzarse con 0.01 – 0.05 mg/kg. Dosis mantenimiento: 0.1 – 0.4 mg/h en infusión de Dextrosa 5% durante 4 – 6 horas
Efectos adversos:	Se han reportado aparición de convulsiones en pacientes con dependencia a las benzodiacepinas

Fisostigmina

Nombre genérico:	Fisostigmina Salicilato
Dosis vía endovenosa:	Adultos 1 – 2 mg niños 0.5 mg, lentamente: puede repetirse la dosis en 5 a 10 minutos si no se revierten los síntomas anticolinérgicos
Indicaciones:	Intoxicación por sustancias con efectos anticolinérgicos (antihistamínicos, antiparkinsonianos, antipsicóticos, antiespasmódicos, alcaloides de la belladona, antidepresivos tricíclicos, plantas). Debe usarse después que se hayan tomado las medidas de soporte de las funciones vitales, de manera excepcional pues la reacciones adversas que provocan pueden ser mayor a los beneficios que reporta.
Efectos adversos:	Hipertensión, arritmias, broncorrea, broncoespasmo, estado epiléptico

Propanolol (Inderal)

Nombre genérico:	Propanolol
Dosis vía endovenosa:	1 – 2 mg en 1 minuto, se puede repetir la dosis 2 minutos hasta 10 mg
Indicaciones:	Intoxicación por Betadrenérgicos
Efectos adversos:	Bradicardia, broncoespasmo, vasoconstricción periférica

Actúan corrigiendo el defecto funcional o el daño celular producido por el tóxico

Acido Fólico y leucovorín (Acido folínico)

Nombre genérico:	Acido 5 – formil tetrahidrofólico
Dosis vía endovenosa:	35 – 50 mg c/ 4 horas en la intoxicación por metanol. En la intoxicación por Metrotexate debe administrarse a razón de 10 mg/m^2 cada 6 horas durante 72 horas.
Indicaciones:	Intoxicación por Metanol, Metrotexate, Trimetropín y Pirimetamina (antagonistas de la enzima tetrahidrofolato reductasa)
Efectos adversos:	Reacciones alérgicas

Oxígeno

Nombre genérico:	Oxígeno
Dosis:	Administrar la cantidad necesaria para mantener una presión parcial de O_2 entre 70 y 80 mm Hg, si no se puede mantener en ese rango con una fracción de O_2 menor de 60% valorar ventilación con presión positiva al final dela expiración
Indicaciones:	Intoxicación con Cianuro
Efectos adversos:	La exposición prolongada a altas concentraciones se asocia al daño del tejido alveolar, en pacientes con enfermedad obstructiva severa o retención crónica de dióxido de carbono puede desencadenar paro respiratorio

Nitrito de Amilo

Nombre genérico:	Nitrito de Amilo
Dosis vía inhalatoria:	Romper 2 ámpulas en un pañuelo
Indicaciones:	Intoxicación por Cianuro
Efectos adversos:	Cefalea, hipotensión, taquicardia, excesiva formación de metahemoglobina

Nitrito de Sodio

Nombre genérico:	Nitrito de Sodio
Dosis vía endovenosa:	Solución al 3% a 2.5 ml/min adultos: 10 ml (300 mg), niños 0.33 ml/kg o 10 mg/kg no pasar de 10 ml
Indicaciones:	Intoxicación por Cianuro
Efectos adversos:	Formación excesiva de metahemoglobina, hipotensión, taquicardia

Tiosulfato de Sodio

Nombre genérico:	Sodio Tiosulfato al 25%
Dosis vía endovenosa:	Adultos: 50 ml de una solución al 25%, niños 1.65 ml/kg de una solución al 25%
Indicaciones:	Intoxicación por Cianuro
Efectos adversos:	Generalmente bien tolerado, excepcionalmente reacciones anafilácticas

Vitamina B_{12} A

Nombre genérico:	Hidroxicobalamina
Dosis vía endovenosa:	Administrar una dosis equivalente a 50 veces la cantidad de cianuro a la que se expuso el paciente. Si no se conoce la cantidad administrar 3 – 4 g
Indicaciones:	Intoxicación por Cianuro
Efectos adversos:	Se han reportados reacciones alérgicas

Kelocyanor

Nombre genérico:	Edetato Cobáltico
Dosis vía endovenosa:	Administrar 300 mg (20 ml), seguido de 50 ml. de Dextrosa al 50%. Si no existe mejoría repetir de acuerdo a la gravedad del paciente
Indicaciones:	Intoxicación por Cianuro
Efectos adversos:	Hipotensión e hipoglucemia

Azul de Metileno

Nombre genérico:	Cloruro de Metiltionina
Dosis vía endovenosa:	1 – 2 mg/kg (0.1 – 0.2 ml/kg de una solución al 1% lentamente. Se puede repetir a la hora
Indicaciones:	Intoxicación por formación de metahemoglobina en los cuales el paciente presenta síntomas y signos de hipoxia o niveles de metahemoglobina superiores a 25%
Efectos adversos:	Náuseas, cefalea y mareos. Metahemoglobinemia con dosis excesiva

Dantroleno

Nombre genérico:	Dantroleno
Dosis vía endovenosa:	1 – 2 mg/kg, repetir si es necesario c/ 5 – 10 minutos. Dosis total 10 mg/kg
Indicaciones:	Intoxicaciones que se acompaña de hipertermia y rabdomiolisis
Efectos adversos:	Debilidad muscular, somnolencia, diarrea

Gluconato de Calcio

Nombre genérico:	Calcio Gluconato
Dosis vía endovenosa:	10 – 20 ml de la solución al 10% (niños 0.2 – 0.3 ml/kg). Se puede repetir si es necesario

Indicaciones:	Hipocalcemia sintomática en el curso de las intoxicaciones por Fluor, oxalatos, fosfatos y citratos. Intoxicación por Anticálcicos cuando aparece hipotensión
Efectos adversos:	Irritación local, hipercalcemia, hipotensión, bradicardia y síncope si la administración es rápida

Glucagón

Nombre genérico:	Glucagón
Dosis vía endovenosa:	Adultos: 5 – 10 mg inicialmente, continuar con infusión de 1 – 5 mg/hora; niños: 0 – 15 mg/kg, infusión a razón de 0.05 – 0.1 mg/kg/h
Indicaciones:	Intoxicación por Beta Bloqueadores. Hipoglucemia persistente en la intoxicación por hipoglicemiantes orales
Efectos adversos:	Hipoglucemia, náuseas, vómitos, reacciones de hipersensibilidad

Vitamina K1

Nombre genérico:	Fitonadiona
Dosis:	Intramuscular o endovenosa: 1, 5 – 10 mg c/ 4 – 8 horas de acuerdo con el tiempo de protrombina y la gravedad del cuadro clínico, las infusiones endovenosas no deben exceder de 1 mg/min. En intoxicaciones por superwarfarínicos el tratamiento se puede extender

	a más de 60 días
Indicaciones:	Intoxicaciones por warfarínicos e indandionas
Efectos adversos:	Rubor, disnea y dolor toráxico en infusión rápida

Pralidoxima

Nombre genérico:	Pralidoxima
Dosis vía endovenosa:	Adultos: 1 – 2 g en 5 – 10 minutos o infusión en 100 ml de Solución Salina 0.9% 1 – 2 ml/kg en 15 – 30 minutos, repetir igual dosis cada 6 – 12 horas para el control de los síntomas nicotínicos en especial la debilidad muscular; niños: 25 – 50 mg/kg o 4 mg/kg/min, dosis inicial máxima 1 g, repetir igual dosis cada 6 – 12 horas
Indicaciones:	Tratamiento de intoxicaciones por sustancias organofosforadas
Efectos adversos:	Náuseas, cefalea, mareos, diplopía

Toxogonín

Nombre genérico:	Obidoxima Cloruro
Dosis vía endovenosa:	Adultos: 250 mg (1 amp), se puede repetir a las 12 horas. Niños: 4 – 8 mg/kg, se puede repetir a las 12 horas
Indicaciones:	Intoxicación por organofosforados

Sulfato de Protamina

Nombre genérico:	Sulfato de Protamina
Dosis vía endovenosa:	0.5 a 0.75 mg de Protamina por cada mg de Heparina administrada (1 mg de Heparina equivalente a 100 unidades)
Indicaciones:	Intoxicación por Heparina
Efectos adversos:	Rubor, hipotensión y bradicardia . Efecto anticoagulante en sobredosis

Formación de complejos entre la sustancia tóxica y el antídoto que resulte menos tóxico y de fácil excreción (quelación)

Azul de Prusia

Nombre genérico:	Hexacianoferrato Férrico de Potasio
Dosis vía oral:	250 mg/kg/día dividido en 4 dosis durante 5 días
Indicaciones:	Intoxicación por Talio
Efectos adversos:	Estreñimiento

BAL

Nombre genérico:	Dimercaprol
Dosis vía intramuscular:	3 – 5 mg/kg c/ 4 horas durante dos días, continuar con igual dosis c/ 12 horas entre 7 y 10 días
Indicaciones:	Intoxicaciones por Arsénico, Mercurio, Oro, Cobre, Níquel y Plomo (encefalopatía plúmbica en combinación con el EDTA Cálcico)
Efectos adversos:	Dolor en el sitio de la inyección con formación de abscesos estériles, hipotensión, náuseas, vómitos, cefalea, fiebre, convulsiones y depresión del Sistema Nervioso Central

EDTA Cálcico

Nombre genérico:	Calcitetracemato Disódico
Dosis:	Endovenosa o intramuscular: 25 - 50 mg/kg/día dividido en 6 dosis durante 5 días (IM) o infusión continua lenta de 1 – 3 mg/ml de Solución Salina 0.9% durante 5

	días. Determinar los niveles de Plomo después del tratamiento
Indicaciones:	Intoxicación por Plomo. En caso de encefalopatía plúmbica debe usarse conjuntamente con el BAL
Efectos adversos:	Náuseas, vómitos, nefrotoxicidad, la infusión rápida puede provocar hipertensión endocraneana

Deferroxamina

Nombre genérico:	Deferroxamina
Dosis vía endovenosa:	Infusión de 15 mg/kg/h, sin pasar de 6 g al día. Se suspende el tratamiento cuando desaparezca el color “rojo vino” de la orina o desaparezcan los signos de la intoxicación
Indicaciones:	Intoxicación por Hierro
Efectos adversos:	Hipotensión y reacción anafiláctica si se utiliza la vía endovenosa rápida. Dolor y absceso estéril en el sitio de la inyección

Penicilamina

Nombre genérico:	D Penicilamina
Dosis vía oral:	15 – 40 mg/kg/día dividido en 4 dosis durante 5 días. Debe administrarse con el estómago vacío. Debe monitorearse los niveles del metal para decidir la necesidad de prolongar el tratamiento
Indicaciones:	Intoxicaciones por Cobre, Oro, Mercurio, Cinc y Plomo

Efectos adversos:	Reacciones de hipersensibilidad, náuseas, anorexia, pérdida del gusto, agranulocitosis, trombocitopenia, estupor, neuritis óptica, no utilizar en pacientes alérgicos a las Penicilinas

DMSA (Succimer)

Nombre genérico:	Acido 2,3 dimercaptosuccínico
Dosis vía oral:	30 mg/kg/día dividido en 3 dosis
Indicaciones:	Intoxicaciones por Plomo, Mercurio y Arsénico
Efectos adversos:	Náuseas, vómitos, aumento de las aminotransferasas

DMPS (Unithiol)

Nombre genérico:	Acido 2,3 dimercaptopropanilsulfónico
Dosis vía oral:	200 mg/m^2/día dividido en 3 dosis durante 10 días
Indicaciones:	Intoxicaciones por Arsénico, Cobre, Níquel y Plomo
Efectos adversos:	Náuseas, vómitos, Síndrome de Stevens – Jonson, dermatitis

Antídotos que actúan por mecanismo inmunofarmacológicos

Anticuerpos Anti – Digoxina (Digibind)

Nombre genérico:	Anticuerpos Anti - Digoxina
Dosis:	Según niveles plasmáticos, 40 mg se unen a 0.6 de Digoxina
Indicaciones:	Intoxicación Digitálica
Efectos adversos:	Reacciones de hipersensibilidad, puede desencadenar fallo miocárdico en pacientes con insuficiencia cardiaca

Anexo 6. Pesticidas causantes de defunción en la provincia de Cienfuegos.

Grupo	*Pesticida*	*Ingrediente Activo (%)*	*Clasificación*	*Cantidad (t)*	*Forma de Presentación*
Fosforados	Abate	-	Insecticida	-	P.H.
	Tamaron	60	Insecticida	20	L.S.
	Metilparation	50	Insecticida	6	E.C.
	Bi-58	30	Insecticida	1.2	L.S.
	Dipterex	80	Insecticida	2.5	P.S.
	Esteladon	-	Insecticida	-	E.C.
Clorinado	Thiodan	50	Insecticida	8	P.H.
Piretroide	Karate	5.0	Insecticida	7.8	E.C.
Carbamato	Mancozeb	80	Funguicida	30	P.H.
	Zineb	75	Funguicida	20	P.H.
	Ridomil	72	Funguicida	13.5	P.H.
	Manebrestan	62.5+9	Funguicida	1.7	P.H.
	Maneb	80	Funguicida	6.0	P.H.
Cúprico	Oxicloruro	50	Funguicida	22	P.H.
Triazol	Score	25	Funguicida	1.0	E.C.
Dipiridilo	Gramoxone	20	Herbicida	3.0	L.S.
Triazina	Gesagrad	50	Herbicida	2.0	P.H.
	Gesapax	80	Herbicida	3.5	P.H.
Trifuralinas	Treflan		Herbicida	4	L.S.
Nuevos no Clasificados	Fusilade	12.5	Herbicida	1	L.S.
	Glyphosate	48	Herbicida	5	L.S.
	Sencor	70	Herbicida	0.3	P.H.

Leyenda:

L.S. ⇒ Líquido Soluble E.C. ⇒ Emulsión concentrada

P.S. ⇒ Polvo soluble P.H. ⇒ Polvo humedecible