

METODOLOGIA ANALÍTICA EN LES INTOXICACIONS AGUDES

M. RODAMILANS PÉREZ, A. GUEVARA ORTIZ de PINEDO, J. MARQUÈS ALAMO, M. BRUNET SERRA i J. POU FERNÁNDEZ*

INTRODUCCIÓ

La toxicologia d'urgències ha d'ésser una unitat funcional basada en el diagnòstic clínic, la seva confirmació analítica, la instauració del tractament escaigut, i la informació completa de les característiques tòxico-cinètiques dels xenobiòtics implicats, en el menor temps possible.

L'objectivació de les dades clíniques i epidemiològiques només pot ésser confirmada mitjançant els resultats analítics aportats pel laboratori. Així doncs, el laboratori ha de tenir una triple funció:

- 1.—Confirmar els diagnòstics i, subsidiàriament, orientar-los quan les dades clíniques siguin poc específiques.
- 2.—Objectivar les dades epidemiològiques.
- 3.—Desenvolupar noves tècniques o modificar-les segons l'epidemiologia, per tant, automodular-se.

L'epidemiologia ens mesura la magnitud del problema de les intoxicacions agudes i és un estri de treball imprescindible per tal de planificar l'anàlisi toxicològica.

Les dades que es presenten a la Taula I fan referència a un hospital urbà, situat al centre de la ciutat de Barcelona (l'Hospital Clínic i Provincial). Sobre un total de 107.060 urgències a l'any 1984, 2.997 van ésser intoxicacions agudes (2,8% del total). La confirmació analítica només es va realitzar en un 49,2% de tots els intoxicats que van acudir al nostre hospital. Tanmateix, la situació en altres àrees de Catalunya on s'ha realitzat una enquesta, o per extrapolació a d'altres de l'Estat Espanyol, poden diferir àmpliament, amb xifres percentuals més baixes d'intoxicats, amb productes molt diferents i, en molts casos, amb patologies més greus que el medi urbà.

Ens interessa destacar que la problemàtica total a Catalunya és menor, en percentatge, que la de l'àrea metropolitana de Barcelona, però més greu en implicar-se en la intoxicació productes agrícoles com els pesticides i herbicides, i una llarga llista d'altres substàncies altament tòxiques. Els resultats que s'ofereixen a la Taula I ens mostren els percentatges de positivitat sobre un total de 1.386 peticions d'anàlisi toxicològica d'urgències de suposats intoxicats aguts.

Pel que fa al grup de Diversos de la Taula I, que ocupa el 7,9% del total de resultats positius, es troben molts productes d'alta toxicitat (cadascun d'ells no arriba a l'1% del total), i és en aquests casos quan el laboratori pot aportar una informació molt valuosa. Els productes detectats foren:

Etilenglicol	Carboxihemoglobina	Metanol
Acetaminofenol	Paraquat	Carbamacepina
Cianur	Teofilina	Tal.li
Digoxina	Organofosforats	Fenitoïna
Organoclorats	Cocaïna	Meprobamat
Amfetamines	Cànem indi	

L'evolució epidemiològica al nostre ambient no solament es veu influenciada per la producció de nous productes farmacèutics, com les noves generacions de Benzodiazepines i Antidepressius, o d'altres productes de síntesi, sinó que depèn de la legislació sanitària referent a la dispensació de fàrmacs, la laboral referent a productes tòxics d'ús industrial, o a la del medi ambient referent a contaminants ambientals, i també, al nivell d'educació sanitària de la nostra societat.

TAULA I
EVOLUCIÓ EPIDEMIOLÒGICA

1983	%	1984	%
Barbitúrics	30,4	Benzodiazepines	31,2
Benzodiazepines	25,3	Etanol	17,2
Etanol	15,1	Barbitúrics	16,8
A. Tricíclics	14,5	A. Tricíclics	12,5
Opiacis	8,2	Opiacis	7,8
Salicilats	1,5	Fenotiacines	4,7
Fendiacines	1,2	Salicilats	1,9
Diversos	3,7	Diversos	7,9

Total Urgències: 107.060 (1984) N.º Intoxicacions agudes: 2.997
% Intoxicacions 2,8

Confirmacions Analítiques en el 49,2% dels casos.

Dades obtingudes del Servei d'Urgències i del Servei de Toxicologia de l'Hospital Clínic i Provincial.

Urgències pediàtriques: Difereixen de tot allò exposat anteriorment en dos aspectes:

1.—Modificació dels protocols d'investigació analítica en funció de l'epidemiologia pediàtrica, que difereix significativament de la dels adults.

2.—Limitació del volum de la mostra, micromostres, que suposen l'establiment de micromètodes analítics.

Els resultats epidemiològics de les intoxicacions agudes en pediatria són referits als de l'Hospital Infantil de Sant Joan de Déu. Sobre un total de 87.000 urgències realitzades en un període de 16 mesos, 1.479 foren intoxicacions (1,7% del total de les urgències); d'aquestes, el nombre d'ingressos fou de 296 (20% de les intoxicacions).

Les intoxicacions afecten al camp pediàtric de forma clara en funció de les edats (Taula II). Pel que fa a l'etiologia, els productes medicamentosos ocupen el 63,48%, els domèstics el 34,55%, i els varis el 1,96% amb unes xifres absolutes de 939, 511 i 29 respectivament (Taula III).

PLANTEJAMENT ANALÍTIC DEL LABORATORI DAVANT UNA INTOXICACIÓ

1.—*Intoxicació d'etiologia coneguda:* és el tipus d'intoxicació més freqüent^{1, 2}. L'aportació del laboratori

* Servei de Toxicologia Hospital Clínic i Provincial. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Servei d'Urgències Medicina Hospital de Sant Joan de Déu. Barcelona.

Correspondència: Servei de Toxicologia. Hospital Clínic i Provincial. C. Villarreal, 170 - 08036-Barcelona.

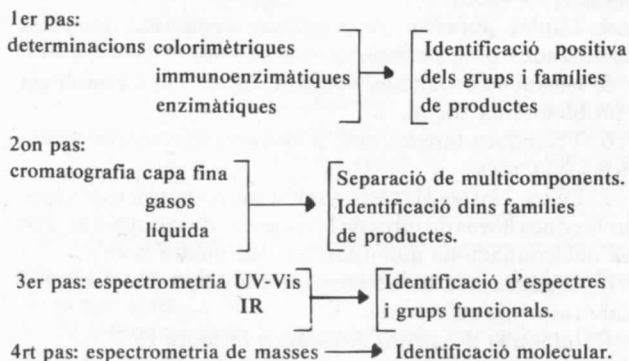
TAULA II
DISTRIBUCIÓ DE LES INTOXICACIONS PER EDATS

Edats	n.º de casos	%
0 a 6 mesos	0	0
6 a 12 mesos	61	4,12
12 a 18 mesos	165	11,15
18 a 24 mesos	182	12,30
2 a 4 anys	668	45,16
4 a 6 anys	165	11,15
més de 6 anys	238	16,09

confirma o descarta el producte esperat. Han de realitzar-se les investigacions complementàries necessàries per tal d'aïllar el tòxic implicat. La resposta en aquest cas és: no hi ha cap altre producte associat dins el protocol d'investigació del laboratori. Confirma l'anamnesi i la clínica de l'intoxicat.

2.—*Intoxicació d'etiologia desconeguda*: en aquest cas l'aportació del laboratori és bàsica. La clínica del malalt és importantíssima ja que orientarà la pauta d'investigació dels productes més probables, compatibles amb la patologia de l'intoxicat.

És fonamental el diàleg clínic-analista. En el cas d'intoxicacions amb clínica poc il·lustrativa cal inicial una línia d'investigació dels productes més freqüents segons les dades epidemiològiques. La seqüència que proposem és la següent:



Altres alternatives contemplarien programes amplis de cromatografia líquida, prèvia extracció neutra, àcida o alcalina³. Altres autors empen programes d'identificació per espectrometria infraroja IR, mitjançant un programa de comparació d'espectres⁴.

VALORACIÓ DE LES DIFERENTS TÈCNiques ANALÍTiques

Les determinacions de barbitúrics mitjançant immunoenzimassaig presenten poques reaccions creuades amb altres fàrmacs, però han d'identificar-se per cromatografia en capa fina o líquida, ja que la seva toxicitat depèn del tipus de barbitúric, així com de la seva concentració. L'immunoenzimassaig, així com d'altres tècniques colorimètriques, no ens possibilita la quantificació sense un coneixement previ del tipus de barbitúric implicat en la intoxicació; ambdós reactius reaccionen amb tots els barbitúrics amb diferent i variable intensitat segons l'estructura química.

Les benzodiazepines presenten poques reaccions creuades amb altres fàrmacs mitjançant immunoenzimassaig, però cal la seva confirmació per cromatografia en capa fina, o líquida, ja que una gran part de la seva toxicitat depèn de la seva capacitat hipnòtica. La resposta de les diferents benzodiazepines a l'immunoenzimassaig és molt variable.

L'immunoenzimassaig, d'antidepressius tricíclics presenta reaccions creuades amb les fenotiacines; així, nivells terapèutics de Clorpromacina poden donar resultats positius a antidepressius tricíclics. Altres fenotiacines donen aquesta interferència a nivells tòxics.

El reactiu colorimètric, en orina presenta reaccions creuades amb antidepressius tricíclics i salicilats^{5,6}. Si l'analista roman atent a la reacció pot observar petites variacions del color inicial segons el producte; o veure com desapareix el color als pocs minuts en algunes fenotiacines i que és estable amb els salicilats.

TAULA III
ETIOLOGIA DE LES INTOXICACIONS INFANTILS

Medicaments	n.º de casos	% de medic.	% del total	Productes domèstics	n.º de casos	% de produc.	% del total
1.— Psicofàrmacs	332	35,35	22,44	1.— Productes de neteja	494	96,67	33,4
Barbitúrics	169	17,99		a) Desinfectants	193	37,76	
Benzodiazepines	122	12,99		alcalis (lleixiu)	123		
Neuroleptics	30	0,31		àcids (salfumant)	27		
Antiepileptics	6			desembussadors	30		
Amfetamines	1			zotal	13		
Altres (mescles)	4			b) aiguarràs	98	19,17	
2.— Aspirina	197	20,97	13,31	c) detergents i sabons	26	5,08	
3.— Broncodilatadors	68	7,24		d) desinfectants sanitaris	9		
4.— Antitussigens (no codeïna)	68	7,24		e) neteja vidres	8		
5.— Vasodilatadors	39	4,15		2.— Productes fitosanitaris		9	1,76
6.— Antisèptics	38	4,04		a) raticides	7		
7.— Vitamines	36	3,83		b) insecticides	2		
8.— Antihistamínics	26	2,76		3.— Hidrocarburs volàtils	4	0,78	
9.— Anovulatoris	24	2,55		4.— Begudes alcohòliques	4	0,78	
10.— Antibiótics	24	2,55					
11.— Codeïna	18	1,91					
12.— Anorexigens	12	1,27					
13.— Diversos	57	6,06					

Malgrat les petites variacions de color, de la seva permanència, o de la diferent resposta immunoenzimàtica en diluir la mostra, és imprescindible realitzar, en tots els casos, dues tècniques analítiques amb mecanismes fisicoquímics diferents que ens permetin diferenciar i confirmar clarament els grups de famílies de fàrmacs, drogues i altres productes tòxics.

MOSTRES A ESTUDIAR

Segons l'ordre de biotransformació:

1. **Líquid gàstric:** Prové del rentat gàstric o vòmit espontani; existeix poca tradició clínica en la seva recollida i remissió al laboratori. És una mostra importantíssima per a la identificació del producte tòxic, ja que generalment no està metabolitzat ni biotransformat.

No ens dona una idea dels nivells absorbits. És inútil la seva recerca fora dels temps màxims de permanència.

2. **Sang-sèrum:** Mostra idònia per a l'anàlisi quantitativa, ja que els nivells del tòxic en aquest medi són directament proporcionals al grau d'intoxicació. És molt important la valoració dels metabòlits actius i el coneixement tòxico-cinètic del xenobiòtic implicat.

És una mostra poc útil quan la permanència del tòxic sigui curta i/o de gran volum de distribució (ex. cànem indi (cannabis), organoclorats, dissolvents orgànics); en aquests casos es precisen tècniques analítiques d'alta sensibilitat.

3. **Orina:** És la mostra ideal per al cribratge de drogues. Millora extraordinàriament la possibilitat de detecció degut a l'efecte de concentració. És molt important detectar els seus metabòlits lliures conjugats.

Dels paràmetres analítico-toxicològics cal destacar:

1. **Qualitatius:** Específicament diagnòstics: presència-absència; són poc freqüents i afecten fonamentalment a intoxicats aguts. La seva detecció és un signe inequívoc d'intoxicació.

2. **Quantitatius:** Només esdevenen diagnòstics quan és possible la seva quantificació. És molt important quantificar els metabòlits actius.

a) **nivells d'impregnació de la població:** sense efectes evidenciables a curt temps (poden produir-se efectes a llarg termini: mutagenètics, carcinogenètics, metabòlics).

Es coneixen poques dades al nostre país sobre nivells d'impregnació de plom, cadmi o organoclorats⁷.

b) **nivells terapèutics:** afecten un grup, cada vegada més nombrós, de la població; se suposen controlats i amb nivells inferiors als tòxics.

Són destacables les reaccions adverses a fàrmacs, produïdes a nivells suposadament terapèutics⁸.

c) **nivells tòxics:** amb quadres clínics molt variables, però sempre amb efecte⁹.

Per tal de diferenciar els nivells tòxics dels d'impregnació, és imprescindible conèixer els límits d'aquests en la població. Així, per exemple, a les intoxicacions per organoclorats és necessari delimitar prèviament els nivells d'impregnació al fluid biològic a estudiar; així doncs, nivells fins a 20 ppb en sang no són indicatius d'una intoxicació aguda, només indiquen una impregnació similar a la resta de la població¹⁰.

PROPOSTA ORGANITZATIVA

En funció de les dades epidemiològiques, la nostra proposta, a títol orientatiu, planteja dues possibles alternatives per tal de conèixer i resoldre la situació actual. La primera d'elles es refereix a l'estructuració d'una xarxa de laboratoris amb tres nivells tecnològics i analítics. La segona opció ofereix un model de xarxa amb un sol laboratori de referència per a aquesta Àrea Sanitària (Comunitat Autònoma o equivalent).

ALTERNATIVA N.º 1

Contempla tres nivells tecnològics i analítics de laboratoris coordinats entre ells.

● **Laboratori nivell A:** A desenvolupar als Laboratoris d'urgències ja existents, que solen dependre dels Serveis d'Anàlisi Clíniques o de Bioquímica, per un millor aprofitament dels recursos existents, tant pel que fa referència al personal, com al material¹¹.

Tenint en compte la importància de la interpretació dels resultats analítics, es fa imprescindible la presència d'un titulat superior responsable de les valoracions, i amb coneixements toxicològics suficients.

Ha d'oferir:

1. Servei 24 hores.
2. Anàlisis qualitatives majoritàriament (60-70%).
3. Anàlisis quantitatives només per a determinats productes (30-40%).
4. Titulat superior responsable, realitzant guardies localitzades o de permanència.
5. Llistat de productes, variable segons l'epidemiologia i problemàtica social.
6. Tècniques ràpides amb poques interferències i reaccions creuades.
7. Les respostes als tests qualitius no haurien de superar les dues hores després de la recepció de les mostres; i en les determinacions quantitatives, les quatre hores.
8. Organització de sistemes de transport de mostres al Laboratori de referència.

Paràmetres del nivell A: segons la taula IV^{12,16}.

TAULA IV
LABORATORI NIVELL A
PARÀMETRES

Immunoenzimoassaig	Benzodiazepines	qualitatiu
	Barbitúrics	qualitatiu
	Antidepressius tricíclics	qualitatiu
	Opiacis	qualitatiu
Colorimetria	Paracetamol	quantitatiu
	Fenotiacines	qualitatiu
Test cinètic-enzimàtic	Salicilats	quantitatiu
	Colinesterases	quantitatiu
	Etanol	quantitatiu

● **Laboratori nivell B:** A desenvolupar als Laboratoris d'Urgències d'Hospitals regionals.

Realitza les tècniques dels laboratoris del nivell A, més d'altres quantitatives, qualitatives i d'identificació cromatogràfica, segons la taula V^{17,18}.

● **Laboratori nivell C:** L'objectiu principal d'aquest laboratori és el d'oferir un ampli espectre de proves quantitatives, qualitatives i d'identificació, dins un Laboratori d'alta especialització toxicològica. Podria ésser el Centre

TAULA V
LABORATORI NIVELL B
PARÀMETRES COMPLEMENTARIS

Colorimetria	Cianur	qualitatiu
	Paraquat	qualitatiu
CO-Oximetria	Carboxihemoglobina	quantitatiu
	Metahemoglobina	quantitatiu
Cromatografia de gasos	Metanol	quantitatiu
Cromatografia capa fina	Identificació de:	qualitatiu
	Hipnòtics	
	Antidepressius tricíclics	

TAULA VI
LABORATORI NIVELL C
PARÀMETRES COMPLEMENTARIS

Cromatografia líquida	Antidepressius tricíclics	quantitatiu
	Barbitúrics	quantitatiu
	Benzodiazepines	quantitatiu
	Opiacis	quantitatiu
Absorció atòmica	Liti	quantitatiu
	Tal.li	quantitatiu
	Plom	quantitatiu
	Mercuri	quantitatiu
Immunoenzimassaig	Ac. Valproic	quantitatiu
	Etosuximida	quantitatiu
	Carbamazepina	quantitatiu
	Fenitoïna	quantitatiu
	Teofilina	quantitatiu
Fluoroimmunoenzímoa.	Digoxina	quantitatiu
Cromatografia de gasos	Dissolvents orgànics	
	d'ús industrial	quantitatiu
	Organofosforats	quantitatiu
	Organoclorats	quantitatiu
	Paraquat	quantitatiu
	Cianur	quantitatiu

de Referència de la xarxa analítico-toxicològica d'una àrea sanitària.

El responsable de la guàrdia ha de tenir suficient experiència prèvia en laboratoris especialitzats en toxicologia analítica¹⁹.

Realitza les tècniques dels laboratoris A i B, i també les detallades a la taula VI^{20,22}.

ALTERNATIVA N° 2:

El Centre de Referència, nivell C, centralitzaria totes les determinacions analítiques dins una àrea toxicològica, la qual pot coincidir amb una àrea autonòmica o regional.

Els laboratoris d'urgències es limiten a la preparació i posterior tramesa de les mostres al Centre de Referència.

Seria l'alternativa més econòmica fins conèixer les dades epidemiològiques que permetessin desenvolupar la futura xarxa toxicològica, segons les necessitats assistencials de cada comarca o àrea sanitària.

CONCLUSIONS

La xarxa proposada no sols contempla el vessant analític, sinó que ha d'ésser una organització que permeti donar una assistència global al malalt; per tant, els laboratoris

haurien de localitzar-se, segons el nostre judici, en aquells hospitals que poguessin oferir una assistència escaient a l'intoxicat agut, amb els següents requisits mínims:

- servei d'urgències.
 - unitat de cures intensives.
 - assistència psiquiàtrica (pròpia o concertada).
- Complementats per:
- protocols d'intoxicacions.
 - farmaciola d'antídots.
 - disponibilitats extractives (diàlisi, hemoperfusió, plasmafèresi).

Una proposta de paràmetres toxicològics d'urgències no segueix uns criteris de selecció de caire bioquímic o hematològic, ja que majoritàriament es tracta de productes aliens a l'ésser viu (xenobiòtics), que interaccionen amb ell, per tant, la llista de probables substàncies a investigar seria interminable (hi ha uns quatre milions de productes registrats, dels quals quaranta mil són d'ús corrent). La selecció ha de venir condicionada per les escasses dades epidemiològiques de què es disposa en l'actualitat. D'una banda, només es coneix parcialment l'epidemiologia dels Centres Assistencials, ja que no disposen d'una àmplia analítica que els permeti objectivar les enquestes verbals; i de l'altra, tampoc no existeix cap mecanisme de declaració voluntària de les intoxicacions a un Centre de Tòxicovigilància que permeti confirmar i conèixer la situació actual^{23,27}.

BIBLIOGRAFIA

1. J. CAMÍ, J. FRATI, M. L. MARTÍN. Acute Poisoning in Barcelona Spain. *Clinical Toxicology*, 1980; 17 (3) 421-428.
2. MILLA J., CAMP J., BORRÀS A., MUNNÉ P., ANGUITA A. Epidemiology of the acute intoxication in Barcelona. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1977; 41: 562-569.
3. EDWIN M. CHAN AND SIU C. CHAN. Screening for Acidic and Neutral Drugs by High Performance Liquid Chromatography in Post-Mortem Blood. *Journal of Anal. Toxicol.*, 1984; Vol 8, nº 4, 173-176.
4. I. SUNSHINE. Handbook of Analytical Toxicology. C.R.C. Press 1969. Cleveland Ohio.
5. I.S. FORREST, F.M. FORREST, AND A.S. MASON. A rapid urine color test for imipramine. *Am. J. Psychiat.* 1960; 116: 1021-1022.
6. I.S. FORREST, F.M. FORREST. Urine color test for the detection of phenothiazine compounds. *Clin. Chem.* 1960; 6: 11-15.
7. M. RODAMILANS, M. BACHS. Elementos Traza. *Química Clínica*, 1984; 3 (1): 33-36.
8. J. R. LAPORTE, G. TOGNONI. Principios de Epidemiologia del medicamento. Ed. SALVAT, 1983, Barcelona.
9. J.J. THOMA, P.b. BONDO, I.SUNSHINE. Guidelines for Analytical toxicology programs. C.R.C. Press 1977, Cleveland Ohio (Vol 2).
10. J. CORBELLA, M. RODAMILANS, J. To. Acumulación y distribución de residuos de Hexaclorobenceno en el organismo humano. V Jornadas Toxicológicas, 1983, Madrid.
11. R. SUÑOL ISALA, G. FOZIGIL. Sobre la qualitat de l'assistència. *Monografies Mèdiques*, 25. 1983; Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears, Barcelona.
12. E.L. SLIGHTOM, J.C. CAGLE, H.H. Mc CURDY, F. CAS-TAGNA. Direct and indirect homogeneous Enzyme-Immunoassay of benzodiazepines in biological fluids and tissues. *J. of Analytical Toxicology*, Vol 16-1, 1982: 22-25.
13. E.L. SLIGHTOM. The Analysis of drugs in blood, bile, and tissues with an indirect homogeneous enzyme immunoassay. *J. Forensic Science*, 23-2, 1978 (292-303).
14. R.J. BASTIANI, W.L. THOLE. EMIT-DAU Syva, Palo Alto, Performance Summary. June 1979.
15. C.C. THOMAS. Poison Detection in human organs. *Publisher*, 1976; 3º Ed. Illinois, U.S.A.
16. DAVID AND COL. *Clin. Chem.* 1984, 30.
17. I. SUNSHINE. Methodology for Analytical Toxicology. C.R.C.

- Press, 1975. Cleveland Ohio.
18. J.J. THOMA, P.B. BONDO, I. SUNSHINE. Guidelines for Analytical Toxicology Programms. C.R.C. Press. 1977; Vol 1. Cleveland Ohio.
 19. CLIFFORD B. WALBERG. Training of personnel for Emergency Toxicology. *J. of Analytical Toxicology*, Vol. 7, nº 3, 1983; 155-157.
 20. I. SUNSHINE, P.I. JATLOW. Methodology for Analytical Toxicology, Vol. II. C.R.C. Press. Boca Raton, Florida, 1982.
 21. W.J. PRICE. Spectrochemical analysis by Atomic Absorption. Heyden and Son Ltd, 1979. Londres Filadélfia, Rheine.
 22. JOHN A. DEAN AND T.C. RAINS, Vol. II. Flame Emission and Atomic Absorption spectrometry, Vol III. Marcel Dekker, 1975, Nova York.
 23. I. SUNSHINE. Guidelines for Analytical Toxicology. C.R.C. Press. 1976; Vol I, Cleveland Ohio.
 24. MARGARET M. Mc CARRON. The Use of Toxicology Tests in Emergency Room Diagnosis. *J. of Analytical Toxicology*, Vol 7, nº 3, 1983; 131-135
 25. DAVID N. BAILEY. The Role of Laboratory in Treatment of the poisoned patient: Laboratory Perspective. *J. of Analytical Toxicol.* Vol 7, nº 3, 1983; 136-141.
 26. CLIFFORD B. WALBERG. Comprehensive Approaches to Emergency Toxicology. *J. of Analytical Toxicol.* Vol 7, nº 3, 1983; 146-148.
 27. N. LÉRY. La Toxicovigilance: Une Metodologic d'étude des effects indésirables des produits chimiques. *Journal de Toxicologie Médicale*, Jul-Sep 83 nº 3 Pag. 161-176.

Ann Med (Barc), 1985, 71: 198-202